

VIGIPHARM - AMIENS

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

ET DE RENSEIGNEMENT SUR LE MEDICAMENT DE PICARDIE

MEILLEURS VŒUX pour l'année 2012

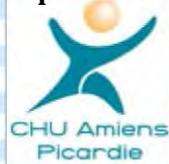
de la part de Michel ANDRÉJAK
et toute l'équipe du Centre Régional de Pharmacovigilance d'Amiens

SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'AFSSAPS, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A) Quinine utilisée dans les crampes musculaires idiopathiques : tenir compte des risques	2
B) Bisphosphonates et risque (rare) de fractures de contrainte atypiques du fémur	2
C) Risque accru d'événements cardiovasculaires et rénaux sous aliskiren (Rasilez®) chez les diabétiques de type 2 ayant une altération de la fonction rénale et/ou une maladie cardiovasculaire	2
D) Nécessité d'une surveillance cardiovasculaire étroite après mise en route du fingolimod (Gilenya®) nouveau traitement oral de la SEP	2
E) Un risque d'erreur médicamenteux à connaître concernant le Velcade®	3
F) La phénylbutazone (Butazolide®) n'est plus disponible	3
G) Rappel des lots chez les pharmaciens des spécialités à base de méprobamate (12.01.12)	3
H) Temsirolimus (Tsoresel®) s'assurer de l'absence de particules avant toute administration	3
I) Information sur les risques liés à l'utilisation de la dompéridone (Motilium®) pour la stimulation de la lactation	3
2- ÉTAT DES LIEUX DE LA CONSOMMATION DE BENZODIAZÉPINE EN FRANCE ET RAPPEL DU BON USAGE DES MÉDICAMENTS DE CETTE CLASSE THÉRAPEUTIQUE	3
NIVEAU DE LA CONSOMMATION DE BENZODIAZÉPINES EN FRANCE	4
LIEN ENCORE INCERTAIN AVEC DES DÉMENCES	4
NÉCESSITÉ DE COMMUNIQUER D'AVANTAGE SUR LE BON USAGE DES BENZODIAZÉPINES	4
3- L'ASSOCIATION ANTI-AGRÉGANTS PLAQUETTAIRES-ANTI-DÉPRESSEURS SÉROTONINERGIQUES : RISQUE ACCRU DE SAIGNEMENT APRÈS INFARCTUS	5
4- LES ANTI-THROMBOTIQUES ET LES ANTIDIABÉTIQUES PREMIÈRES CAUSES D'HOSPITALISATION EN URGENCE POUR EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX CHEZ LES PATIENTS AGÉS (AUX USA...ET AILLEURS)	5
5- L'ÉVOLUTION DES PNEUMOPATHIES SOUS AMIODARONE EST VARIABLE	5
6- LES CORTICOÏDES MULTIPLIENT PAR 2 LE RISQUE D'UN DÉFICIT SÉVÈRE EN VITAMINE D	6
7- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	6

La brochure VIGIPHARM est rédigée et diffusée par le CRPV et le CHU sans aide de l'industrie pharmaceutique.

Rappel : « Tout professionnel de santé ayant constaté un effet indésirable grave (soit entraînant ou prolongeant une hospitalisation, soit entraînant une incapacité ou des séquelles, soit mettant en jeu la vie du patient ou entraînant le décès) et/ou « inattendu » (non répertorié dans les mentions légales) doit en faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance » (décret du 13 mars 1995).

Impression : CHU-AMIENS



PHARMACOVIGILANCE

CHU Sud 80054 AMIENS Cedex 1

Tél : 03 22 45 54 10 / 03 22 45 57 88

Fax : 03 22 45 56 60

Courriel : pharmacovigilance@chu-amiens.fr
site Internet : www.chuamiens.fr/pharmaco/

Rédacteur en chef : Pr M. Andréjak

Comité de rédaction :

Valérie GRAS-CHAMPEL, Valérie BRENET-DUFOUR,
Henri MASSON, Julien MORAGNY

Les déclarations publiques d'intérêt sont disponibles sur simple demande.

ISSN :

1- INFOS DE L'AFSSAPS, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A) Quinine utilisée dans les crampes musculaires idiopathiques : tenir compte des risques

C'est ce qui ressort d'une réévaluation des données concernant leur rapport bénéfice-risque, laquelle amène aux mesures suivantes :

- il faut restreindre l'utilisation de ces spécialités (Hexaquine®, Okinus® et Quinine vitamine C®) au traitement d'appoint de la crampe idiopathique (c'est-à-dire après bilan étiologique) nocturne de l'adulte en cas d'impact sur la qualité de vie après échec des mesures non pharmacologiques (étirement musculaire, hydratation correcte...),
- en l'absence de bénéfice après 4 semaines, le traitement doit être interrompu,
- les données disponibles confirmant le risque de survenue des effets indésirables que le prescripteur doit prendre en compte, risque hématologique surtout : pancytopenie, thrombopénie mais aussi choc anaphylactique ou œdème de Quincke, atteinte hépatique cytolytique ou cholestatique... et le tableau classique du cinchonisme qui peut être observé même aux doses usuelles (ensemble incluant acouphènes, baisse de l'acuité auditive, vertiges, céphalées, nausées, troubles visuels avec risque d'anémie hémolytique).

B) Bisphosphonates et risque (rare) de fractures de contrainte atypiques du fémur

Ce risque concerne a priori tous les bisphosphonates même s'il a initialement été rapporté plutôt avec l'alendronate. Ces fractures sont atypiques dans la mesure où elles sont transverses ou obliques courtes souvent bilatérales se situant entre la partie inférieure du petit trochanter et la zone supracondylienne. Elles surviennent après un traumatisme minime voire en l'absence de traumatisme.

Ces fractures ont pour facteur de risque la durée du traitement (surtout si ≥ 5 ans). Ce risque doit être connu des prescripteurs qui doivent y penser en cas de signalement par le patient de douleur, faiblesse ou gêne au niveau de la cuisse ou dans l'aîne.

C) Risque accru d'événements cardiovasculaires et rénaux sous aliskiren (Rasilez®) chez les diabétiques de type 2 ayant une altération de la fonction rénale et/ou une maladie cardiovasculaire

Ce risque ressort des résultats intermédiaires de l'étude ALTITUDE (résultats qui ont amené à l'interrompre). Cette étude portant sur 8606 patients était menée chez des diabétiques de type 2 avec un risque élevé d'événements cardiovasculaires. L'aliskiren (300 mg/j) était ajouté au traitement standard incluant un IEC ou un ARA2 (versus placebo). Dans l'analyse intermédiaire, était mis en évidence un excès d'AVC non fatals, de complications rénales et d'hyperkaliémie ainsi que d'hypotension.

Dans l'attente d'une analyse approfondie de ces données, il est recommandé de ne pas associer aliskiren et autre inhibiteur du système rénine-angiotensine (IEC ou ARA₂) chez les diabétiques : arrêt d'aliskiren dans une telle situation, pas d'instauration d'une telle association chez les diabétiques.

Communiqué du 27 décembre 2011.

D) Nécessité d'une surveillance cardiovasculaire étroite après mise en route du fingolimod (Gilenya®) nouveau traitement oral de la SEP

L'Agence européenne du médicament a annoncé le 16/01/2012 le lancement d'une réévaluation du rapport bénéfice-risque du fingolimod (Gilenya®) traitement oral (gélule 0,5 mg) indiqué dans la SEP (modulateur des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate, médicament à prescription restreinte indiqué comme traitement de fond des formes très actives de la maladie remittente - récurrente sévère persistant sous interféron β). Ce médicament vient tout juste d'être commercialisé en France (décembre 2011).

La décision de cette réévaluation a été prise à la suite d'évènements cardiovasculaires survenus avec ce traitement, en particulier un décès survenu brutalement moins de 24 h après une première prise chez un patient aux USA. Six autres décès d'origine présumée cardiaque avaient déjà été enregistrés (mort subite et/ou un infarctus du myocarde).

Il était déjà noté dans le RCP qu'un risque de bradycardie était connu avec ce médicament lors dès la mise sur le marché de ce traitement et que de ce fait il avait été demandé que la première administration devait être réalisée en établissement hospitalier avec surveillance clinique pendant 6 h.

Dans l'immédiat et avant les conclusions de la réévaluation européenne en cours, il a été recommandé de :

- faire un ECG avant la première prise,

- surveiller le patient en hospitalisation pendant 24 h (contre 6 h dans le cadre des recommandations européennes) avec surveillance ECG continue ainsi que de la PA (monitorage continu automatique ou prise manuelle PA et FC toutes les heures),
- de poursuivre la surveillance au-delà de 24 heures (et jusqu'à disparition des anomalies) en cas de bradycardie significative ou symptomatique ou de trouble de la conduction auriculo-ventriculaire,
- d'alerter le patient que celui-ci doit consulter immédiatement en cas de malaise, douleur thoracique...

Point d'information Afssaps du 20/01/12.

E) Un risque d'erreur médicamenteux à connaître concernant le Velcade®

Le Velcade® (bortezomib) est un médicament majeur pour la prise en charge du myélome. Ce médicament doit être administré par voie i.v. Trois cas d'administration accidentelle par voie intrathécale (erreur qui s'était produite lorsqu'une chimiothérapie intrathécale était programmée au même moment que l'administration i.v de Velcade®) ont été enregistrés avec dans les 3 cas une évolution fatale malgré une prise en charge adaptée.

Nécessité absolue de mesures préventives d'un tel type d'erreur (dissociation dans le temps étiquetage ne permettant aucune équivoque, double lecture de l'étiquetage des seringues, formation informatique de tous les personnels concernés...).

F) La phénylbutazone (Butazolid®) n'est plus disponible

Un arrêt de production et de commercialisation de cet AINS qui a été l'un des chefs de file de cette classe thérapeutique, particulièrement efficace dans certains rhumatismes inflammatoires chroniques résistants aux autres AINS en particulier la spondylarthrite ankylosante a été annoncée fin décembre 2011. Les limites apportées de très longue date à l'usage de ce médicament étaient liées à son risque élevé d'accidents hématologiques, en particulier agranulocytose, si bien que son utilisation n'était plus qu'extrêmement limitée.

G) Rappel des lots chez les pharmaciens des spécialités à base de méprobamate (12.01.12)

Celle-ci fait suite au retrait d'AMM décidée par l'Afssaps à l'issue de la réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque de cette molécule ainsi qu'annoncé le 28/07/11 (et dans l'attente de la même réévaluation au niveau européen). Les spécialités concernées sont l'Equanil®, le Méprobamate Richard® et la Mépronizine®.

H) Temsirolimus (Torisel®) s'assurer de l'absence de particules avant toute administration

Cette information est diffusée le 20/12/11 par les laboratoires Pfizer en accord avec l'Afssaps. En effet, ceci peut être lié à des anomalies de fabrication de ce produit par les laboratoires Ben Venue aux USA, problèmes qui concernent également des médicaments antimétaboliques.

I) Information sur les risques liés à l'utilisation de la dompéridone (Motilium®) pour la stimulation de la lactation

Il est rappelé que la galactorrhée est un effet indésirable de ce médicament antidopaminergique indiqué comme anti-émétique. L'utilisation comme stimulant de la lactation correspond à une utilisation hors AMM avec un risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsade de pointes. Cette mise en garde est formulée malgré l'absence d'effet indésirable cardiaque chez des nouveau-nés allaités par des femmes prenant ce médicament.

2- ETAT DES LIEUX DE LA CONSOMMATION DE BENZODIAZEPINE EN FRANCE ET RAPPEL DU BON USAGE DES MEDICAMENTS DE CETTE CLASSE THERAPEUTIQUE.

Depuis quelque temps, l'accent a été mis sur l'importante consommation de benzodiazépines en France et les risques liés à celle-ci jusqu'à une augmentation du risque avancé sans être formellement démontré de voir se développer une maladie d'Alzheimer (notion largement reprise il y a quelques semaines dans les médias et la grande presse).

L'Afssaps vient de publier un point sur la réalité de la consommation de ces médicaments en France et de diffuser un communiqué de presse repris par certains quotidiens (par ex le Figaro du 17 janvier).

22 benzodiazépines ou molécules apparentées sont actuellement commercialisées en France et indiquées, selon le profil d'action des molécules, dans le traitement de l'anxiété, des troubles sévères du sommeil, de l'épilepsie ou des contractures musculaires douloureuses.

Les anxiolytiques sont à titre d'exemple l'alprazolam (Xanax®), le bromazépam (Lexomil®), le lorazépam (Ativan®), le clorazépate (Tranxene®) ou le diazépam (Valium®), les hypnotiques sont le flunitrazépam (Rohypnol/Narcozep), le loprazolam (Havlane®), le lormétazépam (Noctamide®). Sont apparentés aux benzodiazépines les hypnotiques zolpidem (Stilnox®) et zopiclone. En outre, cette classe comprend le myorelaxant tétrazépam et l'anti-épileptique clonazépam (Rivotril®).

NIVEAU DE LA CONSOMMATION DE BENZODIAZÉPINES EN FRANCE

Dans ce rapport d'une cinquantaine de pages, l'Afssaps dresse un état des lieux de la consommation actuelle des benzodiazépines en France et son évolution depuis 10 ans d'après les données de ventes disponibles, les données de remboursement de l'assurance maladie, les études réalisées sur des populations particulières et des données provenant de son système de vigilance. Il apparaît que, **chaque année, un Français sur cinq consomme au moins une benzodiazépine ou une molécule apparentée**. Près de 60 % des patients sont des femmes. La consommation augmente avec l'âge. En 2010, 134 millions de boîtes ont été vendues en France, soit 3,8 % de la consommation totale des médicaments en volume. Il est souligné dans le rapport que ce niveau est particulièrement élevé compte tenu du fait que ces médicaments sont **sur prescription médicale obligatoire** avec une **durée limitée d'utilisation telle que définie dans le RCP**. Leur chiffre d'affaires total était de 183 millions d'euros (en prix fabricant hors taxes), soit 0,7 % des ventes de médicaments en France en valeur en 2010. Les benzodiazépines sont principalement prescrites en médecine générale. Il est noté dans ce rapport qu'existe depuis 10 ans « une stabilisation voire une diminution de la consommation des benzodiazépines » (conséquences des mesures déjà mises en place pour favoriser leur bon usage ?). La consommation des benzodiazépines anxiolytiques auraient ainsi diminué en France en moyenne de 1,8 % par an depuis 2002 avec toutefois une reprise de la consommation en 2010 (explication ?). Celle des hypnotiques s'est stabilisée sur les dix dernières années.

Par contre, la consommation des benzodiazépines indiquées dans les contractures musculaires et dans l'épilepsie a progressé, avec une hausse annuelle moyenne de 3,6 % de l'usage de tétrazépam (Myolastan® et génériques) depuis 2010 (à noter que ce médicament est déremboursé depuis fin 2011) et de 4,5 % pour le clonazépam (Rivotril®). L'Afssaps note que ces derniers ne sont pas toujours perçus comme étant des benzodiazépines.

LIEN ENCORE INCERTAIN AVEC DES DEMENCES

Parmi les risques associés aux benzodiazépines, figurent des troubles de la mémoire et du comportement qui sont accrus chez le sujet âgé, ainsi qu'un risque, quel que soit l'âge, d'abus et de dépendance psychique ou physique, avec la possibilité de survenue d'un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement. Des études suggèrent l'existence sans cependant clairement le démontrer, d'un lien entre benzodiazépines et démence, en particulier la maladie d'Alzheimer. Les résultats des études réalisées ne sont pas concordants. L'Afssaps évalue actuellement cette problématique.

Ainsi, sur dix études publiées, cinq études concluent à une association, une retrouve un effet protecteur des benzodiazépines sur l'apparition d'une démence et quatre ne retrouvent pas d'association ou ne permettent pas de la mettre en évidence pour des raisons statistiques. Au chapitre des risques, l'Afssaps cite également la possibilité de détournements et usages abusifs chez les toxicomanes et un usage criminel à des fins de soumission chimique. Il est aussi à considérer que la consommation de benzodiazépines augmente le risque d'accidents de la route (effet sédatif).

NÉCESSITÉ DE COMMUNIQUER DAVANTAGE SUR LE BON USAGE DES BENZODIAZÉPINES

L'Afssaps constatant que les mesures déjà mises en place ont permis de stabiliser voire faire diminuer la consommation et favoriser le bon usage, déclare vouloir « renforcer les mesures déjà initiées et en proposer de nouvelles » en termes d'information de prescription et délivrance davantage encadrées (limitation de la durée de prescription, utilisation d'ordonnances sécurisées pour certaines benzodiazépines détournées par les toxicomanes ou restrictions d'indications pour certains médicaments, modifications galéniques entreprises pour limiter la soumission chimique). Les benzodiazépines les plus impliquées dans des cas d'abus et d'usage détourné font l'objet d'une surveillance renforcée. Des mesures nouvelles pourraient « être proposées d'ordre réglementaire en encadrant, par exemple, davantage les conditions de prescription et de délivrance ». Il est évoqué la possibilité d'étendre de la prescription de l'ensemble des benzodiazépines sur ordonnance sécurisée. Une enquête est en cours à ce sujet (résultats courant 2012 ?)

Une autre piste à l'étude serait de réduire la taille des conditionnements afin de « mieux adapter la quantité délivrée à la quantité prescrite ». Devraient également être mises en place des études sur les déterminants sociaux, économiques et culturels liés au recours aux benzodiazépines et aux médicaments psychotropes » pour « mieux comprendre les raisons de la forte consommation de psychotropes en France » et ainsi « adapter les actions mises en œuvre par les autorités sanitaires ».

Une réunion scientifique devrait se tenir en 2012 pour débattre des mesures les plus adaptées pour limiter les risques liés à une consommation excessive de benzodiazépines. Des études permettant de mieux analyser le risque potentiel de démence dont la maladie d'Alzheimer, associé à la consommation de benzodiazépines. Il est décidé de mener des actions de communication vers les professionnels de santé et en particulier les médecins généralistes.

Parmi les messages essentiels à faire passer :

- bien « peser » la première prescription
- limiter les posologies et la durée de traitement
- ne pas associer plusieurs benzodiazépines entre elles
- savoir réévaluer régulièrement la pertinence du traitement
- savoir recouvrir aux thérapeutiques non médicamenteuses
- renforcer la formation initiale et continue des médecins sur les psychotropes

Enfin, il est proposé de développer l'information auprès du grand public et de faire passer le message que les benzodiazépines « ne sont pas des médicaments anodins ».

3- L'ASSOCIATION ANTI-AGREGANTS PLAQUETTAIRES-ANTI-DEPRESSEURS SEROTONINERGIQUES : RISQUE ACCRU DE SAIGNEMENT APRES INFARCTUS

C'est la conclusion d'une étude rétrospective portant sur 27 058 patients canadiens âgés de plus de 50 ans entre 1998 et 2009. Par comparaison à la prise d'aspirine seule, la prise d'aspirine est à l'origine d'une augmentation de 42 % du risque de saignement lorsqu'elle est associée à un inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine (ISRS). En cas de double prise aspirine + clopidogrel, le risque est augmenté de 57 % par la prise associée ISRS. La conclusion est que la prescription d'un ISRS doit faire l'objet d'une évaluation patient par patient de son intérêt clinique après infarctus.

Labos C et coll. Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. CMAJ sept 2011.

4- LES ANTI-THROMBOTIQUES ET LES ANTIDIABÉTIQUES PREMIÈRES CAUSES D'HOSPITALISATION EN URGENCE POUR EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX CHEZ LES PATIENTS AGÉS (AUX USA... ET AILLEURS)

D'après une base de données US, c'est en pratique ces deux classes médicamenteuses qui représentent les 2/3 des hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux en urgence aux Etats-Unis chez les personnes âgées.

Les auteurs des CDC (Centers for Diseases Control and Prevention) ont analysé 5 077 cas puis ont extrapolé leur résultat qui excluaient les intoxications volontaires ou non sur la totalité de la population américaine pour les personnes de 65 ans et plus.

Quatre médicaments ou classes de médicaments étaient responsables des deux tiers des cas : les antivitamines K (warfarine) (33,3 % des cas), les insulines (13,9 %), les anti-agrégants plaquettaires (13,3 %) et les antidiabétiques oraux (10,7 %).

Les complications des deux classes d'antithrombotiques étaient essentiellement des hémorragies. Les complications des deux classes d'antidiabétiques étaient bien entendu liées aux hypoglycémies.

Parmi les autres médicaments responsables d'effets indésirables conduisant à une hospitalisation en urgence, il y avait ensuite les analgésiques opioïdes (4,8 %), les antibiotiques (4,2 %), la digoxine (3,5 %). Les auteurs estiment donc que si l'on veut avoir un impact significatif sur les hospitalisations pour effets indésirables de médicaments chez les personnes âgées, il faut d'abord se centrer sur les catégories de médicaments responsables des plus grands nombres de cas, même si, en soi, ils ne sont pas nécessairement les plus à haut risque, donc sur les antithrombotiques et les antidiabétiques.

Budnitz D et coll. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older americans. N Engl J Med 2011 ; 365 : 2002-11.

5- L'ÉVOLUTION DES PNEUMOPATHIES SOUS AMIODARONE EST VARIABLE

C'est la conclusion d'une série de 13 cas analysés rétrospectivement (cas diagnostiqués entre 2000 et 2010 dans le service de pneumologie du CHU de Tours. Lors d'une évaluation à moyen terme (entre 1 et 6 mois après l'arrêt du traitement), tous les symptômes cliniques (toux, fièvre, altération de l'état général) avaient disparu sauf la dyspnée qui persistait et que l'on retrouvait à long terme chez 9 patients. Le syndrome restrictif à l'exploration fonctionnelle respiratoire et le trouble de diffusion du CO initialement présents s'amélioraient

lentement et significativement au bout de 6 mois sans toutefois disparaître complètement. Les lésions de fibrose étaient présentes mais minimales au scanner thoracique initial chez 11 des 13 patients. Elles se majoraient faiblement à moyen terme et restaient stables à long terme. Des séquelles peuvent donc persister de façon prolongée après l'arrêt du traitement. De l'intérêt de savoir reconnaître aussi précocement que possible ces atteintes pulmonaires.

Congrès de Pneumologie de langue française, janvier 2012, abstract n°234 (Rev Mal Resp ; 2012 : 29, hors série 1).

6- LES CORTICOÏDES MULTIPLIENT PAR 2 LE RISQUE D'UN DÉFICIT SÉVÈRE EN VITAMINE D

C'est la conclusion d'une étude menée sur la base de données américaine NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) sur 22 650 patients adultes et enfants. Étaient évalués les taux de 25 hydroxycholecalciférol (un taux < 10 ng/ml témoigne d'un déficit sévère en vit D). 0,9 % de cette population prenait des corticoïdes oraux. 11 % de ces patients sous corticoïdes présentaient un déficit sévère en vit D (contre 5 % des patients ne prenant pas de corticoïdes). Le risque était multiplié par 2,36, ce risque restant significatif après ajustement multivarié. Le risque apparaît plus important chez les moins de 18 ans. Ces résultats suggèrent l'intérêt d'un suivi de la vitamine D chez ces patients et si nécessaire une supplémentation.

Skervsky AL et coll. Association of glucocorticoid use and low 25-hydroxyvitamin D levels. Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). J Clin Endoc Metab 2011

7- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

AMLODIPINE (Amlor®)

Hypertrophie gingivale Stomatologie

Cas rapporté chez un enfant de 9 ans (traitée pour HTA associée à une glomérulonéphrite). Dose augmentée progressivement, hypertrophie dès l'atteinte de la dose de 12,5 mg/j.

J Pharm Technol 27 : 158-63 2011 Amlodipine-induced gingival hyperplasia in a child. Ahmad et coll.

AMLODIPINE (Amlor®)

Oedème pulmonaire Pneumologie

Dans le cadre d'une intoxication volontaire (280 mg). Hypotension marquée. Initialement, pas de signe d'insuffisance cardiaque ou respiratoire mais progressivement apparition de signes d'insuffisance cardiaque (au 2ème j) avec dyspnée, râles crépitants bilatéraux. Installation d'un oedème pulmonaire majeur avec épanchements pleuraux. Association à une hypocalcémie sévère.

BMJ Case Reports online 2011 Amlodipine poisoning complicated by acute non-cardiogenic pulmonary oedema. Hasaon et coll

BEVACIZUMAB (Avastin®)

Perforation de la cloison nasale ORL

Rapportée chez une femme de 46 ans ayant eu 16 cures de cet anti-VEGF dans le cadre d'un cancer colorectal (dans le cadre d'un protocole FOLFOX). Epistaxis et mise en évidence d'une perforation de 1,5 sur 1 cm de la cloison nasale.

Acta Oncol 50 : 578-81 2011 Bevacizumab-induced nasal septal perforation : incidence of symptomatic event(s) in colorectal cancer patients. Kamiscal JA et coll.

BLEOMYCINE (Bléomycine Bellon®)

Pneumopathie interstitielle Pneumologie

Rapportée chez un patient de 65 ans traitée pour une maladie de Hodgkin. Dyspnée et toux sèche 3 semaines après la fin d'une 6ème cure (avec doxorubicine, vinblastine et dacarbazine). Hypoxémie et râles crépitants des bases et des champs pulmonaires moyens. Aspect typique de pneumopathie interstitielle à la radio de thorax et au scanner. Amélioration lente après arrêt de la bléomycine. Guérison avec absence de séquelle.

J Clin Oncol 29 : 691-3 2011 Complete resolution of life-threatening bleomycin-induced pneumonitis after treatment with imatinib mesylate in a patient with Hodgkin's lymphoma. Carnevale-Schianca F et coll

CETUXIMAB (Erbitux®)

Réaction d'hypersensibilité

D'évolution fatale chez un patient de 63 ans traité pour un cancer du colon métastatique (avec irinotécan). Au bout de quelques minutes de perfusion, sueurs, hypersialorrhée et diarrhée puis dyspnée, troubles de conscience, désaturation O₂. Ensuite, détresse respiratoire. A la radio, infiltrats pulmonaires bilatéraux. A l'autopsie alvéolite hémorragique diffuse.

J Clin Oncol 29 : e680-1 2011 Fatal infusion reaction. The need for predictive risk factors and safer patient selection. Troaconi et coll

<p>CYPROTERONE (Androcur®) Méningiome Neurologie Chez un transsexuel prenant de fortes doses de cyprotérone depuis 10 ans (en association avec l'estradiol). Céphalées amenant à découvrir en imagerie une méningite de la convexité temporale de 4,2 cm³. 39 mois plus tard, aggravation des céphalées et majoration nette en imagerie du méningiome déjà mis en évidence (25,7 cm³) avec apparition d'un nouveau méningiome de petite taille. Réduction nette de la taille du premier méningiome 10 mois après arrêt de la cyproterone et impossibilité de remettre en évidence le second. Acta Neurochir 152 : 1955-6 2010 Regression of meningioma after discontinuation of cyproterone acetate in a transsexual patient. Cebula et coll</p>
<p>ERGOTAMINE-CAFEINE (Gynergène®) Fibroses Cardiologie Manifestations multisystemiques de fibroses décrites chez une femme de 43 ans sous traitement pour une migraine avec des suppositoires d'ergotamine-caféine depuis environ 12 ans (au moins 3/jours). Fibrose retroperitoneale et atteinte des valves cardiaques épaissies dans l'ensemble avec régurgitation aortique, mitrale et tricuspide. Ann Acad Med Singapore 40:327-8 2011 Multisystem fibrosis and long-term use of ergotamine. Murad et coll</p>
<p>ERLOTINIB (Tanceva®) Epanchement pleural Ascite Hépato-gastro-entérologie Aggravation marquée de ces épanchements chez un homme de 71 ans recevant ce traitement dans le cadre d'une chimiothérapie de 2ème ligne pour un cancer du poumon métastatique. J Clin Oncol 29 : e75-7 2011 Increase of ascites and pleural effusion misleadine assessment of antitumour response to erlotinib in adenocarcinoma of the lung. Tachihara M et coll</p>
<p>FEBUXOSTAT (Adénuric®) Interaction Avec l'azathioprine chez une femme de 66 ans transplantée rénale et recevant par ailleurs ciclosporine et prednisone. Après 6 semaines de traitement en raison d'une goutte, nausées, vomissements, diarrhée et pancytopenie. Transplantation 2011 New treatment option-same old drug interaction. Kaczorski et coll</p>
<p>FINGOLIMOD (Gilenya®) Mélanome Dermatologie Après 57 mois de traitement pour SEP mise en évidence d'une macule pigmentée se présentant sous la forme d'un naevus melanocytaire pigmenté de manière irrégulière. Mélanome ex naevo à la biopsie. Arch Dermatol 147 : 991-2 2011 Melanoma occuring during treatment with fingolimod for multiple sclerosis : a case report. Baumann Fonzett K et coll</p>
<p>FLECAINIDE (Flecaine®) Trouble du rythme Cardiologie Série de 9 patients (52-75 ans) traités pour fibrillation auriculaire dont 3 ont fait une mort subite avec arguments pour une origine rythmique à l'autopsie. Dans les autres cas, troubles du rythme à type de tachycardie ventriculaire et, dans un cas, flutter auriculaire. J Int Med 270 : 281-90 2012 The safety of flecainide treatment of atrial fibrillation. Long-term incidence of sudden death and proarythmic events. Almroth et coll</p>
<p>GEMCITABINE (Gemzar®) Pneumopathie organisée Pneumologie Décrite chez une femme d'une cinquantaine d'années traitée pour un carcinome à cellules squameuses invasif (avec carboplatine). Après la 2ème cure, dyspnée d'aggravation rapide. Infiltrats interstitiels extensifs des deux champs pulmonaires. Infiltration granulomateuse à la biopsie avec BOOP. Evolution favorable sous corticoïdes. BMJ Case Rep 4058 2011 BOOP as a rare complication of gemcitabine therapy. Kavar et coll</p>
<p>GEMCITABINE (Gemzar®) Pneumopathie interstitielle Pneumologie Rapportée chez une femme de 54 ans traité pour cancer du sein métastatique. Atteinte pulmonaire diagnostiquée à la suite de 14 cures : dyspnée d'aggravation progressive avec, au scanner, opacités en verre dépoli. Syndrome restrictif à l'exploration fonctionnelle et désaturation O₂. Pas d'amélioration à l'arrêt du traitement. Aspect de bronchiolite à la biopsie. Clin Med Ins Oncol 5 : 171-6 2011 A case of late-onset de gemcitabine lung toxicity. Sherrod et coll</p>

<p>ITRACONAZOLE (sporanox®)</p> <p>Interaction</p> <p>Avec l'ergotamine que la patiente prenait régulièrement depuis des années. Après prise d'itraconazole pour candidose vaginale, douleurs bilatérales des avant-bras avec hypoesthésie et refroidissement. Diminution des pouls artériels. Ischémie confirmée par doppler et angiographie montrant réduction du calibre des artères. Thromb J 9 2011 Upper limb artery segmental occlusions due to chronic use of ergotamine combined with itraconazole, treated by thrombolysis. Cervi E et coll</p>
<p>LINEZOLIDE (Zyvoxid®)</p> <p>Acidose lactique Métabolisme</p> <p>Trois cas pédiatriques dans le cadre du traitement d'infections à enterocoques résistants à la vancomycine (6 mois dans 2 cas, 16 mois dans le 3ème). Dans un cas, notion d'une réintroduction positive. Les 3 cas ont été d'évolution fatale.</p> <p>Ped Inf Dis J 30 : 804-6 2011 Linezolid and lactic acidosis. A role for lactate monitoring with long-term use in children. Su et coll</p>
<p>LISINOPRIL (Zestril, Prinivil®)</p> <p>Angio-oedème digestif Hépato-gastro-entérologie</p> <p>Chez une femme de 57 ans traitée pour HTA. Troubles digestifs mal définis quelques semaines après la mise en route du traitement puis épisodes de nausées et vomissements. Quelques mois plus tard, douleurs abdominales violentes justifiant une laparotomie exploratrice. Augmentation des doses de lisinopril pour un meilleur contrôle tensionnel. Trois hospitalisations en urgence pour les mêmes symptômes. A l'imagerie, mise en évidence d'un épaissement diffus des parois duodénales et jéjunales (épaisseur X pour 4) avec mise en évidence d'un oedème muqueux. Evolution très rapidement favorable à l'arrêt.</p> <p>Clev Clin J Med 78 : 297-304 2011 Visceral angioedema due to an angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. Korniyenko et coll</p>
<p>METFORMINE (Glucophage®,...)</p> <p>Acidose lactique Métabolisme</p> <p>Série de 6 cas de patients âgés de 54 à 81 ans pris en charge pour des symptômes non spécifiques chez qui étaient mis en évidence une déshydratation marquée, une insuffisance rénale aigue et dans tous les cas acidose lactique. Dans 5 des 6 cas, notion d'une prise associée d'aspirine, de diurétique et/ou d'IEC. Les patients ont été dialysés et 4 d'entre eux ont nécessité une ventilation mécanique. Evolution rapidement favorable (parallèlement à la baisse des metforminémies)</p> <p>PLOS One 6 : e23 200 2011 Management of metformin associated lactic acidosis by continuous renal replacement therapy. Keller et coll</p>
<p>METHADONE (Méthadone®)</p> <p>Torsade de pointes Cardiologie</p> <p>Chez un homme de 61 ans, héroïnomanie sous méthadone hospitalisé en urgence pour épisodes syncopaux très brefs. A l'ECG QTc à 626 msec. Enregistrement de brefs épisodes de torsade de pointes.</p> <p>Heart Lung 40 : 448-53 2011 Methadone-induced torsades de pointes. A twist of fate. Thanavaro et coll</p>
<p>NICORANDIL (Adancor®, Ikorel®)</p> <p>Ulcères digestifs Hépato-gastro-entérologie</p> <p>Rapportés chez deux patients âgés avec, dans un cas, ulcères du caecum révélés par une diarrhée et des douleurs abdominales et dans l'autre ulcère au niveau d'une stomie après chirurgie d'une diverticulose avec perforation. Evolution favorable dans les deux cas après arrêt du traitement par le nicorandil.</p> <p>Surg Lapar Endosc Percut Tech 21 : e132-3 2011 Colonic and parastomal ulceration related to nicorandil. Payse et coll</p>
<p>OXALIPLATINE (Eloxatine®)</p> <p>Alveolite diffuse Pneumologie</p> <p>D'évolution fatale dans le cadre de la prise en charge d'un adénocarcinome sigmoïdien. Après 9ème cure (doses réduites du fait d'une asthénie intense après chaque cure), toux sèche avec fièvre, dyspnée, râles crépitants bilatéraux, désaturation O2. Opacités diffuses à la radio de thorax. Hypereosinophilie. Survenue ensuite d'un pneumothorax. Aggravation et décès. Atteinte alvéolaire diffuse.</p> <p>Clin Colorectal Cancer 18 : 198-202 2011 Fatal diffuse alveolar damage associated with oxaliplatin administration. Watkins et coll</p>
<p>OXALIPLATINE (Eloxatine®)</p> <p>Réactions allergiques Allergie</p> <p>Dix cas dans le cadre de cancers colorectaux survenus en 5 à 112 minutes de manifestations allergiques, rougeur faciale, hypersudation, eruption cutanée, prurit, difficultés respiratoires, hypotension.</p> <p>Gan to Kagako Ryohos 37 2101-4 2011 A retrospective survey on allergic reactions to oxaliplatin. Honda S et coll</p>

<p>PANTOPRAZOLE (Inipomp®) Réaction anaphylactique Dermatologie Chez un homme de 50 ans dans le cadre d'une anesthésie générale. Dans les 5 minutes de la mise en route de la perfusion (associée à un corticoïde) hypotension, hypoxémie, tachycardie et éruption cutanée. Prick-test réalisé 6 mois plus tard positif. J Anesth 25 : 606-8 2011 Anaphylaxis to pantoprazole during general anesthesia. Lai et coll</p>
<p>PENTAMIDE (Pentacarinat®) Pneumothorax Pneumologie Chez un patient de 55 ans infecté par le VIH dans le cadre de la prévention d'infection à Pneumocystis. Après augmentation de la dose délivrée en aérosol et dans les 2 minutes du début de l'administration, dyspnée, sueurs profuses puis arrêt cardio-respiratoire qui n'a pu être réanimé. J For Legal Med 18 : 332-5 2011 Fatal bilatéral pneumothorax following administration of aerosolised pentamidine. Green A et coll</p>
<p>RABEPRAZOLE (Pariet®) Néphrite interstitielle Néphrologie A l'origine d'une insuffisance rénale aigue chez un patient de 70 ans. Elévation de la créatininémie au bout d'une semaine de traitement avec B2-microglobulinurie. Diagnostic confirmé par biopsie. Evolution favorable à l'arrêt. Nippon Naika Gakkari Zasshi 100 : 1391-3 2011 A case of acute renal failure induced by rabeprazole. Iwamoko et coll</p>
<p>RALTEGRAVIR (Isentress®) Syndrome d'hypersensibilité Chez une femme de 64 ans. Changement de traitement en raison de l'apparition de résistance au VIH. Après 6 semaines de traitement, hospitalisation pour érythème apparu 9 j plus tôt d'aggravation rapide avec prurit oedème facial, polyadénopathie, élévation des transaminases, hyperéosinophilie. Dermatol Online J 17 2011 DRESS syndrome associated with raltegravir. Zhang et coll</p>
<p>RITONAVIR (Norvir®) Interaction Avec le propionate de fluticasone (Sérétide®) en inhalation donné pour un asthme chez 3 patients traités au long cours par un traitement d'infection HIV incluant le ritonavir. Avec développement de tableaux de syndromes de Cushing caractéristiques. Rôle de l'effet inhibiteur enzymatique. J Asthma 40 : 860-3 2011 Inhaled fluticasone causes Cushing's syndrome to patients treated by ritonavir Mahlab-Guri et coll</p>
<p>SALBUTAMOL (Ventoline®) Acidose lactique Métabolisme Chez une adolescente de 17 ans utilisant des doses excessives de salbutamol en spray dans le cadre d'une poussée aigue d'asthme. Avec tachycardie sinusale et hypokaliémie. Evolution favorable en 24h sans traitement spécifique. J Intern Med 22 (suppl 1) S42 2011 Beta-2 agonist and lactic acidosis Janeiro et coll</p>
<p>TENOFOVIR (Viread®) Fractures rhumatologie Cas d'une femme de 54 ans traitée par ténofovir recevant un traitement anti ostéoporose incluant de l'acide alendronique et qui a présenté une douleur de hanche violente après une chute amenant à diagnostiquer une fracture de hanche droite. Diagnostic alors posé d'un syndrome de Fanconi que ce traitement peut induire avec hypophosphorémie, hypocalcémie, hypokaliémie. Traitement chirurgical deux semaines plus tard, douleur sur la hanche controlatérale et mise en évidence d'une fracture non déplacée à gauche. Fractures atypiques de hanche sous bisphosphonates éventuellement favorisées par le syndrome de Fanconi lié au ténofovir ? J Bone Joint Surg 93 : e78 2011 Bilateral pathologic hip fractures associated with antiretroviral therapy. Robolledos et coll.</p>
<p>VORICONAZOLE (Vfend®) Torsades de pointes Cardiologie Chez 2 jeunes de 12 et 15 ans traités par voie iv pour une infection fongique sévère dans un cas lors de la 1ère perfusion, l'autre au 11ème jour. Allongement du QTc et torsades de pointes dans un cas avec nécessité de défibrillation électrique. Dans l'un des cas, notion d'une hypokaliémie et d'une hypomagnésémie. Ped Int 53 : 763-7 2011 Voriconazole-induced QT prolongation and torsades de pointes. Aypar et coll</p>

VIGIPHARM - AMIENS

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

ET DE RENSEIGNEMENT SUR LE MEDICAMENT DE PICARDIE

SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'AFSSAPS, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A) La tianeptine (Stablon®) sous surveillance avec un plan de minimisation du risque	2
B) Le métoprololamide (Primpéran® et génériques) maintenant contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent	2
C) Rappel du risque lié aux agents vasoconstricteurs utilisés pour la rhinite	2
D) Rappel des mesures à prendre pour éviter le risque de photosensibilité associée à l'utilisation de gels de kétoprofène	3
E) Remise en question du rapport bénéfice-risque de dérivés de l'ergot de seigle	3
F) Le rapport bénéfice-risque d'un autre dérivé de l'ergot le Désernil® (méthysergide) a été jugé défavorable dans l'indication traitement de fond de la migraine et de l'algie vasculaire de la face	4
2- RISQUE NETTEMENT MAJORÉ D'HYPERKALIÉMIE LORSQUE L'ALISKIREN (Rasilez®) EST ASSOCIÉ A UN AUTRE INHIBITEUR DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE	4
3- ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS A L'ORIGINE D'HYPERKALIÉMIES SÉVÈRES, L'EXPÉRIENCE DU SUD-OUEST	4
4- LE RISQUE DE FRACTURE FÉMORALE ATYPIQUE RESPONSABILITÉ DES BISPHOSPHONATES, RÔLE D'UNE DURÉE EXCESSIVE DES TRAITEMENTS	5
5- UN RISQUE D'HTAP NEONATALE POUR CERTAINS ANTIDEPRESSEURS UTILISÉS PENDANT LA GROSSESSE ?	5
6- CONFIRMATION DU SUR-RISQUE DE GOUTTE ARTICULAIRE AU COURS DES TRAITEMENTS DIURÉTIQUES	6
7- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	7

La brochure VIGIPHARM est rédigée et diffusée par le CRPV et le CHU sans aide de l'industrie pharmaceutique.

Rappel : « Tout professionnel de santé ayant constaté un effet indésirable grave (soit entraînant ou prolongeant une hospitalisation, soit entraînant une incapacité ou des séquelles, soit mettant en jeu la vie du patient ou entraînant le décès) et/ou « inattendu » (non répertorié dans les mentions légales) doit en faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance » (décret du 13 mars 1995).

Impression : CHU-AMIENS



PHARMACOVIGILANCE

CHU Sud 80054 AMIENS Cedex 1

Tél : 03 22 45 54 10 / 03 22 45 57 88

Fax : 03 22 45 56 60

Courriel : pharmacovigilance@chu-amiens.fr
site Internet : www.chuamiens.fr/pharmaco/

Rédacteur en chef : Pr M. Andréjak

Comité de rédaction :

Valérie GRAS-CHAMPEL, Valérie BRENET-DUFOUR,
Henri MASSON, Julien MORAGNY

Les déclarations publiques d'intérêt sont disponibles sur simple demande.

ISSN :

1- INFOS DE L'AFSSAPS, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A) La tianeptine (Stablon®) sous surveillance avec un plan de minimisation du risque

C'est la décision prise tout récemment par la Commission d'AMM. Cet antidépresseur commercialisé depuis 1988, a fait l'objet d'une enquête d'addictovigilance en 2005, actualisée en 2011.

Cette dernière enquête montre la persistance de cas d'abus et de pharmacodépendance malgré les mesures qui avaient été mises en place en 2007 avec en particulier modification de l'information médicale mettant en garde les professionnels de santé et les patients contre ce risque, et diffusion d'une lettre aux médecins et aux pharmaciens.

La fréquence du risque d'abus et de pharmacodépendance a été estimée à un cas pour 1 000 patients. Le profil type du patient qui surconsomme le médicament est la femme de moins de 50 ans. Sont plus particulièrement à risque, les personnes qui présentent des antécédents d'abus ou de pharmacodépendance, un nomadisme médical et/ou pharmaceutique, une consommation élevée de doses journalières et un sevrage ou une tentative de sevrage difficile.

Après réévaluation et sur la base de données d'efficacité, la commission d'AMM a estimé que le rapport bénéfices/risques restait positif.

Les mesures de minimisation des risques consisteront dans le renforcement et la sécurisation des conditions de prescription et de délivrance. Elles seront accompagnées d'actions de communication et d'information vers les professionnels de santé et les patients pour les sensibiliser sur le risque de pharmacodépendance. Un point devrait être fait un an après la mise en œuvre de ces mesures.

B) Le métoclopramide (Primpéran® et génériques) maintenant contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent

Après réexamen du rapport bénéfice/risque du métoclopramide il a été décidé une contre-indication de ce principe actif avant 18 ans (modification effective au 9/02/2012). Le profil de risque a été jugé défavorable du fait du risque important de survenue d'effets neurologiques, notamment de syndromes extrapyramidaux, dans l'ensemble de la population pédiatrique surtout pour des doses élevées ou répétées. La démonstration clinique de l'efficacité du métoclopramide reste par ailleurs insuffisante, que ce soit dans les nausées et vomissements induits ou non par les chimiothérapies. De plus, il existe d'autres thérapeutiques.

Cette décision a été prise dans l'attente des résultats de la procédure d'arbitrage européen demandée par l'Afssaps. Cette procédure correspondant à la réévaluation des spécialités contenant du métoclopramide sera élargie à la population adulte, notamment chez le sujet âgé, en raison des risques neurologiques et cardiovasculaires potentiellement graves. Les conclusions sont attendues pour le 2^{ème} semestre 2012.

C) Rappel du risque lié aux agents vasoconstricteurs utilisés pour la rhinite

Ce rappel a été diffusé mi-décembre dernier. En effet, en 2011 il a été enregistré dans la base nationale de pharmacovigilance 15 cas graves d'effets indésirables cardiovasculaires (à type d'hypertension artérielle, crise d'angor) ou neurologiques (à type de convulsion, troubles du comportement et accident vasculaire) survenus chez des patients ayant pris une spécialité orale ou nasale renfermant un vasoconstricteur.

Les résultats d'une enquête de pharmacovigilance en cours devraient permettre de déterminer si des actions supplémentaires sont nécessaires.

Pour les nouveaux cas déclarés, les recommandations de bon usage de ces médicaments n'ont pas été suivies dans un quart des cas ; le traitement dépassant cinq jours ou les contre-indications n'étant pas respectées.

L'Afssaps rappelle donc les **règles de bon usage de ces médicaments** sous forme d'une fiche questions/réponses et donne la liste de toutes les spécialités concernées (sur prescription uniquement pour les médicaments par voie nasale, sans prescription pour ceux par voie orale).

Liste des produits concernés :

- vasoconstricteurs non associés
 - o voie nasale : Aturgyl®, Pernazène® (oxymétazoline)
 - o voie orale : Sudafed® (pseudoéphédrine)
- vasoconstricteurs entrant dans le cadre d'association (anti H1, fluidifiants, corticoïdes, AINS, paracétamol...)

- voie nasale Derinox®, Deturgylone®, Humoxal®, Rhinamide®, Rhinofluimucil®, Rhinosulfuryl®
- voie orale à base de pseudo-éphédrine : Actifed® rhume jour et nuit, Actifed® rhume, Dolirhume®, Dolirhume pro®, Hexarhume®, Humex-Rhume®, NurofenRhume®, Rhinadvil®, Rhinureflex®, Rhumagrip®.

Rappel :

- **ne pas dépasser la dose maximale journalière**
- **ne pas dépasser 5 j de traitement**
- **ne pas utiliser avant 15 ans et en cas d'HTA sévère et non équilibrée, d'antécédent d'AVC, d'insuffisance coronarienne sévère, d'antécédents de convulsions.**

Il est rappelé à cette occasion que les patients peuvent eux-mêmes déclarer un effet indésirable, ce qui fut le cas pour un patient de la région ayant a priori respecté ces recommandations et qui a présenté après un traitement par Rhinadvil un AVC ischémique bithalamique.

D) Rappel des mesures à prendre pour éviter le risque de photosensibilité associée à l'utilisation de gels de kétoprofène.

Ces gels restent sur le marché après les conclusions du rapport bénéfice-risque faites dans le cadre de sa réévaluation au niveau européen avec la notion cependant de la nécessité d'une information régulière des professionnels de santé.

Les règles pour le bon usage des gels de kétoprofène sont :

- **le respect des contre-indications**
 - antécédent de réactions de photosensibilité,
 - 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 AINS,
 - antécédent d'allergie cutanée au kétoprofène, à l'acide tiaprofénique, au fénofibrate, aux écrans anti-UV ou aux parfums,
 - antécédent d'allergie à l'un des excipients,
 - peau lésée, quelle que soit la lésion : dermatose suintante, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie.
- **des mesures préventives**
 - ne pas exposer les zones traitées au soleil, même en cas de soleil voilé, ou aux UVA en solarium pendant toute la durée du traitement et deux semaines après son arrêt.
 - protéger les zones traitées du soleil 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.

Les spécialités concernées sont Kétum® gel et les génériques de kétoprofène gel (Arrow, BGR, Biogaran, EG, Mylan, Ratio, Ratiopharm, Sandoz, Teva et Teva santé).

E) Remise en question du rapport bénéfice-risque de dérivés de l'ergot de seigle

La Commission d'autorisation de mise sur le marché (AMM) a estimé, en décembre, défavorable le rapport bénéfices/risques de plusieurs médicaments dérivés de l'ergot de seigle.

Les produits concernés étaient : Hydergine®/Capergyl® (dihydroergotoxine), Sermion® (nicergoline) et ses génériques, Iskedyl® (raubasine + dihydroergocristine) et Vasobral® (caféine + dihydroergocryptine).

Hydergine®, Capergyl® et Sermion® sont indiqués dans le traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences) et/ou en ophtalmologie dans le traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

Sermion® est également autorisé dans le traitement d'appoint de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs.

Iskedyl® est indiqué dans le traitement d'appoint des baisses d'acuité et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire (voies orales) et proposé dans les rétinopathies aiguës d'origine vasculaire (voie injectable). Vasobral® est utilisé dans le traitement d'appoint du syndrome de Raynaud.

En outre, le commission s'est penchée sur le rapport bénéfices/risques de quatre autres médicaments dérivés de l'ergot indiqués dans le traitement de fond de la migraine ainsi qu'en cardiologie (hypotension orthostatique, insuffisance veino-lymphatique) : spécialités à base de dihydroergotamine Seglor®, DHE®, Ikaran® et Tamik®.

La commission d'AMM a conclu, pour tous les dérivés ergotés précités, en un rapport bénéfices/risques défavorable car les données d'efficacité de ces spécialités manquent de pertinence et que ces spécialités peuvent induire des réactions de fibrose au niveau cardio-thoracique ou rétropéritonéal, des effets très rares mais graves.

F) Le rapport bénéfice-risque d'un autre dérivé de l'ergot le Désernil® (méthysergide) a été jugé défavorable dans l'indication traitement de fond de la migraine et de l'algie vasculaire de la face.

Les données d'efficacité apparaissent en effet insuffisantes par rapport au risque de fibroses, notamment rétropéritonéales, pulmonaires, pleurales et valvulaires cardiaques. Ces effets sont très rares mais graves comme l'indique la commission d'AMM.

2- RISQUE NETTEMENT MAJORÉ D'HYPERKALIÉMIE LORSQUE L'ALISKIREN (Rasilez®) EST ASSOCIÉ A UN AUTRE INHIBITEUR DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE

Ces données vont dans le même sens que celles intermédiaires de l'étude ALTITUDE qui a du être interrompue prématurément (cf l'alerte à ce sujet dans le Vigipharm-Amiens de janvier-février).

Cet inhibiteur de la rénine a un point d'impact complémentaire par rapport aux deux classes de médicaments maintenant largement utilisées pour bloquer le système rénine angiotensine (SRA) que sont les IEC et les ARA2. L'aliskiren agit le plus en amont sur le système et l'association aux autres médicaments du SRA et aboutit à un blocage très important du système, blocage dont on attendait qu'il permette une efficacité thérapeutique optimale dans l'HTA, l'insuffisance cardiaque et pour la néphroprotection mais qui n'est peut-être pas dénué de risques en termes de sécurité pour le patient. L'un de ces risques attendus est l'hyperkaliémie. Une revue systématique avec méta-analyse a porté sur les essais randomisés contrôlés comparant une bithérapie associant aliskiren et IEC ou ARA-II à une monothérapie utilisant l'une de ces classes. Le traitement devait avoir été prescrit pendant au moins 4 semaines. Dix essais ont été sélectionnés, comptant au total 4 814 participants.

Il ressort de cette analyse une augmentation significative du risque d'hyperkaliémie avec l'association aliskiren et IEC ou ARA-II, par rapport à une monothérapie par aliskiren (risque relatif [RR] 1,67, données disponibles avec intervalle de confiance à 95 % [IC] : 1,01 à 2,79) ou par IEC ou ARA-II (RR 1,58 ; IC : 1,24 à 2,02). Il n'est pas retrouvé de différence significative entre mono ou bithérapies pour le risque d'insuffisance rénale aiguë (RR 1,14 ; IC : 0,68 à 1,89).

Dans cette méta-analyse portant sur les essais thérapeutiques c'est le risque d'hyperkaliémie légère à modérée qui est augmenté et non pas celui d'hyperkaliémie sévère. Cependant ces données issues d'études cliniques ne correspondent peut-être pas à la « vraie vie ». Les patients inclus dans les essais analysés avaient été soigneusement sélectionnés, avaient une fonction rénale relativement préservée et étaient étroitement surveillés. Les auteurs estiment qu'une grande vigilance s'impose concernant la kaliémie des patients recevant une bithérapie associant l'aliskiren et un IEC ou un ARA-II.

Harel Z et coll. : The effect of combination treatment with aliskiren and blockers of the renin-angiotensin system on hyperkalemia and acute kidney injury : systematic review and meta-analysis. BMJ 2012 ; 344.e42 doi : 10.1136/bmj.e42.

3- ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS A L'ORIGINE D'HYPERKALIÉMIES SÉVÈRES. L'EXPÉRIENCE DU SUD-OUEST

Les CRPV des régions Midi-Pyrénées et Aquitaine (Toulouse et Bordeaux) et différents services de cardiologie et néphrologie de ces régions ont mené une enquête systématique sur tous les patients hospitalisés avec une concentration sérique de potassium > 6,5 mmol/l en cherchant à préciser la place des causes médicamenteuses dans ces hyperkaliémies.

Parmi les 168 observations d'hyperkaliémies relevées, 102 (60,7 %) étaient associées à la prise de médicaments potentiellement hyperkaliémiants même si d'autres facteurs pouvaient également expliquer la survenue de ces hyperkaliémies. Il s'agissait de sujets âgés (76 ans en moyenne) présentant le plus souvent (88 % des cas) une HTA et/ou des maladies cardiovasculaires. Les médicaments les plus fréquemment imputés

étaient comme attendu, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (47 %), la spironolactone (41 %), les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (23 %) et les suppléments potassiques (23 %). Dans 10 % des cas, le décès était en rapport avec l'hyperkaliémie.

Ces résultats sont parfaitement en phase avec les mises en garde apportées vis-à-vis de ces médicaments à risque (avec la prise en compte des situations cliniques également à risque et d'un suivi régulier du ionogramme chez ces patients) ce d'autant plus qu'ils sont souvent associés comme illustré dans la publication analysée précédemment. Ils sont également tout à fait analogues aux données accumulées au cours des années par le CRPV d'Amiens.

Noize P et coll. Life-threatening drug-associated hyperkalemia : a retrospective study from laboratory signals. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2011 ; 20 : 747-53.

4- LE RISQUE DE FRACTURE FÉMORALE ATYPIQUE RESPONSABILITÉ DES BISPHOSPHONATES. RÔLE D'UNE DURÉE EXCESSIVE DES TRAITEMENTS

Nous avons évoqué dans le Vigipharm-Amiens de janvier, une communication sur le risque de fractures dites atypiques sous-trochantériennes ou diaphysaires survenues malgré de faibles contraintes ou de repos. Ce point reste controversé avec des publications apportant des arguments contre un rôle direct spécifique des bisphosphonates. Ainsi, une équipe danoise a retrouvé dans un suivi de cohorte un rôle pour cette classe médicamenteuse par rapport à une population de patients ostéoporotiques non traités Elle a mis en évidence un excès de 40 % environ de fractures fémorales significatif seulement pour les fractures diaphysaires (1). Dans une étude menée aux USA à partir des bases de données médicales, étaient comparés chez 33 815 patients ayant présenté 104 de ces fractures, le rôle respectif des bisphosphonates et de l'association raloxifène-calcitonine. Il n'y avait pas entre les deux groupes prenant ces traitements de différences d'incidence de fractures fémorales (2). Un groupe de travail de la Société Européenne sur les Aspects Cliniques et Economiques de l'Ostéoporose ont revu les données disponibles sur ce sujet. La conclusion est que sans être formellement démontré, ce risque existe vraisemblablement tout particulièrement pour les traitements très prolongés (1 cas pour 1 000 pts-année ?) (3). Dans les observations bien documentées on retrouve souvent la notion de traitement très prolongés comme dans 2 publications récentes avec des durées de 16 et 9 ans (4, 5).

1- Abrahamsen B et coll. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate : a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009 ; 24 : 1095-1102.

2- Kim SY et coll. Oral bisphosphonates and risk of subtrochanteric or diaphyseal femur fractures in a population-based cohort. *J Bone Miner Res* 2011 ; 26 : 993-1001.

3- Rizzoli R et coll. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates : a european society on clinical and economic aspects of osteoporosis and osteo-arthritis and international osteoporosis foundation working group report. *Osteoporosis Int* 2001 ; 22 : 373-80.

4- Kylcoyne et coll. Atypical proximal femoral fractures in patients with Paget disease receiving bisphosphonate therapy. *AJR* 2011 ; 197 : W 196-7.

5- Jamal et coll. Atypical femoral fractures and bone turnover. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 1261-2.

5- UN RISQUE D'HTAP NEONATALE POUR CERTAINS ANTIDEPRESSEURS UTILISES PENDANT LA GROSSESSE ?

Plusieurs études mais de puissance statistique insuffisante avaient déjà posé la question d'un risque augmenté de survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAP) lors d'une exposition aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) *in utero*.

Très récemment, le débat a été relancé par une étude de grande envergure réalisée par une équipe de chercheurs suédois et publiée dans le *British Medical Journal*. L'HTAP persistante du nouveau-né a une incidence estimée entre 0,7 et 2/1 000 naissances vivantes. De fait, les auteurs du centre de pharmaco-épidémiologie de Stockholm ont analysé les cas d'HTAP à partir des registres nationaux de 5 pays nordiques (Danemark, Finlande, Islande, Norvège et Suède), soit plus de 1,6 million de naissances survenues entre 1996 et 2007. L'incidence des HTAP dans cette étude était de 1,2/1000 naissances.

Selon ces registres, environ 28 000 femmes enceintes avaient pris un ISRS sur cette période d'étude, et, pour plus de 11 000 d'entre-elles, cet antidépresseur avait été pris au-delà de 20 semaines d'aménorrhée (SA). Parmi les femmes traitées par ISRS, 65 cas de nouveau-nés souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire ont été répertoriés. Après ajustement sur de nombreux facteurs de risque (tabagisme, surpoids, diabète...), les résultats confirment l'existence d'une association entre la prise d'ISRS après 20SA et l'HTAP du nouveau-né

(33 cas) avec un odds ratio(OR) de 2,1 (intervalle de confiance à 95 % ; 1,5 à 3), soit 3 cas pour 1000 naissances. Pour des prises avant 8SA, le résultat n'est pas significatif (OR à 1,4 (intervalle de confiance à 95 % entre 1 et 2).

Les auteurs se sont ensuite intéressés plus spécifiquement à chacun des ISRS. Ils ont trouvé une action délétère similaire entre eux, en faveur d'un effet de classe. Pour les autres antidépresseurs testés, les résultats ne ressortent pas significatifs en termes d'augmentation du risque d'HTAP.

Le mécanisme physiopathologique n'est pour l'instant pas connu, l'une des hypothèses serait que l'antidépresseur s'accumule au niveau pulmonaire, augmentant le taux de sérotonine à ce niveau ce qui pourrait induire une vasoconstriction favorisant la prolifération des fibres musculaires lisses. Pour les auteurs, cette hypothèse serait confortée par la similitude d'action entre tous les ISRS.

Bien que doublé par rapport à l'absence d'exposition aux ISRS, le risque d'HTAP du nouveau-né exposé reste faible et ne devrait pas conduire à écarter systématiquement l'utilisation d' ISRS au cours de la grossesse, mais plutôt inciter à réévaluer le rapport bénéfice-risque de ces traitements dans ce contexte et bien sûr d'en informer les patientes.

HELLE Kieler and coll. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn : population based cohort study from the five Nordic countries. BMJ 2011;344:d8012 (Publié le 19/01/2012).

6- CONFIRMATION DU SUR-RISQUE DE GOUTTE ARTICULAIRE AU COURS DES TRAITEMENTS DIURÉTIQUES

L'association entre crises de goutte et traitements diurétiques est une notion classique même si des données discordantes ont discuté celle-ci. Ainsi une étude cas-témoin publiée en 2006 ne retrouvait pas cette association après ajustement sur les comorbidités (1).

De nouvelles données (2) prospectives semblent bien conforter la réalité de cette association. Elles sont tirées de la cohorte prospective ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) qui comporte plus de 16 000 personnes aux USA. Parmi elles, 5 789 personnes, hypertendues ($\geq 140/90$ mmHg) ou prenant un traitement antihypertenseur, et par ailleurs indemnes de goutte à l'inclusion, ont été suivies durant 9 ans (55 ans à l'inclusion, IMC à 29). Durant cette période, quatre visites ont été effectuées par du personnel entraîné. Pour être considérée comme exposée aux diurétiques, une personne devait en signaler l'utilisation lors des visites 1, 2 ou 3. L'apparition de crises de goutte était enregistrée.

Au total, 2 169 participants (37 %) ont utilisé un diurétique. Par rapport aux hypertendus non traités ou non traités par diurétiques, le RR de goutte chez ces patients était de 1,48 (IC 95 % [1,11 - 1,98]), après ajustement pour les facteurs confondants (sexe, race, IMC initial, filtration glomérulaire, PA et son évolution dans le temps).

L'utilisation d'un diurétique thiazidique (n=1 212) était, elle, associée à un sur-risque de goutte de 1,44 [1-2,10] par rapport à tout autre traitement ou à l'absence de traitement. Enfin, le sur-risque associé aux diurétiques de l'anse (n = 339) était de 2,31 [1,36 - 3,91], là encore par rapport aux hypertendus non traités ou traités par des antihypertenseurs non diurétiques.

A l'opposé, les hypertendus traités par des antihypertenseurs autres que les diurétiques avaient un risque diminué de goutte par rapport aux hypertendus non traités (RR 0,64 [0,49 - 0,86]).

Enfin, chez les patients sous diurétiques, le risque de goutte est confirmé dans cette étude comme étant directement corrélé au niveau de l'uricémie.

1- Janssens HJ, Van de Lisdonk EH, Janssen M et coll. Gout, not induced by diuretics ? A case-control study from primary care. Ann Rheum Dis 2006 ; 65 : 1080-3.

2- McAdams DeMarco MA, Maynard JW, Baer AN et coll. Diuretic use increased serum urate levels, and risk of incident gout in a population-based study of adults with hypertension : the Atherosclerosis Risk in Communities Cohort Study. Arthritis & Rheumatism 2012 ; 64 (1) : 121-29 (DOI 10.1002/art.33315).

7- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

<p>ADRENALINE/EPINEPHRINE (Anapen®...) Ischémie digitale Neurologie Après auto-injection accidentelle avec pâleur, doigts froids et insensibles, signal très faible de l'artère au doppler. Evolution favorable après injection sous cutanée d'un alpha-bloquant la phentolamine (Régitine). Vasc Med 16 : 215-6 2011 Images in vascular medicine rapid epinephrine reversal with phentolamine following accidental autoinjector inoculation. Sinclair MD et coll</p>
<p>AMOXICILLINE (Augmentin®, Clamoxyl®) Hépatite cholestatique Hépatogastro-entérologie Nouvelle observation rapportée ici chez une femme de 34 ans qui a présenté prurit et sensation de faiblesse au bout de 6 jours de traitement puis ictère avec hyperbilirubinémie directe, augmentation des gammaGT et des phosphatases alcalines sans élévation des transaminases. Mise en évidence d'anticorps anti-mitochondries. Biopsie : infiltration des espaces portes par des lymphocytes. Evolution favorable à l'arrêt et disparition des anticorps. Six mois plus tard, reprise d'amoxicilline, réapparition rapide d'un ictère et d'une cholestase avec à nouveau mise en évidence d'anticorps anti-mitochondries. Drugs Chem Toxicol 34 : 357-8 2011 Cholestatic hepatitis related to amoxicillin. Chaabane et coll</p>
<p>BEZAFIBRATE (Béfizal®) Augmentation de la créatininémie Néphrologie Deux cas d'élévation marquée de la créatininémie chez des insuffisants rénaux chroniques avec retour à la créatininémie initiale après arrêt du fibraté. Eur J Intern Med 22 : S11-2 2011 Fibrate-induced renal insufficiency. Beukhof C et coll</p>
<p>BORTEZOMIB (Velcade®) Bloc auriculoventriculaire Cardiologie BAV complet chez une femme de 87 ans traitée pour myélome. J Oncol Pharm Practice 17 : 282-4 2011 Complete heart block secondary to bortezomib use in multiple myeloma. Dasanu CA</p>
<p>COLCHICINE (Colchimax®) Interaction Avec la ciclosporine chez un transplanté rénal avec défaillance rénale récente chez qui avait été instauré un traitement par colchicine du fait d'une péricardite. Hospitalisation pour confusion, diarrhée et hypotension puis défaillance multiviscérale et évolution fatale. Cas très similaire présenté à la dernière Journée Régionale de Pharmacovigilance. Kidney Int 80 : 787-8 2011 The case : Multiple organ failure in dialysis patient with pericarditis. Cambier JF et coll</p>
<p>CYCLOPHOSPHAMIDE (Endoxan®) Cystite hémorragique Urologie Série de 6 cas (patients de 15 à 82 ans) pour différentes indications. Hématurie macroscopique entre 4 mois et 1 an de traitement. Dans l'ensemble de ces cas, recours à l'oxygénothérapie hyperbare. NZ Med J 124-7 2011 Severe cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis treated with hyperbaric oxygen. Davis M et coll</p>
<p>DARBEPOIETINE Alpha (Aranesp®) Anémie aplastique Hématologie Chez un patient de 70 ans avec mise en évidence d'anticorps anti-érythropoïétine. Evolution favorable à l'arrêt avec diminution progressive des taux d'anticorps. Le patient avait été traité initialement par époïétine-alpha. Acta Haematol 126 : 114-8 2011 Pure red cell aplasia induced by intravenous administration of recombinant human erythropoietin. Shimizu et coll</p>
<p>DUTASTERIDE (Avodart®) Angio-oedème Vasculaire Chez un homme de 69 ans prenant cet inhibiteur de la 5alpha-testostérone réductase pour une hypertrophie bénigne de la prostate depuis plusieurs mois. Plusieurs épisodes d'urticaire et d'oedème de la face, épisodes durant quelques heures. Persistance de ces épisodes malgré l'arrêt d'un ARA-2, le losartan (qui a pu être incriminé quoiqu'à une fréquence beaucoup plus faible que les IEC dans la survenue d'angio-oedèmes). Amélioration nette à l'arrêt. Rôle des propriétés anti-androgéniques dans l'accumulation de bradykinine ? Ann All Asthma Immunol 107 : 376-7 2011 Angioedema associated with dutasteride therapy. Kampinak et coll</p>

<p>ERGOTAMINE (Gynergène®) Ischémie des membres Vasculaire Chez une patiente de 32 ans traitée pour une infection HIV. Après prise d'une seule dose d'ergotamine, tableau d'"ergotisme" avec paresthésies, sensation de froid, cyanose douloureuse des mains et des pieds associée à une claudication intermittente des membres inférieurs. Ischémie diffuse aux explorations angéiologiques et à l'angioscanner. Rôle vraisemblable d'une interaction liée à la prise d'inhibiteurs de protéase VIH. Circulation 124 : 1395-7 2011 Four-limb acute ischemia induced by ergotamine in an AIDS patient treated by protease inhibitors. Marine L et coll</p>
<p>ITRACONAZOLE (Sporanox®) Neuropathie périphérique Neurologie Série de 18 cas concernant l'itraconazole associés à un cas avec le posaconazole (Noxafil®) et sept avec le voriconazole (Vfend®). Sous itraconazole, symptômes survenus après 1 à 18 mois de traitement (150-200 mg 2 fois par jour). Mise en évidence de taux excessifs de l'antifongique dans 10 cas avec itraconazole et chez le patient sous posaconazole. Dans 2 cas, la simple baisse des posologies d'itraconazole a permis la disparition des troubles sensitivomoteurs. J Antimicrob Chemother 66 : 2136-9 2011 Periphral neuropathy in patients on long-term itraconazole antifungal therapy. Baxter CG et coll</p>
<p>ITRACONAZOLE (Sporanox®) Interaction Chez un patient de 82 ans traité pour onychomycose et recevant au long cours un traitement par simvastatine (20 mg/j). Huit jours après l'introduction du traitement par l'itraconazole, faiblesse musculaire et mise en évidence sur le plan biologique d'une augmentation marquée des CPK et de l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë. Drug Metab Drug Interaction 26 : 79-80 2011 Rhabdomyolysis induced acute renal failure due to itraconazole and simvastatin association. Rognes S et coll</p>
<p>LENALIDOMIDE (Revlimid®) Pneumopathie Pneumologie Huit cas relevés rétrospectivement (5 femmes et 3 hommes de 55 à 78 ans). Symptomatologie à type de dyspnée, fièvre, toux sèche et parfois éruption cutanée 0,5 à 24 mois après le début du traitement. A l'auscultation, râles crépitants dans tous les cas, hypoxémie, syndrome restrictif à l'exploration fonctionnelle. Disparition de la symptomatologie en 9 à 50 j après arrêt. Dans 2 cas, possibilité de reprendre le traitement sous corticoïdes. Am J Hematol 86 : 882-4 2011 Lenalidomide-associated pneumonitis in patients with plasma cell dyscrasias. Zagouri et coll</p>
<p>LENALIDOMIDE (Revlimid®) Alveolite hémorragique Pneumologie Observation chez un homme de 65 ans traité pour myélome. Au bout de quelques jours de traitement, gêne respiratoire, désaturation O2. Images en verre dépoli au scanner. Diagnostic posé après bronchoscopie avec mise en évidence d'hémorragies au niveau de plusieurs bronches. Lavage bronchique également en faveur d'une hémorragie alvéolaire confirmée à la biopsie. Int J Hematol 93 : 830-1 2011 Diffuse alveolar hemorrhage associated with lenalidomide. Sakai et coll</p>
<p>LEVOFLOXACINE (Tavanic®) Torsade de pointes Cardiologie Chez une femme de 92 ans traitée pour une infection urinaire. 4h après une première administration iv arrêt circulatoire correspondant à un accès de torsade de pointes. Défibrillation et réanimation efficace. Retour à un rythme sinusal avec allongement du QT. Evolution favorable. J Am Ger Soc 59 : 1547-9 2011 Antibiotic-induced cardiac arrhythmia in elderly patients. Abo-Salem E et coll</p>
<p>LISINOPRIL (Zestril®, Prinivil®) Angio-oedème intestinal Hépto-gastro-entérologie Observation chez une femme de 38 ans. Après 3 semaines de traitement (cardiomyopathie dilatée) douleurs abdominales importantes avec arrêt du péristaltisme et sensibilité à la palpation. Mise en évidence en imagerie d'une ascite associée à un épaississement circonférentiel des parois intestinales sur plus de 30 cm de longueur. Evolution très rapidement favorable après l'arrêt de l'IEC. Pas de réapparition de la symptomatologie sous sartan. Acta Cardiologica 66 : 645-8 2011 ACE inhibitor-induced angioedema of the small intestine. A case report. Cuypers et coll</p>

<p>MESALAZINE (Pentasa®) Pneumopathie organisée Pneumologie BOOP chez un homme de 17 ans traité par mesalazine pour une maladie de Crohn de diagnostic récent. Toux, dyspnée et douleurs thoraciques après 4 mois de traitement. Evolution favorable des signes cliniques et des opacités radiologiques à l'arrêt sous corticothérapie. Inflammatory Bowel Dis 17 : e 137-8 2011 Mesalazine-induced bronchiolitis obliterans organising pneumonia (BOOP) in a patient with ulcerative colitis and sclerosing cholangitis. Kevans D et coll</p>
<p>MIRTAZAPINE (Norset®) Fibrose médiastinale Hépatogastro-entérologie Chez une patiente de 61 ans, découverte devant un syndrome cave supérieur. Régression à l'arrêt d'un traitement par mirtazapine que la patiente prenait depuis 6 ans. Rev Med Int 32 : e91-2 2011 Fibrose médiastinale et mirtazapine. Akalay et coll</p>
<p>PANTOPRAZOLE (Inipomp®) Hypomagnésémie Mise en évidence du fait de la survenue de picotements dans les mains et les pieds puis céphalées, crampes musculaires. Signe de Chvostek positif. Hypocalcémie et surtout hypomagnésémie sévère. Elévation tensionnelle. Evolution favorable après remplacement par un anti-H2. Réapparition de l'hypomagnésémie après reprise ultérieure de pantoprazole. Ann Intern Med 155 2011 Recurrent hypomagnesemia with proton-pump inhibitor rechallenge. Quandorft et coll</p>
<p>PEMETREXED (Alimta®) Pneumopathie interstitielle Pneumologie Décrite chez un patient de 68 ans dans le cadre du traitement d'un cancer du poumon (avec bevacizumab) 18j après la 4ème cure, dyspnée sévère, toux et hémoptysie de faible abondance. Désaturation O2. Infiltrats bilatéraux à la radio avec images en verre dépoli au scanner. Pneumologie (Germany) 8 : 268 2011 Pemetrexed-hemoptysis after chemotherapy for adenocarcinoma of the lung. Hermes A et coll</p>
<p>SUNITINIB (Sutent®) Encéphalopathie hyperammonémique Neurologie Chez un patient de 58 ans traité pour tumeur stromale digestive (GIST). Survenue après 17j de traitement. Un autre cas chez une femme de 68 ans qui a développé une confusion au bout de 10 j de traitement. Ann Pharmacother 45 : 56 2011 Sunitinib-induced hyperammonemic encephalopathy in gastro-intestinal stromal tumors. Lee et coll</p>
<p>THEOPHYLLINE Interaction Responsable d'une augmentation des concentrations de tacrolimus (x3) chez un transplanté rénal. Taux restant élevés malgré diminution des posologies du tacrolimus. Adaptation possible seulement après réduction de la dose de théophylline. Therapie 66 : 353-4 2011 Interaction médicamenteuse entre le tacrolimus et la théophylline chez un greffé rénal : à propos d'un cas. Gales et coll</p>

VIGIPHARM - AMIENS

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

ET DE RENSEIGNEMENT SUR LE MEDICAMENT DE PICARDIE

SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'AFSSAPS, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A) Finastéride 1 mg (Propecia®) et risque de troubles sexuels persistants	2
B) Risque de pancréatite aiguë et de réaction d'hypersensibilité avec la saxagliptine (Onglyza®)	2
C) Risque d'ulcérations sévères sous nicorandil (Ikorel®, Adancor® et génériques)	2
D) Point d'information sur le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)	2
E) Document visant à améliorer l'information des patients avant l'instauration d'un traitement par isotrétinoïde (Contracné, Procuta, Curacné et Isotrétinoïne Teva)	3
F) Rappel par la FDA du risque de troubles extrapyramidaux chez les nouveaux-nés exposés aux neuroleptiques en fin de grossesse	3
G) Fentes labio-palatines après exposition in utero au topiramate (Epitomax®) lors du 1 ^{er} trimestre de grossesse	3
2- LES ONGLES, CIBLES POTENTIELLES D'EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX	3
3- RISQUES COMPARÉS DES DIFFÉRENTES CLASSES D'ANTIDÉPRESSEURS CHEZ LES PATIENTS AGÉS	4
4- LE RISQUE DE DIABETE MAINTENANT SIGNALÉ DANS LE RCP DES STATINES PAR LA FDA	4
5- PLUS D'ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES SOUS FONDAPARINUX (ARIXTRA®) QUE SOUS HBPM ?	5
6- LE SUR-RISQUE DE CANCER SOUS ARA2 ÉCARTÉ	5
7- LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE DES AINS : UN SUJET QUI RESTE D'ACTUALITÉ	6
8- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	7

La brochure VIGIPHARM est rédigée et diffusée par le CRPV et le CHU sans aide de l'industrie pharmaceutique.

Rappel : « Tout professionnel de santé ayant constaté un effet indésirable grave (soit entraînant ou prolongeant une hospitalisation, soit entraînant une incapacité ou des séquelles, soit mettant en jeu la vie du patient ou entraînant le décès) et/ou « inattendu » (non répertorié dans les mentions légales) doit en faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance » (décret du 13 mars 1995).

Impression : CHU-AMIENS



PHARMACOVIGILANCE

CHU Sud 80054 AMIENS Cedex 1

Tél : 03 22 45 54 10 / 03 22 45 57 88

Fax : 03 22 45 56 60

Courriel : pharmacovigilance@chu-amiens.fr
site Internet : www.chuamiens.fr/pharmaco/

Rédacteur en chef : Pr M. Andréjak

Les déclarations publiques d'intérêt sont disponibles sur simple demande.

ISSN :

Comité de rédaction :

Valérie GRAS-CHAMPEL, Valérie BRENET-DUFOUR,
Henri MASSON, Julien MORAGNY

1- INFOS DE L'AFSSAPS, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A) FINASTERIDE 1 mg (Propecia®) et risque de troubles sexuels persistants

Le Propécia® a fait récemment la une de la grande presse. Le finastéride fait partie des inhibiteurs de la 5 α -réductase (enzyme qui permet la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone responsable des effets de ces hormones au niveau des tissus-cibles. Ses deux indications sont l'hypertrophie bénigne de la prostate dans le cadre de troubles fonctionnels sans rétentissement sur le haut appareil urinaire ou pour éviter un risque de rétention aiguë (ChibroProscar® cp à 5 mg) et les stades peu évolués de l'alopecie androgénique (Propécia® cp à 1 mg) chez l'homme de 18 à 41 ans.

Son mode d'action explique les effets indésirables qui ont été évoqués, baisse de la libido, troubles de l'érection, troubles de l'éjaculation. Ces effets sont signalés dans le RCP. Ils sont normalement parfaitement réversibles. Des cas de troubles sexuels persistant après l'arrêt et des cancers du sein chez l'homme (mais sans que l'imputabilité n'ait pu être établie) ont été signalés d'où une surveillance décidée au niveau européen concernant ces risques. Ces effets avaient déjà été ajoutés dans les documents d'information en 2009 et 2010.

Au total, respecter la dose d'1 mg/j et en cas de trouble sexuel, réévaluer la pertinence de la poursuite du traitement. Tout symptôme mammaire (tension, augmentation de volume, écoulement) associé ou non à la prise de finastéride doit faire consulter.

B) Risque de pancréatite aiguë et de réaction d'hypersensibilité avec la saxagliptine (Onglyza®)

La saxagliptine est un inhibiteur de la DPP4 (dipeptidyl peptidase 4) qui augmente les taux d'incrétines et permet ainsi d'améliorer le contrôle glycémique chez le diabétique de type 2.

Une information est diffusée concernant la possibilité avec ce médicament de réactions d'hypersensibilité graves, incluant angioedèmes et réactions anaphylactiques et des pancréatites aiguës.

De ce fait,

- la saxagliptine est désormais contre-indiquée chez les patients présentant des antécédents de réaction d'hypersensibilité grave, incluant des réactions anaphylactiques, des chocs anaphylactiques et des angioedèmes, avec la saxagliptine ou avec tout autre inhibiteur de la DPP4 : sitagliptine (Januvia, Janumet, Xelevia, Veimetia) et vidagliptine (Galvus, Eucras).
- En cas de suspicion d'une réaction d'hypersensibilité grave à la saxagliptine, ce traitement doit être arrêté.
- Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une pancréatite aiguë : douleur abdominale persistante et sévère.
- Si une pancréatite est suspectée, la saxagliptine doit être arrêtée.

C) Risque d'ulcérations sévères sous nicorandil (Ikorel®, Adancor® et génériques)

Les risques d'ulcère sont connus avec cet anti-angineux d'une part agoniste des canaux potassiques et d'autre part agissant par augmentation des taux intracellulaires de GMP cyclique d'où une vasodilatation artérielle et veineuse. Du fait d'un risque pouvant atteindre d'autres muqueuses que les muqueuses buccales et anales, une information est faite à nouveau pour que la responsabilité du médicament soit reconnue aussi précocement que possible. Les points suivants sont mis en avant :

- les ulcérations buccales ou anales sont des effets indésirables déjà connus du nicorandil mais de nouvelles localisations ont été observées : au niveau de l'ensemble des muqueuses du système digestif, mais aussi la peau, les zones péristomiales, l'appareil génital.
- Des cas exceptionnels de localisation au niveau de la cornée ont également été rapportés.
- Ces ulcérations peuvent être de localisation multiple chez un même patient.
- Elles surviennent parfois tardivement après le début du traitement (après quelques mois, voire plusieurs années) et plus fréquemment aux doses thérapeutiques élevées (supérieures à 20 mg).
- Le retard au diagnostic, fréquent, peut entraîner une aggravation des ulcérations vers des abcès, perforations, des hémorragies ou fistules.
- La survenue de ces ulcérations doit conduire à l'arrêt définitif du nicorandil.
- L'évolution est le plus souvent favorable à l'arrêt du traitement en l'absence de complications.

D) Point d'information sur le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) sous natalizumab (Tysabri®)

Au 20 janvier, 20 cas de LEMP (dont 4 d'évolution fatale) ont été rapportés ; pour environ 6000 patients traités depuis l'AMM pour une sclérose en plaques rémittente-récurrente.

Peu de facteurs de risque de cette pathologie infectieuse neurologique particulièrement sévère ont été identifiés. Ceux maintenant reconnus sont :

- un traitement antérieur par immunosuppresseurs,
- la présence d'anticorps antiviral JC (test disponible seulement depuis mai 2011)
- la durée du traitement (risque nettement majoré après 24 mois de traitement).

Des recommandations sont faites :

- IRM dans les 3 mois avant le début du traitement puis 1 fois/an
- savoir évoquer la possibilité du diagnostic devant l'apparition de troubles cognitifs, psychiatriques ou visuels.
- arrêter le traitement si suspicion du diagnostic (à confirmer par IRM, PL) et mesures d'élimination de la molécule (échanges plasmatiques par exemple).

E) Document visant à améliorer l'information des patients avant l'instauration d'un traitement par isotrétinoïde (Contrace, Procuta, Curacné et Isotrétinoïne Teva)

Y sont particulièrement évoqués les risques :

- de malformations graves du fœtus
- de dépressions

Rappel de la nécessité pour les patients en âge de procréer d'un accord de soins à signer et d'une contraception efficace, de l'intérêt du carnet-patient et d'une brochure sur la contraception à démarrer au moins 4 semaines avant le début du traitement, d'un test sérologique de grossesse 3 jours avant le début du traitement puis mensuellement.

Des recommandations pour aider au repérage des symptômes dépressifs sont également formulées.

F) Rappel par la FDA du risque de troubles extrapyramidaux chez les nouveau-nés exposés aux neuroleptiques en fin de grossesse

En février 2011, la FDA a rappelé les risques de syndrome extrapyramidal et d'autres troubles chez les nouveau-nés exposés aux neuroleptiques au troisième trimestre, liés à l'imprégnation ou au sevrage. Les manifestations observées sont une agitation, une hypo- ou hypertonie, des tremblements, une détresse respiratoire et des difficultés à s'alimenter, généralement transitoires, mais pouvant prolonger la durée d'hospitalisation ou nécessiter un transfert en soins intensifs.

Ce risque ne remet pas en question la poursuite des neuroleptiques en fin de grossesse lorsqu'ils sont indiqués, mais justifie une surveillance attentive du nouveau-né et le cas échéant une prise en charge appropriée.

G) Fentes labio-palatines après exposition in utero au topiramate (Epilex®) lors du 1^{er} trimestre de grossesse

En mars 2011, la FDA a émis une alerte sur le risque de fentes labio-palatines après exposition au topiramate durant le premier trimestre de grossesse. Dans un registre nord-américain, la prévalence de fentes labio-palatines était de 1,4 % chez les enfants exposés au topiramate au premier trimestre, contre 0,07 % dans le groupe contrôle sans antiépileptique et 0,38 à 0,55 % chez les enfants exposés à d'autres antiépileptiques. Ces données étaient cependant concordantes avec celles d'autres registres.

2- LES ONGLES, CIBLES POTENTIELLES D'EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX

Il s'agit d'une cible peu connue des effets indésirables médicamenteux. Les atteintes des ongles peuvent être soit isolées, soit associées à une atteinte cutanée plus diffuse.

Plusieurs types de lésions sont possibles. Si l'agression porte sur la matrice de l'ongle, se produisent, ralentissement ou arrêt de la croissance de l'ongle à l'origine des lignes de Beau, des lignes de Mees ou d'une onychomadèse. L'atteinte du lit de l'ongle se traduit par une onycholyse, parfois induite ou favorisée par l'exposition solaire (photo-onycholyse). Parmi les médicaments impliqués dans ces effets, figurent de nombreux anticancéreux dont les anthracyclines et les taxanes avec un effet protecteur possible du port de gants et de chaussettes réfrigérées au cours des cures de chimiothérapie. Beaucoup plus rarement peuvent être impliqués différents médicaments comme la carbamazépine, l'acide valproïque, les fluoroquinolones, le lithium, les rétinoïdes, le sirolimus. Une atteinte unguéale est aussi possible au cours des toxidermies bulleuses. L'atteinte des plis péri-unguéraux est à l'origine d'une paronychie et de botriomycomes, manifestations décrites avec les rétinoïdes, l'indinavir et les anticancéreux de la famille des anti-EGFR. Ces atteintes unguéales et périunguérales sont souvent douloureuses, retentissent sur la qualité de vie et peuvent se compliquer de surinfection.

Enfin, de nombreux médicaments peuvent induire une pigmentation unguéale (anticancéreux, cyclines, antimalariques, zidovudine).

Lebrun-Vignes B et coll. Ongles et médicaments. Rev Fr Laboratoires 2011 ; 232 : 77-81.

3- RISQUES COMPARÉS DES DIFFÉRENTES CLASSES D'ANTIDÉPRESSEURS CHEZ LES PATIENTS

AGÉS

Une étude publiée récemment dans le BMJ (1) suggère un risque plus grand d'effets indésirables avec les ISRS qu'avec les tricycliques chez les personnes âgées. D'une manière générale, les antidépresseurs sont bien tolérés que dans des classes d'âge plus jeune (rôle des comorbidités ?). Cette étude a utilisé la base de données des généralistes anglais (GPRD) en analysant 60 746 dossiers de patients âgés de 65 à 100 ans ayant un diagnostic de nouvel épisode dépressif entre 1996 et 2007 puis suivis jusque fin 2008.

Dans cette cohorte, 89 % des patients se faisaient prescrire au moins une fois un antidépresseur avec 54,7 % de prescriptions pour des ISRS, 31,6 % pour des tricycliques, 0,2 % pour des inhibiteurs de la monoamine oxydase et 13,5 % pour des antidépresseurs d'autres classes.

L'analyse des données, ajustée pour les facteurs potentiels de confusion, fait apparaître des différences notables entre les trois groupes d'antidépresseurs étudiés pour sept effets indésirables.

Les risques de chute et d'hyponatrémie sont en particulier les plus élevés avec les ISRS, augmentés de manière statistiquement significative de respectivement 66 % et 52 % par rapport aux patients âgés qui ne consommaient pas d'antidépresseur.

Le risque de chutes est également significativement accru avec les tricycliques, de 30 % et avec les antidépresseurs des autres classes de 39 %. Par rapport aux patients sans antidépresseur, l'utilisation des autres antidépresseurs (antidépresseurs non imipraminiques, non IMAO et non sérotoninergiques) est par contre associée à plus de mortalité totale (66 %), de risque suicidaire (+ 416 %), de fracture (64 %) ou de crise comitiale (124 %). Le risque absolu de décès toute cause à 1 an est 7 % sans antidépresseur, 11 % avec IRS ou les autres antidépresseurs.

Dans cette étude, le profil de sécurité varie aussi entre les ISRS : le risque de chutes est accru dans tous les cas mais est le plus élevé avec le citalopram et le plus faible avec la paroxétine ; l'escitalopram présente le plus grand risque d'hyponatrémie alors que celui-ci n'est associé ni à la paroxétine ni à la sertraline.

Début 2012, une autre étude (néerlandaise) s'est intéressée au risque de chute chez des patients atteints de démence en institution (2). Là encore, il est fait état d'une augmentation du risque de chute (avec blessures) sous ISRS avec une relation de dose dépendance (+ 31 % pour 25 % de la dose journalière définie (DDD telle que proposée par l'OMS, + 73 % à 50 % et + 198 % à 1 DDD. Les auteurs concluent qu'étant donné le faible niveau de preuve des ISRS dans la dépression des personnes âgées atteintes de démence, les médecins doivent être très prudents avant de prescrire ces médicaments dans cette population.

(1) Coupland C et coll. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people : population based cohort study. BMJ 2011 ; 343:d4551 doi: 10.1136/bmj.d4551.

(2) Sterke C et coll. Br J Clin Pharmacol on-line 18 janvier 2012.

4- LE RISQUE DE DIABÈTE MAINTENANT SIGNALÉ DANS LE RCP DES STATINES PAR LA FDA

Cet effet a été ignoré jusqu'à l'étude JUPITER (Justication for the Use of Statins in Primary Prevention : an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), qui signalait une augmentation de 27 % des cas de diabètes parmi les patients traités par rosuvastatine par rapport aux sujets sous placebo.

L'atorvastatine à forte dose a également été associée à une dégradation du contrôle glycémique dans **PROVE-IT TIMI 22** (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis In Myocardial Infarction 22).

Plusieurs autres essais, ou méta-analyses sont également mentionnés, en particulier la conséquente méta-analyse de Sattar et coll, publiée en 2010 dans le Lancet (13 essais de statines, 91 140 patients), qui retrouve une augmentation du risque de diabète de 9 % sous statine (2). Selon cette méta-analyse, le risque est de 1 diabète induit pour 225 patients traités. Il reste inférieur au bénéfice cardiovasculaire du traitement. Le communiqué de la FDA prend d'ailleurs soin de signaler qu'elle « continue d'estimer que le bénéfice cardiovasculaire des statines dépasse ces faibles augmentations de risques ».

Il est à noter que dans la méta-analyse une certaine corrélation était trouvée entre le niveau d'abaissement du LDL cholestérol et la survenue du diabète. Ce point a été retrouvé dans une autre méta-

analyse parue en 2011 (3) qui portait sur les 32 752 patients initialement non diabétiques sur 5 essais cliniques ayant inclus au moins 1 000 patients suivis pendant plus d'un an. Le risque de diabète induit de 12 % plus important avec les fortes doses de statines (mais avec un risque d'événements cardiovasculaires réduit de 16 %).

1- FDA Drug Safety Communication : Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. Annonce de sécurité du 28 février 2012.

2- Sattar N et coll. Statins and risk of incident diabetes : a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010.

3- Preiss D et coll. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy : a meta-analysis. JAMA 2011 ; 305 : 2556-64.

5- PLUS D'ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES SOUS FONDAPARINUX (ARIXTRA®) QUE SOUS HBPM ?

C'est la conclusion que tirent des pneumologues de l'Institut Montsouris à Paris dans le cadre d'une communication orale au Congrès de pneumologie de langue française qui s'est tenu fin janvier à Lyon. Leur étude repose sur la constatation dans leur service de 35 lits de pneumologie et chirurgie thoracique d'une augmentation significative du nombre de transfusions au cours des deux ans suivant le remplacement de l'énoxaparine par le fondaparinux dans le cadre du traitement préventif de la maladie thromboembolique veineuse.

Ils ont donc conduit une étude rétrospective pour trouver des explications.

Pour cela, ils ont comparé les patients hospitalisés deux ans avant et deux ans après le passage de l'énoxaparine au fondaparinux. Les dossiers de tous les patients transfusés ont été revus puis un comité indépendant a validé les hémorragies majeures sans connaître le traitement reçu.

Les patients étaient comparables au cours des deux périodes d'étude que ce soit pour l'âge (en moyenne 58,4 ans vs 59,1 ans) et pour la part de ceux traités chirurgicalement (63,6 % vs 58,4 %), ceux atteints d'un cancer (72,1 % vs 69,5 %) et ceux ayant reçu le traitement prophylactique (une dose d'énoxaparine ou de fondaparinux 51,8 % vs 52,5 %).

Le taux global de transfusions est passé de 1,8 % parmi 2 989 patients à 3,1 % parmi 3 085 patients (augmentation statistiquement significative) mais le nombre de patients médicaux transfusés sous énoxaparine ou fondaparinux a augmenté de façon non significative (0,9 % vs 1,3 %). En revanche, le nombre de patients chirurgicaux transfusés en postopératoire était significativement plus important sous fondaparinux que sous énoxaparine (1,9 % vs 0,7 %). Chez ces derniers patients, il y avait aussi une augmentation significative des hémorragies majeures (0,9 % sous fondaparinux vs 0,2 %).

Ces résultats ne sont peut-être pas extrapolables à d'autres situations que la chirurgie thoracique. Ils doivent néanmoins inciter dans tous les cas à tenir compte de ce risque potentiel et à rechercher les facteurs favorisants et en particulier prendre bien en compte la fonction rénale.

6- LE SUR-RISQUE DE CANCER SOUS ARA2 ÉCARTÉ

Le risque de cancer lié à la prise d'antihypertenseurs a de longue date été un sujet de controverse. La première controverse remonte aux années 1970 avec la réserpine et le cancer du sein, puis plus tard avec les diurétiques et le risque d'hypernéphrome. Plus récemment, les bêta-bloquants et les antagonistes calciques ont été incriminés mais finalement, innocentés.

En juin 2010, la méta-analyse de Sipahi et coll. (1) interpellait sur cet éventuel risque concernant les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2 ou sartans) (1). Cette étude rassemblait les résultats de neuf études contrôlées, dont cinq représentant un collectif de 61 590 patients pour l'évaluation du risque de survenue de cancers et huit études ciblées sur la détermination du risque de mortalité par le cancer, incluant un total de 93 515 patients. Risque relatif (RR) de développement d'un nouveau cancer de 1,08 par comparaison au groupe placebo. Sur le plan de la mortalité liée au cancer, aucune différence significative n'a été retrouvée.

Sipahi et coll. ont identifié certaines limites quant à cette première méta-analyse. La sélection d'études non prévues pour évaluer le risque de cancer, l'hétérogénéité des études choisies quant à leur méthodologie, l'absence d'accès aux données individuelle des participants.

Une deuxième méta-analyse fut publiée dans le même journal en novembre 2010 et concluait quant à elle négativement quant au sur-risque de cancer sous ARA2 (2). Une autre étude (allemande) menée chez des transplantés rénaux suggérait quant à elle un sur-risque de cancer du poumon dans le sous-groupe de fumeurs (3).

Ces résultats ont suscité des travaux expérimentaux ne permettant pas de conclure voire donnant des résultats suggérant un effet protecteur vis-à-vis du risque de cancer.

Enfin, dernier élément, une étude observationnelle danoise suggère l'existence d'un effet protecteur des ARA2 par rapport aux IEC (4). Ces résultats sont confortés par ceux d'une méta-analyse (5) portant sur 140 000 sujets recrutés dans 15 essais cliniques. Ces études sont tout aussi critiquables que celles de la première méta-analyse car elles mélangent des malades hétérogènes et ne prennent pas en compte certains facteurs de confusion...

La FDA en juin 2011 puis l'EMA le 20 octobre 2011 ont conclu à l'absence de sur-risque de cancer au terme de leur réévaluation des données disponibles

(1) Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY et al. Angio-tensin-receptor blockade and risk of cancer : méta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncology* 2010 ; 11 : 627-36.

(2) Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer : network méta-analyses and trial sequential analyses of 324 (324 168) 168 participants from randomised trials. *Lancet Oncology* 2011 ; 12 : 65-82.

(3) Opelz G, Döhler B. Treatment of kidney transplant recipients with ACE inhibitor/ARB and risk of respiratory tract cancer : a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2011.

(4) Pasternak B, Svanström H, Callréus T et coll. Use of angiotensin receptor blockers and the risk of cancer. *Circulation* 2011 ; 123 : 1729-1736.

(5) The ARB Trialists Collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138 769 individuals. *J Hypertens* 2011 ; 29 : 623-35.

7- LE RISQUE CARDIOVASCULAIRES DES AINS : UN SUJET QUI RESTE D'ACTUALITÉ

Après la mise en évidence d'un risque accru d'événements cardiovasculaires avec les AINS sélectifs de la COX-2 qui a amené il y a quelques années au retrait du rofécoxib (Vioxx®) et à la restriction dans l'utilisation des autres coxibs restés sur le marché (en particulier le Célébrex®) chez les patients à risque cardiovasculaire, un certain nombre de travaux récents confirment que ce risque existe également pour les autres AINS (non sélectifs). Les données sont en fait contradictoires. Ainsi, une étude cas-contrôle menée chez une base de données concernant les vétérans australiens n'a pas retrouvé d'excès de survenue d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque avec l'utilisation d'AINS (1). La plupart des études vont cependant dans le sens d'une majoration du risque. Ceci est vrai en particulier pour les accidents vasculaires cérébraux. Ainsi, dans une analyse portant sur six études de cohortes ou cas-témoins, le risque d'AVC (tous types confondus) étant augmenté de 80 % pour le rofécoxib mais aussi de 20 % pour le diclofenac (Voltarène®) mais n'était par contre pas trouvé modifié par l'ibuprofène ni par le célécoxib (Célébrex®) (2). Une revue systématique des études observationnelles contrôlées (essais randomisés portant sur un nombre insuffisant d'événements cardiovasculaires pour cette analyse) a cherché à évaluer les événements cardiovasculaires majeurs associés à chaque AINS, à des doses différentes et chez des populations à faible et haut risque cardiovasculaire (3). Les auteurs de cette revue ont retenu 30 études cas-contrôles totalisant 184 946 événements cardiovasculaires et 21 études de cohorte portant sur plus de 2,7 millions de personnes exposées à des AINS. Parmi les AINS les plus étudiés, les risques les plus élevés étaient observés pour le rofécoxib pour lequel le risque était augmenté de 45 %, et le diclofenac (+ 40 %), tandis que l'ibuprofène (+ 18 %) et le naproxène (+ 9 %) étaient associés à un plus faible risque.

Dans cette étude, il a été possible d'évaluer le rôle de la dose utilisée au moins pour certains des AINS étudiés. Le surrisque existe avec les plus faibles doses pour le rofécoxib, le célécoxib et le diclofenac et augmente encore pour les doses les plus élevées. Pour l'ibuprofène, une augmentation du risque n'était observée qu'aux doses élevées (+ 78 %), tandis qu'avec le naproxène, à faibles ou fortes doses, il n'y avait pas d'augmentation du risque cardiovasculaire.

Parmi les AINS les moins utilisées dans ces études, l'étoricoxib (Arcoxia®) ressort comme doublant le risque cardiovasculaire. Ce résultat doit alerter même s'il doit être considéré avec prudence du fait du nombre limité de données.

D'autres études ont concerné des patients ayant des antécédents de complications cardiovasculaires. Une étude danoise (4) a analysé les risques cardiovasculaires associés aux AINS en fonction de la durée du traitement chez des patients ayant des antécédents d'infarctus (travail rétrospectif). Les risques de décès et de nouvel infarctus ont été analysés en étude multivariée en tenant compte du taux d'événements pour 1000 patients/année. Sur 83 677 patients, 42,3 % prenaient un AINS au cours de la période de suivi. Il y eu 35 257

décès ou récurrence d'infarctus. Le traitement par AINS est associé de manière significative à un risque augmenté de décès ou d'infarctus (+ 45 %), dès le début du traitement et le risque persiste durant tout le traitement (+ 55 % après 90 jours). Les analyses en fonction de l'AINS montrent que le diclofénac est associé au risque le plus élevé (multiplié par 3 pour les décès et les récurrences d'infarctus). Même un traitement bref avec la plupart des AINS, pour ces auteurs, augmente le risque de récurrence d'IM et de décès chez les patients ayant un infarctus dans leurs antécédents (5).

Dans une autre étude (5) rétrospective (multicentrique internationale de cohorte) ont été inclus 48 566 patients hospitalisés pour infarctus, syndrome coronarien aigu ST- ou revascularisation. Par rapport aux non utilisateurs d'AINS, le risque d'événements coronariens augmente à court terme avec l'ibuprofène (1,9-2,57), le diclofénac, (1,86 [1,18-2,92], le celecoxib (1,37 [0,96-1,94], le rofecoxib (1,46 [1,03-2,07] mais pas avec le naproxène. Par rapport au naproxène, les utilisateurs courants de diclofénac ont un risque accru d'événements coronariens et d'événements coronariens et de décès (p = 0,0002). Chez les patients hospitalisés récemment pour un événement coronarien, le naproxène a été trouvé avoir une sécurité supérieure à celle du diclofénac, de l'ibuprofène et de doses élevées de celecoxib et rofecoxib.

Au total, le risque existe pour tous les AINS (à l'exception peut-être du naproxène). Le risque cardiovasculaire concerne également l'insuffisant cardiaque avec un risque accru bien documenté de poussées d'insuffisance cardiaque.

Au total, peser dans tous les cas, le rapport bénéfice-risque en particulier chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires ou des facteurs de risque en privilégiant les traitements les plus courts possible et en évitant les plus fortes doses.

(1) Margoni AA et coll. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of incident myocardial infarction and heart failure and all-case mortality in the Australian veteran community. Br J Clin Pharmacol 2010 ; 69 : 689-700.

(2) Varas-Lorenzo C et coll. Stroke risk and NSAIDs : a systematic review of observational studies. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011 ; 20 : 1225-36.

(3) Mc Gettigan P et coll. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs : systematic review of population-based controlled observational studies. PLOS Med 2011 ; 8 n°9.

(4) Schjeming Olsen AM et coll. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction. Circulation 2011 ; 123 : 2226-34.

(5) Chang CH et coll. Increased risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A nation wide case-crossover study. Stroke 2010 ; 41 : 1884-90.

8- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

<p>ADEFOVIR (Hepsera®) Syndrome de Fanconi (Néphrologie) Ostéomalacie (Rhumatologie) Patient de 68 ans traité depuis plus de 3 ans pour une hépatite B avec la notion de douleurs osseuses sévères diffuses. Biologiquement, hypophosphorémie, augmentation des phosphatases alcalines, hypouricémie, PTH basse. Diminution de la densité osseuse. Osteomalacie prouvée en scintigraphie. Au total, ostéomalacie hypophosphotémie par toxicité rénale de l'adéfovire. Evolution favorable après remplacement par l'entécavir. Scand J Inf Dis 43 : 990 2011 Adefovir induced hypophosphatemic osteomalacia. Fabbricani et coll</p>
<p>ALLOPURINOL (Zyloric®) Syndrome de Stevens Johnson Dermatologie Deux patients dans une série de 16 cas de réactions cutanées sévères chez des insuffisants rénaux. Pour l'ensemble de la série, délai moyen de survenu 59 jours. Evolution favorable à l'arrêt. Nephrol Dial Transpl 26 : 3567-72. 2011 HLA-B58 can help the clinical decision on starting allopurinol in patients with chronic renal insufficiency. Jung et coll.</p>
<p>ARIPRAZOLE (Abilify®) Jeu pathologique Neurologie Trois cas chez des patients jeunes (26-29 ans) dans le cas du traitement de Schizophrénies avec dans un cas réapparition d'un comportement de jeu pathologique qui avait disparu après arrêt lors d'une reprise de celui-ci pour réapparition de manifestations psychotiques. Br J Psy 199 : 158-9 2011 Pathological gambling and the treatment of psychosis with aripiprazole : case report. Smith et coll.</p>

<p>ATAZANAVIR (Reyataz®) Lithiase rénale Néphrologie chez un patient traité au long cours pour une infection VIH (en association à lamivudine, ritonavir et abacavir) avec notion depuis quelques mois de dysurie et émissions d'urines avec résidus blanchâtres. Mise en évidence, en imagerie d'une lithiase réno- urétérale. Isolement dans les urines de calculs faits pour 37-65 % d'atazanavir (avec des traces de ritonavir). Evolution favorable après remplacement de l'atazanavir par le lopinavir. Can Med Assoc 183 : 748-51 2011 Medication-based urolithiasis and atazanavir. Kobic et coll</p>
<p>BEVACIZUMAB (Avastin®) Perforation de la cloison nasale ORL chez une femme traitée pour cancer du sein par bevacizumab et paclitaxel. Dans un 1er temps, irritation nasale et épistaxis épisodiques après 2 cures puis épistaxis majeur, congestion nasale et rhinorrhée. Est alors mise en évidence d'une perforation importante de la partie antéro-inférieure de la cloison nasale. Evolution favorable après arrêt du traitement avec disparition de la zone de nécrose. Breast Cancer 18 : 226-30 2011 A patient presenting nasal septum perforation during bevacizumab-containing chemotherapy for advanced breast cancer. Petrelli et coll</p>
<p>COTRIMOXAZOLE (Bactrim®) Syndrôme de Stevens Johnson Dermatologie chez une jeune fille de 18 ans traitée pour un lupus systémique dans le cadre du traitement d'une pneumopathie sévère après 4 jours survenus de lésions érythémateuse du tronc, de la face et des membres évoluant vers des vésicules hémorragiques diffuses et des phlyctènes avec syndrôme de Nikolsky avec décollement cutané sur plus de 5 % de la surface. Evolution fatale du fait de la survenue d'une hémorragie pulmonaire. Lupus 20 : 1439-41 2011 Stevens Johnson syndrome in a juvenile systemic lupus erythematosus patient. Calvacante et coll</p>
<p>DASATINIB (Sprycel®) Epanchement pleural, pneumopathie interstitielle Pneumologie Deux observations dans le cadre de traitements de LMC. Dans un cas, épanchement pleural bilatéral récidivant, épisode ayant commencé après 12 mois de traitement, dans l'autre pneumopathie interstitielle après 3 ans de traitement. Dans le 1er cas, possibilité de poursuivre le traitement à doses réduites et avec ajout de corticoïdes puis dans un second temps nécessité d'interrompre le traitement en raison d'une réapparition des épanchements pleuraux. Dans l'autre, le traitement initialement interrompu (pneumopathie interstitielle) a pu être repris 4 mois plus tard (récidive LMC). Haematologica 96 : 1720-2 2011 Durable complete remission of chronic myeloid leukemia following dasatinib cessation despite adverse disease features. Ross et coll</p>
<p>ENALAPRIL (Renitec®) Angio-oedème Cardiologie Effet indésirable bien connu des IEC ici rapporté chez un nourrisson (HTA associée à une anémie hémolytique). Après 2 j de traitement, oedème de la langue avec protrusion de celle-ci et gêne respiratoire. Evolution favorable à l'arrêt après corticothérapie initiale. Cardiovasc Toxicol 11 : 382-4 2011 Enalapril-induced angioedema in a 2-year-old infant. El Koraichi et coll</p>
<p>HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquenil®) Hypoglycémie Endocrinologie Chez une patiente de 80 ans traitée pour polyarthrite rhumatoïde. Confusion puis coma amenant à découvrir l'existence d'une hypoglycémie sévère (1,3 mmol/l). Notion alors retrouvée de trois épisodes similaires antérieurs. Le traitement avait été instauré 4 mois plus tôt. Disparition des épisodes hypoglycémiques après arrêt avec un recul de 2 ans. BMJ Case reports : 1-3 2011 Hydroxychloroquine as a glucose lowering drug. Winter et coll</p>
<p>HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquenil®) Psychose aiguë Psychiatrie chez une femme de 49 ans traitée pour un lupus systémique depuis 8 ans. Installation progressive de troubles du sommeil, troubles du comportement avec délires religieux puis hallucination auditive, sentiment de persécution, irritabilité. Evolution favorable avec le traitement initial par neuroleptique. Acta Neuropsych 23 : 318-9 2011 Hydroxychloroquine-induced acute psychosis in a systemic lupus erythematosus. Msu et coll</p>
<p>INDACATEROL (®) Constipation et douleurs abdominales Hépto-gastro-entérologie cas d'un homme de 66 ans traité pour une BPCO depuis une semaine environ qui développe des douleurs abdominales permanentes avec installation possible d'une constipation sévère. Retour à un transit normal au bout de 48h d'arrêt avec disparition des douleurs abdominales. Basic Clin Pharmacol Toxicol 109 (suppl 3) 2011 Severe constipation and abdominal pain induced by incaterol. Carrasco-Porras et coll</p>
<p>IVABRADINE (Procoralan®) Cauchemars 1ère publication d'une telle complication avec ce traitement chez une femme de 25 ans présentant une tachycardie sinusale mal supportée avec des manifestations de syndrome de Raynaud sous beta-bloquant, justifiant la mise en route d'un traitement en parallèle par ivabradine. Dans les quelques jours qui suivent l'instauration de ce traitement. Apparition de cauchemars pendant les 4 semaines du traitement avec disparition immédiate de ceci à l'arrêt du traitement. Eur J Clin Pharmacol 67 : 1313-4 2011 Ivabradine and nightmares. A previously unreported adverse reaction. Lappegard et coll</p>
<p>MESALAZINE (Pentasa®) Psoriasis Dermatologie 2 cas (hommes de 41 et 28 ans) traités pour maladie inflammatoire du tube digestif. Après respectivement 2 et 12 mois du traitement. Eur J Dermatol 21 : 784-5 2011 Mesalazine-induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. Cesare et coll</p>

<p>METHOTREXATE (Methotrexate Bellon®) Fibrose pulmonaire Pneumologie D'évolution fatale chez une femme de 45 ans traitée pour un rhumatisme psoriasique (10 mg/semaine per os). Après deux semaines, installation progressive d'une dyspnée avec toux et sensation de malaise. Est hospitalisée avec hypotension, tachycardie, ulcérations muqueuses (lèvres, langue). A la radio de thorax, infiltrats interstitiels avec opacités diffuses en verre dépoli. Aggravation rapide des conditions hémodynamiques et respiratoires. Clin Rheumatol 30 : 1379-84 2011 Methotrexate-induced pulmonary toxicity in psoriatic arthritis. Case presentation and literature review. Rondon et coll</p>
<p>MILLEPERTUIS (Mildac®,...) Interaction Dans le cadre du traitement d'une infection VIH chez une adolescente de 16 ans, mise en évidence d'une augmentation de la charge virale et d'une baisse des taux d'indiravir, celle-ci s'aggravant malgré la majoration des doses de cet anti-VIH. Notion alors d'un traitement par millepertuis en raison d'une dépression. Pediatrics 128 : (suppl 4) 5155-60 2011 Natural health product-drug interaction. Evolving responsibilities to take complementary and alternative medicine into account. Galmoer et coll</p>
<p>NATALIZUMAB (Tysabri®) Sarcoïdose rhumatologie 1ère publication d'une telle complication à propos de 2 cas cliniques chez des hommes de 37 et 38 ans. Nécessité de mise en route d'un traitement au long cours. Dans la base OMS, 10 notifications de sarcoïdose ont été enregistrées. Thorax 66 : 1109-10 2011 Sarcoidosis complicating treatment with natalizumab for Crohn's disease. Parisinos et coll</p>
<p>NATALIZUMAB (Tysabri®) Hyperéosinophilie Hématologie 3 observations chez des patientes de 30, 47 et 51 ans avec un délai de survenue de 4 mois. Dans les 3 cas, l'arrêt du traitement a entraîné la disparition de l'hyperéosinophilie avec dans un cas où le natalizumab a été réintroduit, réapparition de l'hyperéosinophilie. Neurology 77 : 1561-74 2011 Hypereosinophilia in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab. Abbas et coll</p>
<p>ORLISTAT (Xenical®, Alli®) Hépatite fulminante Hépatogastro-entérologie Chez une patiente de 40 ans qui après 4j de traitement a vu s'installer 2 semaines plus tard, fatigue, nausées, douleurs de l'hypochondre droit puis développement d'un subictère. Après 2 semaines de ces symptômes, bilan mettant en évidence une élévation des transaminases avec hyperbilirubinémie et anticorps antinucléaires. Puis hospitalisation en raison d'une sensation de faiblesse intense, anorexie, ictère franc et dyspnée. Développement d'une encéphalopathie. Evolution favorable après transplantation hépatique. Pharmacotherapy 31 : 492e-495e 2011 Liver failure requiring transplantation after orlistat use. Wilson et coll</p>
<p>PEMETREXED (Bemedrex Easyhaler®) Tubulopathie Néphrologie Trois cas dans le cadre de traitements du cancer du poumon. Délai de survenue 11 à 26 semaines après le début du traitement. Elévation de la créatininémie, signes d'atteinte tubulaire avec en particulier glycosurie, microalbuminurie. A la biopsie, atteinte tubulaire avec atrophie plus ou moins fibrose interstitielle. Persistance malgré arrêt, d'une altération de la fonction rénale (stable). Am J Kidney Dis 158 : 817-20 2012 Kidney tubular toxicity of maintenance pemetrexed therapy. Glizermann et coll.</p>
<p>POLYSTYRENE SULFONATE DE SODIUM (Kayexalate®) Nécrose colique Hépatogastro-entérologie Chez un patient de 80 ans traité pour hyperkaliémie. Patient insuffisant rénal chronique. Au bout d'une dizaine de jours de traitement, rectorragies, anémie. Nécessité de réaliser une colectomie subtotale. Altérations majeures de la muqueuse colique. Evolution marquée par une infection à <i>Campylobacter gracilis</i>. Am Coll Gastroenterol 76e congrés 2011 A case of kayexalate-induced colonic necrosis with rare complications. Khan et coll.</p>
<p>QUETIAPINE (Xeroquel®) Dyskinésies tardives Chez une femme de 59 ans traitée par 150 mg/j depuis 3 semaines, mouvements involontaires du pied d'extension progressive aux membres et à la face. Persistance à distance de l'arrêt (2 mois) des dyskinésies. Mov Dis 36 : 2297-8 2011 Early-onset tardive dyskinesia in a neuroleptic-naive patient exposed to low dose quetiapine. Walsh et coll.</p>
<p>SORAFENIB (Nexavar®) Ulcère duodénal Hépatogastro-entérologie chez un patient de 76 ans. Apparition d'ulcères duodénaux multiples dans le cadre du traitement d'un cancer hépatique. Apparition d'un méléna et à l'endoscopie de multiples lésions ulcéreuses du duodénum. Evolution favorable après arrêt du traitement sous IPP. Gastroenterol Endoscopy 53 : 1809-15 2011 A case of multiple ulcers in the descending part of the duodenum following sorafenib administration to hepatocellular carcinoma. Kamedo et coll</p>
<p>SUNITINIB (Sutent®) Syndrome néphrotique Néphrologie Chez une femme de 27 ans traitée pour carcinome rénal métastatique. Après 8 mois de traitement, oedème des MI amenant à mettre en évidence une insuffisance rénale et une protéinurie avec hypoalbuminémie. Association à un oedème pulmonaire. Evolution favorable après arrêt du traitement. Jap J Clin Oncol 41 : 1277-81 2011 Sunitinib-induced nephrotic syndrome in a patient with Xp 11.2 translocation renal cell carcinoma. Liu et coll.</p>

<p>SUNITINIB (Sutent®) Vascularite Cardiologie Chez une femme de 63 ans dans le cadre d'un traitement prolongé pour carcinome rénal. Divers effets indésirables rapportés chez cette patiente dont HTA, hypothyroïdie, troubles cutanés. Trois ans après le début du traitement, gangrène du pied avec histologiquement vascularite leucocytoclasique. Case Rep Oncol 4 : 385-91 2011 Leukocytoclastic vasculitis after long term treatment with sunitinib. Karadimoa et coll</p>
<p>VALSARTAN (Cotareg®, Exforge®) Angio-oedème Oedème du plan buccal, de la langue et de l'épiglotte survenu après 3 ans de traitement pour HTA. Cas illustrant qu'à côté des IEC, un angio-oedème peut aussi survenir sous ARA II (sartans) parfois en durée de traitement prolongé. Am J Otolaryngol 32 : 624-6 2011 Angiotension II blocker induced angioedema in the oral floor and epiglottis. Shinos et coll.</p>
<p>VORICONAZOLE (Vfend®) Périostose 5 cas chez des transplantés pulmonaires traités au long cours. Douleurs osseuses, augmentation des phosphatases alcalines. Aspect d'osteoarthropathie hypertrophique. Aspects caractéristiques en scintigraphie. Am J Transpl 9 : 2945-50 2009 Periostosis secondary to prolonged voriconazole therapy in lung transplant recipients. Wang et coll</p>
<p>VORICONAZOLE (Vfend®) Périostose Cas chez un transplanté cardiaque, périostose douloureuse et exostose. Mise en évidence de taux élevés de fluor au niveau plasmatique et osseux. Evolution favorable des douleurs des taux de fluor et de ceux de phosphatases alcalines. Etude parallèle des taux de fluor au niveau plasmatique trouvés élevés chez 10 patients traités pendant plus de 6 mois par voriconazole. Pas d'influence de l'existence ou non d'une insuffisance rénale. Clin Inf Dis 52 : 604-11 2011 Fluoride excess and periostosis in transplant patients receiving long-term voriconazole therapy. Wermers et coll</p>
<p>VORICONAZOLE (Vfend®) Périostose, exocytose Os et Muscle Chez un adolescent de 16 ans dans le cadre d'une infection fongique systémique au cours du traitement d'une leucémie myéloïde aigüe. Traitement pendant 6 mois lorsqu'apparaissent des douleurs au niveau des mains, un gonflement des doigts et des douleurs musculosquelettiques diffuses. A la radio, réaction à type périostose et exostoses. Biologiquement, hypercalcémie avec PTH abaissée. Aggravation de ces troubles malgré traitement chélateur du calcium et supplémentation vitaminique D. Mise en évidence de taux très élevés de fluor. Evolution rapidement favorable dans la semaine qui suit l'arrêt du voriconazole (et baisse des taux de fluor). J Clin Oncol 29 : 779-62 2011 Fluorosis because of prolonged voriconazole treatment in a teenager with acute myelogenous leukemia. Skiles et coll</p>

VIGIPHARM - AMIENS

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

ET DE RENSEIGNEMENT SUR LE MEDICAMENT DE PICARDIE

SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'AFSSAPS, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A) Information de Santé Canada sur la possibilité d'une augmentation du risque de cancer de prostate sous finastéride (5 mg = Chibro-proscar®, 1 mg = Propecia®) et dutastéride (Avodart®)	2
B) Des restrictions supplémentaires pour l'utilisation du ranélate de strontium (Protelos®)	2
C) Risques d'erreurs médicamenteuses avec le paracétamol injectable i.v (Perfalgan®)	3
2- MÉDICAMENTS ET RISQUE D'OSTÉOPOROSE	3
3- DES ATTEINTES HÉPATIQUES PEUVENT ÊTRE OBSERVÉES SOUS STATINES	6
4- RISQUE DE DIABÈTE ET STATINES (suite)	6
5- CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES, FACTEUR DE RISQUE DE MALADIES INFLAMMATOIRES DU TUBE DIGESTIF	7
6- GÉNÉRIQUES D'ANTIÉPILEPTIQUES : RISQUE SURTOUT LORSQUE LA SUBSTITUTION SE FAIT D'UN GÉNÉRIQUE A UN AUTRE	7
7- LE DABITATRAN A L'ORIGINE D'UN SUR-RISQUE D'ÉVÉNEMENTS CORONARIENS AIGUS ?	8
8- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	9

La brochure VIGIPHARM est rédigée et diffusée par le CRPV et le CHU sans aide de l'industrie pharmaceutique.

Rappel : « Tout professionnel de santé ayant constaté un effet indésirable grave (soit entraînant ou prolongeant une hospitalisation, soit entraînant une incapacité ou des séquelles, soit mettant en jeu la vie du patient ou entraînant le décès) et/ou « inattendu » (non répertorié dans les mentions légales) doit en faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance » (décret du 13 mars 1995).

Impression : CHU-AMIENS



PHARMACOVIGILANCE

CHU Sud 80054 AMIENS Cedex 1

Tél : 03 22 45 54 10 / 03 22 45 57 88

Fax : 03 22 45 56 60

Courriel : pharmacovigilance@chu-amiens.fr

site Internet : www.chuamiens.fr/pharmaco/

Rédacteur en chef : Pr M. Andréjak

Comité de rédaction :

Valérie GRAS-CHAMPEL, Valérie BRENET-DUFOUR,
Henri MASSON, Julien MORAGNY

Les déclarations publiques d'intérêt sont disponibles sur simple demande.

ISSN :

1- INFOS DE L'AFSSAPS, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A) Information de Santé Canada sur la possibilité d'une augmentation du risque de cancer de prostate sous finastéride (5 mg = Chibro-proscar®, 1 mg = Propecia®) et dutastéride (Avodart®)

Cette information s'inscrit dans l'axe du questionnement récent en France concernant le risque de troubles sexuels persistants et de cancers de la prostate, questionnement à propos du finastéride utilisé à la dose de 1 mg dans l'alopecie androgénique (Propécia®) cf Vigipharm mars 2012.

Dans son communiqué, Santé Canada indique qu'au Canada de nouvelles mises en garde concernant la sécurité de ces médicaments ont été diffusées. Celles-ci sont issues de l'analyse de deux essais cliniques : le Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) et le Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE). Les essais ont démontré que l'utilisation quotidienne à long terme (plus de 4 ans) du finastéride (5 mg) et du dutastéride chez les hommes âgés de 50 ans et plus était associée à un risque accru faible, mais statistiquement significatif, de cancer de la prostate de haut grade. La dose de 1 mg de finastéride (qui est celle du Propecia®) n'était pas évaluée dans ces essais, mais il est indiqué qu'un risque ne peut être écarté avec cette dose.

L'objectif des essais cliniques était de fournir des données étayant une nouvelle utilisation du finastéride et du dutastéride, à savoir la prévention du cancer de la prostate. Ces deux essais ont effectivement démontré les bienfaits possibles de ces médicaments pour prévenir le cancer de la prostate de bas grade mais ceux-ci sont minimes par rapport au risque de développer un cancer de la prostate de haut grade.

B) Des restrictions supplémentaires pour l'utilisation du ranélate de strontium (Protelos®)

Le ranélate de strontium (médicament de l'ostéoporose post-ménopausique) a fait l'objet d'une réévaluation de son rapport bénéfice-risque du fait d'un sur-risque d'événements veineux thrombo-emboliques (EVT) et de réactions immuno-allergique sévères en particulier au plan cutané (soit sous la forme de DRESS soit sous celle de toxidermies bulleuses).

Les points suivants sont repris dans les nouvelles recommandations d'utilisation du Protelos :

- **Protelos® est désormais contre-indiqué chez les patientes présentant :**
 - **un épisode actuel ou des antécédents d'EVT**, incluant la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire
 - **une immobilisation temporaire ou permanente** due par exemple à une convalescence post-chirurgicale ou un alitement prolongé.
- **La nécessité de poursuivre** le traitement par Protelos® doit être **réévaluée chez les patientes de plus de 80 ans à risque** d'événement veineux thromboembolique (EVT).
- Les prescripteurs doivent **informer les patientes des symptômes des réactions d'hypersensibilité sévère telles que le DRESS**, le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et le syndrome de Lyell. Dès l'apparition d'une éruption cutanée ou d'autres signes d'hypersensibilité, les patientes doivent savoir qu'elles doivent arrêter immédiatement le traitement et contacter leur médecin. Le risque de survenue de ces réactions cutanées est prédominant pendant les premières semaines de traitements. A noter que le risque de survenue de SJS ou de syndrome de Lyell est plus important au cours des premières semaines de traitement alors que le délai d'apparition pour le DRESS est généralement de 3 à 6 semaines.

Enfin, suite au dernier avis de l'HAS, **le remboursement du Protelos® est maintenant limité aux patients à risque élevé de fracture :**

- **Ayant une contre-indication ou une intolérance aux bisphosphonates**
- **N'ayant pas d'antécédent d'événement thrombo-embolique ou d'autre facteur de risque comme âge supérieur à 80 ans.**

C) Risques d'erreurs médicamenteuses avec le paracétamol injectable iv (Perfalgan®)

A la suite de surdosages accidentels chez le nouveau-né et le nourrisson ainsi que chez l'adulte faible poids avec Perfalgan® 10 mg/ml, solution pour perfusion, il est recommandé :

- de prescrire en ml (en notant le volume sur la prescription)

- chez l'enfant de moins de 10 kg

- De respecter la dose de 7,5 mg/kg
- De ne pas dépasser 7,5 ml (pour la limite sup de cette tranche de poids)
- De ne pas utiliser directement la poche ou le flacon de Perfalgan® (petit volume à administrer) mais une seringue pour mesurer la dose appropriée
- De diluer le volume à administrer dans du NaCl à 0,9 % ou du glucose à 5 % jusqu'à un facteur 10 puis administrer en 15 minutes

- pour les patients de ≤ 50 kg

- dose à adapter au poids
- prendre en compte les facteurs favorisant l'hépatotoxicité (ins. hépatocellulaire, éthylisme, malnutrition chronique, déshydratation)

- pour les enfants, adolescents et adultes de 33 à 50 kg

- 15 mg/kg par dose (max 3 g/24h)
- Pas plus de 75 ml/dose

Afssaps : lettre aux Professionnels de Santé du 05/04/2012

2- MÉDICAMENTS ET RISQUE D'OSTÉOPOROSE

Un certain nombre d'ostéoporoses qu'elles soient diagnostiquées par ostéodensitométrie (notion d'un T-score $< - 2,5$) ou à l'occasion de fractures peuvent s'avérer liées à la prise de médicaments dont le rôle est bien connu pour certains, souvent méconnu et non pris en considération pour d'autres. Un certain nombre de revues générales et un numéro de la Revue du Rhumatisme ont été consacrés à cette problématique (1-6).

La prise de glucocorticoïdes par voie orale reste l'étiologie la plus fréquemment reconnue d'ostéoporose médicamenteuse (3). A la différence de l'ostéoporose post-ménopausique caractérisée par une augmentation de la résorption osseuse, l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes est liée à une diminution de la formation osseuse au long terme associée seulement initialement à une majoration transitoire de la résorption. La pathologie justifiant la corticothérapie peut par ailleurs jouer un rôle, par le biais de phénomènes tels que l'inflammation. L'atteinte est surtout vertébrale, elle peut être aussi associée à des fractures. Le risque d'ostéoporose lié à la corticothérapie systémique est variable d'un patient à l'autre et pourrait faire intervenir un polymorphisme du gène codant pour le récepteur aux gluco-corticoïdes.

Des recommandations ont été formulées par l'Afssaps en 2003 concernant la corticothérapie prolongée : ostéodensitométrie recommandée dès que la durée prévue du traitement est d'au moins trois mois consécutifs à une dose supérieure ou égale à 7,5 mg d'équivalent prednisone avec traitement préventif par bisphosphonates si T-score $< - 1,5$ ou facteurs de risque d'ostéoporose. Des mesures préventives et l'évaluation du statut vitamino-calcique s'imposent pour chaque patient (supplémentations en vitamine D comportant une dose minimale de 800 UI/jour si nécessaire et prescription de calcium 500 à 1000 mg/jour si l'évaluation de la ration alimentaire fait état d'un apport de calcium inférieur à 800 mg/jour). Des recommandations plus récentes (2010) de la Société Américaine de Rhumatologie (6 bis) confirment celles-ci en apportant cependant de plus grandes précisions sur l'évaluation du niveau de risque.

Dans le domaine de la **cancérologie** le risque d'ostéoporose a été soulevé dans le cadre de l'administration d'une part des **inhibiteurs d'aromatase** (dans le cancer du sein chez la femme) ou de l'induction d'une privation androgénique par les **agonistes GnRH** (dans le cancer la prostate) (5 - 7).

En ce qui concerne les **inhibiteurs de l'aromatase** qui s'opposent à la conversion des androgènes circulants en oestrogènes dans les tissus périphériques, la diminution des taux d'oestrogènes peut expliquer une augmentation de la résorption osseuse. Avec l'anastrozole (Arimidex®) il a été trouvé un taux plus important de fractures que sous tamoxifène, l'augmentation n'étant significative que pour les fractures vertébrales. En ce qui concerne l'évolution de la densité osseuse lombaire et de hanche, il était retrouvé dans cette même étude une perte osseuse à 5 ans de 6,1 % au niveau lombaire, 7,2 % à la hanche contrastant avec un gain respectivement de 2,8 % et de 0,74 % pour le tamoxifène. Pour l'étréozole (Fémara®), dans une étude prospective une augmentation de 8 % des cas d'ostéoporose a été rapportée par rapport au placebo. Dans une autre étude menée sur 25 mois, le nombre de fractures a pu être confirmé versus tamoxifène. Enfin, avec l'exémestane (Aromasine®) il existe également des données en faveur d'un sur risque d'ostéoporose. Ces données sont cependant à prendre avec précaution dans la mesure où l'essentiel des données a été obtenu par comparaison non pas à un placebo mais au tamoxifène. Globalement, la perte osseuse et le risque fracturaire apparaissent relativement identiques avec les trois inhibiteurs de l'aromatase. Dans les recommandations figure l'intérêt de rechercher avant la mise en route du traitement les facteurs de risque de fractures et de réaliser un examen ostéodensitométrique. Il est également recommandé de corriger d'éventuelles carences en calcium et vitamine D et de proposer un traitement par bisphosphonates chez les femmes traitées en cas d'antécédents de fracture par fragilité osseuse ou ayant une densité osseuse initiale basse (T-score \leq à -2,5) (8).

En ce qui concerne les **analogues de la GnRH**, ceux-ci induisent une diminution rapide des hormones sexuelles périphériques d'où la possibilité d'une perte osseuse rapide et importante. Celle-ci a été confirmée dans le cadre d'utilisation de la goséréline (Zoladex®) dans l'endométriose. De même chez l'homme, dans le cadre du cancer de la prostate, cet effet dépend de la durée du traitement avec une incidence de déminéralisation osseuse de l'ordre de 80 % après 10 ans de traitement par comparaison à 35 % chez des patients n'ayant pas reçu ce type de traitement. L'augmentation du risque fracturaire a également été bien documentée. Un suivi ostéodensitométrique s'impose alors ainsi que la correction d'éventuelles carences en calcium et vitamine D et l'utilisation si nécessaire de bisphosphonate.

De nombreuses publications concernent les **inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)**. Plusieurs études épidémiologiques ont fait état d'un sur-risque de fractures de l'extrémité supérieure du fémur et de fractures vertébrales avec un traitement prolongé d'un an ou parfois seulement pour des durées plus longues (à partir de seulement de la 7^{ème} année dans une étude canadienne). Ces résultats sont globalement cohérents entre les études même s'il existe quelques données contradictoires et que, comme cela est souvent le cas dans ce type d'étude, des facteurs confondants existent. En effet, les patients prenant des IPP ont souvent des comorbidités qui, par elles-mêmes peuvent favoriser le risque de fracture (intoxication éthylique, tabagisme, maladie inflammatoire, diabète...) (9). Une relation entre la durée de l'exposition aux IPP et la survenue d'une ostéoporose a été mise en évidence dans une étude réalisée en Irlande sur une base de données portant sur 442 341 patients (risque + 19 % pour des traitements entre 6 et 12 mois et multiplié par 2 si plus de 2 ans) (10). Toutefois, il n'existe pas de donnée indiscutable portant sur l'ostéodensitométrie avec les IPP (11).

Tout récemment, ont été repris sur ce sujet les données de la Nurses' Health Study portant sur près de 80 000 femmes ménopausées suivies de 2000 à 2008 (12). Par rapport aux témoins et après ajustement sur l'IMC, l'activité physique et la prise de calcium, l'exposition aux IPP s'accompagne d'un excès de risque fracturaire de 36 % et ceci quelle que soit la cause de prise de l'IPP. Ce risque (de l'ordre de 2 pour 1000 personnes-années) n'est significatif que chez les femmes fumeuses (le tabac étant un facteur de risque démontré d'ostéoporose). Là aussi le risque est d'autant plus important que la durée de la prise d'IPP est prolongée.

Au total, éviter les prises au long cours d'IPP surtout lorsqu'il existe des facteurs de risque d'ostéoporose (13).

Parmi les **médicaments ayant un effet sur le système nerveux central**, trois classes sont potentiellement impliquées, les anti-épileptiques, les antidépresseurs et les antipsychotiques (14).

Pour les **antiépileptiques**, les données ne concernent que les produits les plus anciens et pourraient être le fait de l'induction enzymatique qu'ils entraînent (pour le phénytoïne, le

phenobarbital, la carbamazépine) avec augmentation du métabolisme de la vitamine D (cytochrome 24A1 = 24 hydroxylase).

Pour les **antidépresseurs**, il a été rapporté que la maladie dépressive pouvait par elle-même être associée à une diminution de la densité minérale osseuse. Des données suggèrent également un rôle direct des médicaments antidépresseurs aussi bien avec les tricycliques qu'avec les ISRS. Le risque est cependant mieux documenté avec ces derniers. Dans une méta-analyse récente portant sur 13 études observationnelles (15), une augmentation du nombre de fractures est retrouvée sous ISRS. Le risque est majoré même après ajustement sur la densité osseuse. Une corrélation entre le risque de fracture a pu par ailleurs être retrouvée avec l'affinité des molécules pour le transporteur de la sérotonine. Le rôle de récepteurs sérotoninergiques est de mieux en mieux connu au niveau des ostéoblastes comme des ostéoclastes. Toutefois, ce risque reste majoré même après ajustement sur la densité osseuse. Il est cependant difficile d'éliminer le rôle des chutes qui peut être majoré chez ces patients.

Pour les **anti-psychotiques**, une diminution de la densité minérale osseuse a été documentée (17) et corrélée à l'hyperprolactinémie responsable elle-même d'hypogonadisme. Le risque de fractures est majoré en particulier chez les patients sous neuroleptiques de première génération.

Les pertes osseuses sous traitement sont le plus souvent multifactorielles et il est souvent difficile de préciser la responsabilité propre des médicaments. D'autres exemples que ceux cités précédemment concernent les patients traités pour **infection VIH** (rôle discuté des anti-protéases et des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse), les patients sous **anticoagulants** (avec un rôle possible pour l'héparine standard –non fractionnée- qui inhiberait la formation osseuse et augmenterait sa résorption à la différence des HBPM). L'effet osseux des **diurétiques** a également été étudié. Une majoration de la perte osseuse sous diurétiques de l'anse a été documentée dans des études prospectives. Dans une étude récente, il est retrouvé après ajustement un grand nombre de variables pouvant constituer des facteurs confondants une diminution de 0,33 %/an de la densité minérale osseuse chez les non utilisateurs de diurétiques de l'anse, de 0,58 % chez les utilisateurs intermittents et de 0,78 chez les utilisateurs en continu (18). En ce qui concerne les fractures, un sur-risque n'a pas été démontré clairement. A l'opposé, les diurétiques thiazidiques pourraient au contraire avoir un effet favorable sur la densité osseuse.

Au total, de nombreuses classes médicamenteuses peuvent lors d'une prise continue participer à la fragilisation osseuse et aux risques de fracture en particulier lorsqu'il existe d'autres facteurs de déminéralisation osseuse. Ceci implique une réévaluation de certains traitements pris au long cours comme avec les IPP et justifie une recherche encore plus systématique avec ce type de traitement d'une carence vitaminique calcique et d'un suivi ostéodensitométrique (comme celui recommandé avec la corticothérapie générale).

- 1- Davidge Pitts C.J and Kearns A.E. Update on medications with adverse skeletal effects. Mayo Clin proc 2011 ; 86 : 338-43.
- 2- Mazziotti G et coll. Drug-induced osteoporosis : mechanisms and clinical implications. Am J of Med 2010 ; 123 : 877-84.
- 3- Bouvard D et coll. Ostéoporose secondaire à la corticothérapie. Rev Rhum 2011 ; 78 : 69-75.
- 4- Breuil V et coll. Perte osseuse induite par les antidépresseurs et les neuroleptiques. Rev Rhum 2011 ; 78 : 76-80.
- 5- Debais F. Inhibiteurs de l'aromatase, analogues de la LH-RH. Rev Rhum 2011 ; 78 : 81-7.
- 6- Roux C. Ostéoporose et inhibiteurs de pompe à protons. Rev Rhum. 2011 ; 78 : 98-100.
- 6bis- Grossman J et coll. American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-induced Osteoporosis. Arthrit care res. 2011 ; 62: 1515-26.
- 7- Khan M.N and Khan A.A. Cancer treatment-related bone loss : a review and synthesis of the literature. Current Oncol 2008 ; 15 : S30-S40.
- 8- Rizzoli R et coll. Guidance for the prevention of bone loss and fractures in post menopausal women treated with aromatase inhibitors for breast cancer an ESCEO position paper. Osteoporos Int 2012 ; 20 jan.
- 9- Marti-Cabrera M et coll. Chronic use of proton pump inhibitors, is the risk of osteoporosis and fracture real ? Gastroenterol Hepatol 2011 ; 34 : 271-7.

- 10- McGowan B et coll. Prescribing of anti-osteoporotic therapies following the use of proton pump inhibitors and possibility of osteoporosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 ; 19 : 763-9.
- 11- Hye-Kyung Jung. Is there any association of osteoporosis with proton pump inhibitor use ? *J Neurogastroenterol Motil* 2010 ; 16 : 335-6.
- 12- Khalili H et coll. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors : a prospective cohort study. *BMJ* 2012 ; 344 : e372.
- 13- Rogaska AM et coll. Long-term acid inhibition : benefits and harms. *Dig Dis* 2011 ; 29 : 476-81.
- 14- Bolton JM et coll. Risk of low bone mineral density associated with psychotropic medications and mental disorders in postmenopausal women. *J Clin Psychopharmacol* 2011 ; 31 : 56-60.
- 15- Wu Q et coll. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures a meta-analysis of cohort and case-control studies. *Osteoporos Int* 2012 ; 23 : 365-75.
- 16- Tsapakis E.M et coll. The adverse skeletal effects of selective serotonin reuptake inhibitors. *Eur Psy* 2012 ; 27 : 156-69.
- 17- Crews MP et Howes OD. Is antipsychotic treatment linked to low bone mineral density and osteoporosis ? A review of the evidence and the clinical implications. *Hum Psychopharmacol* 2012 ; 27 : 15-23.
- 18- Lim LS. Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men. *Arch Intern Med* 2008 ; 168 : 735-40.

3- DES ATTEINTES HÉPATIQUES PEUVENT ÊTRE OBSERVÉES SOUS STATINES

Les transaminases peuvent être augmentées sous statines, ceci dans plusieurs situations : dans le cadre de rhabdomyolyse mais parfois aussi dans le cadre d'une hépatotoxicité, certes très rare. C'est ce que rappelle une série de 6 cas avec des transaminases ASAT 2 à 45N, ALAT 1,8 à 38N, phosphatases alcalines 2 à 5,5N et bilirubinémie de 10-26N. Dans cette série il est fait état de deux décès (directement liés à la statine ?) et d'une transplantation hépatique. Pour les autres cas, le rôle de statine a été jugé très vraisemblable devant la notion d'une réintroduction positive. Dans cette série, il s'agissait 3 fois de simvastatine et 3 fois d'atorvastatine.

Bjornsson E et coll. Hepatotoxicity associated with statins. Reports of idiosyncratic liver injury post marketing. *J Hepatol* 2012 ; 56 : 373-80.

4- RISQUE DE DIABÈTE ET STATINES (suite)

Le Vigipharm-Amiens de mars avait évoqué la notion d'une majoration du risque de diabète sous statines. Il y était fait état des données issues de plusieurs grands essais ayant objectivé un sur-risque de + 9 % de voir apparaître un diabète chez les patients traités par statines, risque relativement limité par rapport au bénéfice tiré de la baisse du LDL cholestérol.

Ce sur-risque est confirmé par une analyse post-hoc de la célèbre étude WHI (Women's Health Initiative) concernant le suivi d'une large population de femmes américaines ménopausées, étude qui avait permis de remettre en question le rapport bénéfice-risque de l'hormonothérapie substitutive de la ménopause.

La réévaluation des données de cette étude a permis de rechercher dans les populations de femmes suivies dans cette étude, l'éventuelle relation entre la prise de statines et l'apparition d'un diabète.

L'évaluation a porté sur 153 840 femmes qui n'avaient pas de diabète lors de l'entrée dans l'étude. 7,04 % de ces femmes prenaient alors une statine (l'utilisation des statines était encore relativement limitée lors de la mise en place de l'étude). Pendant la période de suivi des femmes ont été enregistrés 10 242 diabètes (pour 1 004 466 personnes-années). Le risque relatif d'apparition d'un diabète était de 1,71 en cas de prise de statine. Cette association persistait après analyse tenant compte des facteurs possiblement confondants (analyse multivariée) avec un risque de 1,48 (IC_{95 %} = 1,38 - 1,59) et était la même quelle que soit la statine même si toutes les statines actuellement utilisées n'étaient pas représentées. Il faut cependant considérer que la rosuvastatine qui n'était pas disponible lorsque les femmes de cette étude ont été enrôlées est justement la statine pour laquelle une grande étude (JUPITER) a apporté pour la première fois des résultats nets en faveur de ce sur-risque de diabète. Dans l'étude, le risque de diabète est plus marqué en cas d'IMC inf à 25.

Culver AL et coll. Statin use and risk of diabetes mellitus in post menopausal women in the Women's Health Initiative. Arch Int Med 2012 ; 172 : 144-52.

5- CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES, FACTEUR DE RISQUE, DE MALADIES INFLAMMATOIRES DU TUBE DIGESTIF ?

Une relation entre maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et prise d'antibiotiques dans les 2 à 5 ans avant leur diagnostic est suggérée par une étude canadienne récente. Les auteurs ont utilisé une base de données épidémiologiques sur les MICI pour comparer 2234 cas (diagnostic en moyenne à 43,4 ans) à 22346 contrôles (témoins de caractéristiques comparables mais ne présentant pas de pathologie digestive).

Une proportion de 12 % des cas (MICI) contre 7 % des témoins, avaient eu trois prescriptions ou plus d'antibiotiques deux ans avant le diagnostic ou la simple entrée dans l'étude.

Le risque de MICI était supérieur (odds ratio de 1,5) chez les personnes ayant eu trois prescriptions ou plus d'antibiotiques deux ans avant le diagnostic. La différence entre les cas et les contrôles pour ce niveau de prescription persistait pour des prises d'antibiotiques trois, quatre et cinq ans avant le diagnostic.

Le lien avec les antibiotiques concernait tant la maladie de Crohn que la colite ulcéreuse. Il était plus fort pour une prescription ou plus ainsi que pour deux prescriptions ou plus pour la maladie de Crohn et pour trois prescriptions ou plus pour la colite ulcéreuse.

Une relation dose-dépendante entre le nombre de prescriptions d'antibiotiques et le risque de MICI a été observée à travers toutes les années évaluées.

Cela implique possiblement que la consommation d'antibiotiques constitue un facteur de prédisposition à la survenue des MICI.

Le lien entre antibiothérapie et MICI le plus faible est obtenu pour les pénicillines et le plus fort pour le métronidazole. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence dans la mesure où les pénicillines sont beaucoup plus largement prescrites que le métronidazole.

Raison supplémentaire pour toujours bien peser les indications des prescriptions d'antibiotiques.

Shaw B et coll. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2011 ; 106 : 2133-45.

6- GÉNÉRIQUES D'ANTIÉPILEPTIQUES : RISQUE SURTOUT LORSQUE LA SUBSTITUTION SE FAIT D'UN GÉNÉRIQUE A UN AUTRE

Les risques de la substitution dans le domaine des médicaments anti-épileptiques a fait l'objet de débats et de réflexions avec en particulier la prise de position de :

- l'American Academy of Neurology en 2007, demandant à ce que la substitution générique ne se fasse pas sans l'accord du médecin et du patient.
- en France, celle de la Ligue française contre l'épilepsie (LFCE) et la prise de position de l'Afssaps recommandait aux prescripteurs d'exercer leur droit de non-substitution quand ils le jugent utile.

Une étude américaine publiée récemment a évalué les différences des concentrations pouvant résulter lors de la substitution d'un médicament antiépileptique. Les auteurs ont examiné les rapports d'exposition totale au médicament (AUC) et de concentration maximale (Cmax) entre génériques et princeps (pour comparer leurs biodisponibilités), à partir des données de 258 études de bio-équivalence réalisées pour 141 génériques d'anti-épileptiques homologués aux USA.

Les anti-épileptiques étudiés étaient la carbamazépine, le divalproate, la gabapentine, la lamotrigine, le lévétiracétam, l'oxcarbazépine, le topiramate et le zonisamide.

Les études disponibles ont été réalisées sur une population âgée en moyenne de 32 ans. Entre les princeps et les génériques, les AUC étaient très similaires avec des variations de moins de 15 % dans 98,8 % des études (les rapports d'AUC doivent se situer entre 80 et 125 %). Dans une étude seulement sur le divalproate évalué à jeun, la différence était supérieure à 15 %. La variation était inférieure à 5 % pour près de la moitié des études. Les variations entre génériques et princeps étaient plus importantes pour les Cmax.

Les auteurs ont par ailleurs élaboré un modèle pour évaluer 595 paires potentielles de génériques donnés à la même posologie et simuler le passage d'un générique à un autre, observant que les études dépassant la limite de 15 % de variation étaient de 17 % pour les AUC et de 39 % pour les Cmax. Ils notent par exemple que pour six paires de génériques d'oxcarbazépine sur 21 combinaisons possibles, l'AUC différait de 25 % à 30 %.

La principale conclusion de cette étude est que **si des différences peuvent exister entre princeps et génériques, la substitution remplaçant un générique par un autre pourrait entraîner des différences beaucoup plus marquées**, qu'en passant du princeps à un générique.

Ces variations pour des médicaments à marge thérapeutique étroite sont d'autant plus importantes que la conséquence anxiogène du changement de spécialité peut intervenir également et favoriser la récurrence épileptique.

Krauss GL et coll. Assessing bioequivalence of generic antiepilepsy drugs. Ann Neurol 2011 ; 70 : 221-8.

7- LE DABIGATRAN A L'ORIGINE D'UN SUR-RISQUE D'ÉVÉNEMENTS CORONARIENS AIGUS ?

Les nouveaux anticoagulants oraux (anti IIa comme le dabigatran-Pradaxa® et anti Xa comme les « xabans » tels le rivaroxaban) apparaissent comme des alternatives séduisantes aux antivitamines K. Néanmoins, de nombreuses incertitudes persistent comme l'absence d'antidote pour lever si nécessaire en urgence l'anticoagulation, l'absence actuelle de test d'hémostase parfaitement validé pour apprécier l'intensité de l'effet anticoagulant, des inconnues concernant la nécessité d'adaptations posologiques en fonction du poids du patient, de sa fonction rénale...

Une question a, par ailleurs, été soulevée concernant le dabigatran dont l'indication a été récemment étendue à la prévention des AVC et embolies systémiques chez les patients ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque. Il s'agit d'un risque accru d'événements coronariens aigus tels qu'il était ressorti de l'étude pivotale qui a permis l'AMM de ce médicament dans la fibrillation auriculaire. Il s'agit de l'étude RE-LY qui a concerné plus de 18000 patients suivis en moyenne pendant 2 ans. Dans cette étude menée versus la warfarine était rapportée sous dabigatran une diminution de 34 % des AVC et des événements emboliques systémiques. Il y était aussi rapporté une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde (+ 38 %). Une analyse ultérieure reprenant de façon plus approfondie, l'ensemble des cas dont des cas d'ischémie silencieuse non pris en compte initialement ne retrouvait qu'un excès de 27 % qui n'était plus significatif. Une méta-analyse portant sur l'ensemble des études contrôlées réalisées avec le dabigatran réalisées dans différentes indications en comparaison soit à la warfarine, soit à l'énoxafarine, soit à un placebo, vient d'être rapportée.

Sept études ont été prises en compte dans la meta-analyse (sur plus de 30 000 patients) dont l'étude RE-LY mais aussi une étude dans les événements thrombo-emboliques veineux, une dans les syndromes coronaires aigus et 3 dans la prévention à court terme de la thrombose veineuse profonde en chirurgie orthopédique.

Sur l'ensemble de ces études, l'excès d'infarctus du myocarde ressort toujours (237/20 000 = 1,19 %) chez les patients sous dabigatran et 83/10 514 sous comparateurs = 0,79 %). L'excès de risque demeure significatif si l'on reprend les valeurs « révisées » de l'étude RE-LY ou si l'on exclut les essais menés à court terme en chirurgie orthopédique. L'excès de risque relatif est de + 33 % mais l'excès de risque absolu est heureusement faible (+0,27 %). Il apparaît néanmoins indiscutable et n'a actuellement pas trouvé d'explication. Il n'a pour l'instant pas été observé avec les nouveaux anti-Xa

rivaroxaban (Xarelto®) et apixaban (Eliquis®) qui ont comme le dabigatran prouvé leur intérêt dans la fibrillation auriculaire.

Au total, il existe un signal avec le dabigatran qui doit être pris en considération même si cela nécessite prudence (poids important de l'étude RE-LY dans la meta-analyse pour le nombre des patients concernés, faible nombre d'événements coronariens dans les études...). Il n'en reste pas moins que la vigilance s'impose et que les données obtenues après l'AMM dans la « vraie vie » avec des patients différents de ceux des essais cliniques en termes de caractéristiques des patients, de comorbidités, d'associations médicamenteuses... (suivi de cohortes, données de pharmacovigilance) devront faire l'objet d'une analyse attentive.

Uchino K, Hernandez AY. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events. Meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. Arch Intern Med 2012 ; 172 : 397-402.

8- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

<p>ACICLOVIR (Zovirax®) Angio-oedème Cardio-vasculaire Chez une femme de 51 ans par ailleurs infectée par le VIH. 2 j après une administration iv d'aciclovir puis une seule dose orale de valaciclovir (donnée en relais). Confusion, agitation. Biologiquement, hyponatrémie, hyperkaliémie amenant à une suspicion d'encéphalite VZV. Administration d'une nouvelle dose d'aciclovir iv. Une heure plus tard, oedème facial, détresse respiratoire, gonflement des lèvres, de la langue et des poumons. Nécessité d'une intubation trachéale. Am J Health Syst Pharm 68 : 2257-60 2011 Probable acyclovir reduced angioedema in a patient with HIV and varicella-zoster virus encephalitis. Jen et coll</p>
<p>ARIPIPRAZOLE (Abilify®) Rhabdomyolyse Muscle Chez un schizophrène traité par ce neuroleptique depuis 1 mois, faiblesse musculaire et troubles de conscience fluctuants. Pas de fièvre ni d'anomalies cardiovasculaires. Elévation des CPK et des transaminases, myoglobinurie. Arrêt de l'aripiprazole et réplétion hydrosodée. Permettent une évolution favorable avec normalisation des CPK. J Neuropsych Clin Neurosci 23 : e51 2011 Aripiprazole-associated rhabdomyolysis in a patient with schizophrenia. Chang et coll</p>
<p>AZITHROMYCINE (Zithromax®) Syndrome d'hypersensibilité Immunologie Rapporté chez un enfant de 8 ans, avec fièvre, hypotension, plaques purpuriques diffuses, hyperéosinophilie. Sérologie positive pour le virus d'Epstein-Barr. Ped Dermatol 28 : 741-3 2011 Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms associated with azithromycin in acute Epstein-Barr virus infection. Bauer et coll</p>
<p>BEVACIZUMAB (Avastin®) Pneumothorax Pneumologie Particulièrement difficile à prendre en charge chez un patient traité pour adénocarcinome du poumon par une chimiothérapie incluant cet anti-angiogène. Trois semaines après le début du traitement, pneumothorax massif par nécrose de la masse tumorale qui se situait à proximité d'un des hiles bronchiques. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 49 : 702-6 2011 A case of intractable pneumothorax in a patient with pulmonary adenocarcinoma during bevacizumab-containing chemotherapy. Tamura et coll</p>
<p>CAPECITABINE (Xéroda®) Entérocolite Hépato-gastro-entérologie Deux cas décrits chez des hommes de 59 et 57 ans traités pour cancer du colon. Pour l'un des patients, au 12ème cycle d'une cure par fluorouracile-oxaliplatine-acide folinique, remplacement du 5FU par la prise orale de capécitabine. Trois jours après la fin d'une telle cure de 14 j, nausées, vomissements, violentes douleurs abdominales et érythrodysesthésies, hyperthermie. Au scanner abdominal, épaissement diffus de la paroi de l'ensemble de l'intestin grêle avec oedème à l'endoscopie. Pour l'autre patient, mêmes constatations après une 2ème cure de 14j (pour carcinome du caecum). Evolution favorable à l'arrêt dans les 2 cas. J Gastrointest Cancer 42 : 278-81 2011 Capecitabine-induced non neutropenic enterocolitis. Gordon et coll</p>
<p>CEFEPIME (Axepim®) Thrombopénie Hématologie Dans le cadre d'un sepsis après un traumatisme chez un homme de 45 ans. Baisse progressive des plaquettes jusqu'à 15000/mm3 au 9ème jour. Réélévation rapide des plaquettes après changement du traitement (pour piperacilline-tazobactam). Int J Clin Pharm 53 : 902-4 2011 Cefepime-associated thrombocytopenia in a critically ill patient. Lim et coll</p>

<p>CELECOXIB (Célébrex®)</p> <p>Erythème polymorphe Dermatologie</p> <p>Survenu sous célécoxib et erlotinib (dans le cadre du traitement d'un cancer du poumon). Patch test positif pour le seul célécoxib. Réintroduction ultérieure d'erlotinib seul sans récurrence de l'atteinte cutanée.</p> <p>J Dermatol 38 : 1185-8 2011 Celecoxib-induced erythema multiforme type drug eruption with a positive patch-test. Anikawa et coll</p>
<p>CLINDAMYCINE (Dalacine®)</p> <p>Ulcération oesophagienne Hépatogastro-entérologie</p> <p>Chez un homme de 24 ans. Après le 3ème comprimé, douleur rétrosternale aiguë. Symptomatologie s'aggravant progressivement malgré la prise d'un IPP. A l'endoscopie, ulcération isolée du bas oesophage (1,5 x 2 cm). Le médicament avait été pris en position allongée.</p> <p>Endoscopy 43 (suppl 2) e383 2011 Clindamycin-induced esophageal ulceration. Wagenport et coll</p>
<p>CLOPIDOGREL (Plavix®...)</p> <p>Neutropénie Hématologie</p> <p>Neutropénie sévère constatée 2 semaines après mise en route du traitement. Réaugmentation des GB et des neutrophiles 7j après arrêt du traitement. Pas de récurrence de la neutropénie sous prasugrel (Efient®)</p> <p>Can J Cardiol 27, 869 : 9-11 2011 Prasugrel as an alternative for clopidogrel-associated neutropenia. Khangura et coll</p>
<p>CLOZAPINE (Leponex®)</p> <p>Agranulocytose Hématologie</p> <p>Chez un patient de 46 ans traité dans le cadre d'une schizophrénie paranoïde. Développement d'une neutropénie lors d'un premier traitement. Arrêt de la clozapine et traitement par G-CSF. Ultérieurement, en raison d'une efficacité insuffisante de l'olanzapine, reprise du traitement et développement à nouveau au bout d'un mois d'une agranulocytose.</p> <p>J Clin Psy 72 : 1659 2011 A case of agranulocytosis secondary to rechallenge with clozapine following severe neutropenia during previous therapy. Lertxundi et coll</p>
<p>DAPTOMYCINE (Cubicin®)</p> <p>Pneumopathie à éosinophiles Pneumologie</p> <p>Chez un homme de 69 ans traité pour spondylodiscite depuis 3 semaines, dyspnée avec désaturation O2 et fièvre. Infiltrats diffus dans les poumons à la radio, 30% d'éosinophiles dans le lavage broncho-alvéolaire. Evolution très rapidement favorable après remplacement par la vancomycine et corticoïdes.</p> <p>Infection 39 : 583-5 2011 A rare cause of pulmonary infiltrates one should be aware of. A case of daptomycin-induced acute eosinophilic pneumonia. Rether et coll</p>
<p>DISOPYRAMIDE (Rythmodan®)</p> <p>Hypoglycémie Endocrinologie</p> <p>Chez une femme de 72 ans hémodialysée. Après 3 j de traitement, hypoglycémie sévère avec symptomatologie clinique, malaise, troubles de la parole. Difficultés importantes pour faire remonter la glycémie. Evolution favorable après arrêt du disopyramide.</p> <p>Clin Nephrol 76 : 401-6 2011 Disopyramide-induced hypoglycemia in a non-diabetic hemodialysis patient. Case report and review of the literature. Abe et coll</p>
<p>ESOMEPRAZOLE (Inexium®)</p> <p>Dermatite exfoliative Dermatologie</p> <p>Premier cas rapporté dans la littérature. Patient de 82 ans traité depuis 2 semaines pour ulcère duodénal lorsque survient un érythème prurigineux d'extension rapide avec hyperéosinophilie. A la biopsie, infiltrat inflammatoire avec spongiose focale et hyperkératose. Evolution favorable et remplacement par un anti-H2.</p> <p>J Am Ger Soc 59 : 2377-8 2011 Severe exfoliative dermatitis caused by omeprazole. Mumoli et coll</p>
<p>ETANERCEPT (Enbrel®)</p> <p>Lymphome non hodgkinien Cancérologie</p> <p>Un cas chez un patient traité pour spondylarthrite ankylosante depuis 11 mois, se plaint de fatigue et distension abdominale amenant à mettre en évidence une hépatomégalie, de nombreuses adénopathies d'une leucopénie et d'une thrombopénie. En imagerie, splénomégalie et nombreux ganglions para-iliaques. Diagnostic histologique de lymphome non hodgkinien. Coïncidence ou rôle de l'anti TNFalpha ? Evolution favorable sous chimiothérapie.</p> <p>Rheumatology Int 31 : 1645-7 2011 Non-Hodgkin's lymphoma following treatment with etanercept in ankylosing spondylarthritis. Alesu et coll</p>
<p>ETANERCEPT (Enbrel®)</p> <p>Glomerulonéphrite extramembraneuse Néphrologie</p> <p>Cas chez une femme de 60 ans traitée pour spondylarthrite ankylosante (50 mg s.c./semaine). Anasarque au bout de 2 mois de traitement. Mise en évidence d'un syndrome néphrotique. Evolution favorable avec disparition de la protéinurie dans les 3 mois de l'arrêt.</p> <p>Ann Pharmacother 45 : c62 2011 Membranous glomerulonephritis with the use of etanercept in ankylosing spondylarthritis. Kaushik et coll</p>

<p>EVEROLIMUS (Certican®) Pneumopathie interstitielle Pneumologie Deux observations chez des anciens fumeurs traités pour adénocarcinome rénal. Au bout de 3 et 4 mois de traitement, dyspnée, sibilances. Opacités en verre dépoli au scanner. Evolution favorable à l'arrêt avec cependant dans un cas nécessité du recours à une corticothérapie. Int Med 50 : 3013-7 2011 Two cases of everolimus-associated interstitial pneumonitis in patients with renal adenocarcinoma. Akata et coll</p>
<p>GEFINITIB (Iressa®) Perforation intestinale Hépato-gastro-entérologie Au niveau de l'iléon en relation possible avec une radiothérapie visant le système porte (dans le cadre de la prise en charge d'un cancer du poumon métastatique). Après un cycle de 22 j de radiothérapie, puis de 3j de traitement par le géfinitib, douleur abdominale et fièvre amenant à mettre en évidence un pneumopéritoine avec péritonite. Mise en évidence opératoire de plusieurs perforations microscopiques au niveau de l'iléon. Rôle du géfinitib sur des lésions induites par la radiothérapie ? lesquelles nécessitent l'EGFR pour favoriser la cicatrisation des tissus sains. Int J Clin Oncol 16 : 774-6 2011 Ileal perforation induced by acute radiation injury under gefinitib treatment. Muraoka et coll</p>
<p>IMATINIB (Glivec®) Pneumopathie interstitielle Pneumologie Chez un patient de 78 ans traité pour LMC (terrain de lésions pulmonaires d'origine tabagique). Au bout d'un an, dyspnée d'aggravation progressive avec râles crépitants. Lésions interstitielles pulmonaires diffuses et marquées au scanner thoracique. Evolution favorable dans les 3 mois après remplacement par nilotinib (Tasigna®). Leuk Lymph 53 : 332-3 2011 Lack of recurrence of imatinib induced lung disease with nilotinib. Delomas et coll</p>
<p>INTERFERON Beta-1b (Betaferon®) Microangiopathie thrombotique Hématologie Chez une patiente de 53 ans, traitée pour une SEP depuis 8 ans, insuffisance rénale aiguë avec protéinurie et hématurie. Le diagnostic est porté à la biopsie rénale. Evolution lentement favorable à l'arrêt. Clin Nephrol 76 : 396-400 2011 Thrombotic microangiopathy induced by long-term interferon beta therapy in multiple sclerosis. Broughton et coll</p>
<p>LINEZOLIDE (Zyvoxid®) Acidose lactique Métabolisme Cas de survenue rapide (après 2ème dose) dans un tableau jugé évocateur d'encéphalopathie mitochondriale avec épisodes neurologiques, tachycardie, tachypnée. Mitochondrion 11 : 992-3 2011 Rapid onset linezolid-induced lactic acidosis in MELAS. Cope et coll</p>
<p>METRONIDAZOLE (Flagyl®) Interaction Avec le busulfan, responsable d'une élévation marquée des concentrations de ce médicament dans le cadre d'un conditionnement pré-greffe. Ann Pharmacother 45 : e39 2011 Busulfan and metronidazole an often forgotten but significant interaction. Gulbis et coll</p>
<p>MINOCYCLINE (Mestacine®) Hypertension intracrânienne Neurologie Dans le cadre du traitement d'une acné chez une adolescente de 17 ans. Après 3 semaines de traitement (100 mg/j), nausées, vomissements, céphalées, irritabilité, sensations vertigineuses, oedème papillaire au FO. Utilisation ultérieure d'isotrétinoïde sans récurrence de la symptomatologie. Eur J Dermatol 21 : 1024-5 2011 Safe use of oral isotretinoin after pseudotumour cerebral due to minocyclin. Bettoli et coll</p>
<p>MOXIFLOXACINE (Izilox®) Déire, hallucinations Neurologie Chez une femme de 70 ans sans antécédent psychiatrique dans le cadre d'un traitement d'une infection urinaire. Relation nette de la symptomatologie avec l'introduction du traitement. Evolution favorable à l'arrêt. Psychosomatis 52 : 472-4 2011 Moxifloxacin induced delirium with hallucinations. Tasleen et coll</p>
<p>NICORANDIL (Adancor®, Ikorel®) Ulcérations coliques Hépato-gastro-entérologie Chez une femme de 82 ans dans le cadre du traitement d'une cardiopathie ischémique. Installation progressive de douleurs abdominales avec constipation. Excision d'une polype. Deux coloscopies normales puis mise en évidence à 2 reprises d'ulcérations s'aggravant progressivement. Notion alors d'un traitement par nicorandil depuis 13 ans, les premiers symptômes s'étant installés 8 ans après le début du traitement. Arrêt du traitement et disparition des zones ulcérées sur une coloscopie réalisée 6 mois plus tard. Int J Col Dis 26 : 1631-2 2011 Nicorandil-induced colonic ulceration : an unusually delayed presentation of a rare complication. Thrumurthy et coll</p>

<p>NITROFURANTOINE (Furadantine®) Pneumopathie Pneumologie Chez un patient de 75 ans traité pour infection urinaire au long cours (8 mois). Diagnostic de fibrose pulmonaire après bilan de dyspnée et toux sèche. Evolution favorable dans les 3 mois de l'arrêt. Pharmaceut J 287 : 686 2011 Pulmonary toxicity with nitrofurantoin. An under-recognized adverse reaction. Woods et coll</p>
<p>PRISTINAMYCINE (Pyostacine®) Interaction Responsable d'une augmentation des taux de tacrolimus chez un patient traité pour prévention de rejet de greffe. Après 6 doses de pristinamycine, élévation des concentrations résiduelles jusqu'à 20,9 µg/ml antérieurement à 4,8-5,2 µg/ml). Conséquence d'une inhibition enzymatique du cytochrome P450 3A4. Interaction répertoriée dans le RCP. NDT Plus 4 : 456-7 2011 An interaction between tacrolimus and pristinamycin resulting in an elevated tacrolimus level. Tchan et coll</p>
<p>SORAFENIB (Nexavar®) Erythème polymorphe Dermatologie Trois cas de patients traités pour carcinome rénal de 6 à 9j après début du traitement. Atteinte diffusant rapidement à toute la surface cutanée. Disparition des lésions à l'arrêt et sous dermocorticoïdes. Eur J Dermatol 21 : 1015-6 2011 Sorafenib induced erythema multiforme. Three cases. Nambo et coll</p>
<p>TELMISARTAN-HYDROCHLOROTHIAZIDE (Micardis Plus®) Hyponatrémie Urologie Cas chez un homme de 74 ans recevant ce traitement au long cours et hospitalisé pour troubles de l'équilibre, dysarthrie, confusion. Aggravation progressive de la natrémie à qq mmol/l avec une concentration urinaire de Na de 55 mmol/l. Osmolarité sérique de 212 mOsm/l contre 436 au niveau urinaire. Evolution favorable à l'arrêt (et sous apport de Na+). Rôle à la fois d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH et de l'effet natriurétique de l'HCTZ. Ir Med J 104 : 285-6 2011 Severe symptomatic hyponatremia. Hussain et coll</p>
<p>VILDAGLIPTINE (Galvus®) Pemphigoïde bulleuse Dermatologie Deux cas (patients de 59 et 67 ans traités au long cours). Notion de l'installation progressive d'éruptions cutanées prurigineuses. A l'examen, lésions bulleuses diffuses confirmées comme correspondant à des lésions de pemphigoïde bulleuse. Evolution favorable à l'arrêt. Diab Care 34 : 133 2011 Dipeptidyl peptidyl peptidase-4 inhibitors cause bullous pemphigoid in diabetic patients. Pasmatsi et coll</p>
<p>VORICONAZOLE (Vfend®) Périostose déformante Os et Muscle Observation chez une femme de 30 ans transplantée pulmonaire dans le cadre d'une mucoviscidose. Se plaint de douleurs osseuses d'aggravation progressive depuis 6 mois (début de ces douleurs 1 an après instauration du traitement). La radio montre des lésions diaphysaires multiples. Amélioration nette après arrêt. Orthopedics 34e 2011 Periostosis secondary to prolonged voriconazole therapy in a lung transplant recipient. Lustenberger et coll</p>
<p>ZOLEDRONIQUE (acide) (Zometa®) Pseudo-lymphome B cutané Dermatologie Premier cas rapporté dans la littérature chez une femme traitée dans le cadre d'un cancer du sein avec métastases osseuses. Après 9 mois de traitement, apparition de plaques oedémateuses et prurigineuses au niveau des extrémités. Diagnostic porté à la biopsie. Aggravation des lésions à chaque administration. Evolution favorable 8 mois après l'arrêt du biphosphonate (en raison de la nécessité d'une procédure dentaire). Réapparition des lésions dans les 2 semaines de la reprise du traitement. J Am Acad Dermatol 65 : 1238-40 2011 Zoledronic acid-induced cutaneous B-cell pseudolymphoma. Kitagawa et coll</p>
<p>ZOLPIDEM (Stilnox®) Somnambulisme Neurologie Patient de 79 ans ayant présenté plusieurs épisodes de déambulation nocturne autour de sa maison. Prenait du zolpidem à une dose qu'il avait majoré de 10 à 20 mg, 2-3 semaines avant les épisodes de somnambulisme. Pas de nouvel épisode après retour à la dose initiale. J Psychol Med 26 : 92 2009 Zolpidem-induced somnambulism in an elderly man. Madden et coll</p>
<p>ZOLPIDEM (Stilnox®) Automatismes, somnambulisme Neurologie Série de 14 cas (8 hommes et 6 femmes) de 28 à 65 ans avec description d'épisodes d'automatismes diurnes avec amnésie ou de somnambulisme. Doses de 5 à 31,2 mg. Autres troubles décrits par ailleurs dont des accès de somnolence au volant. J Clin Sleep Med 7 : 632-8 2011 Zolpidem ingestion, automatismes and sleep driving. A clinical and legal series. Poceta et coll</p>

ZOLPIDEM (Stilnox®)

Somnambulisme automobile Neurologie

Chez un homme de 21 ans avec des antécédents de somnambulisme, troubles "bizarres" du comportement au cours de son sommeil sous Zolpidem depuis 2 ans. Une nuit, il se lève, prend sa voiture et fait quelques kilomètres puis rentre et se recouche. Il est sorti peu après, appelé par la police qui était alertée par des témoins, d'une conduite bizarre. Alcoolémie trouvée à 0,05. Il est incarcéré une nuit pour conduite "sous influence". Le lendemain au réveil, aucun souvenir de ce qui s'était passé la nuit.

Sleep Med Clin 6 : 441-5 2011 Sleep and drug-impaired overlap syndrome. Pressman

VIGIPHARM - AMIENS

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

ET DE RENSEIGNEMENT SUR LE MEDICAMENT DE PICARDIE

SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A) L'Afssaps n'est plus. L'ANSM la remplace.	2
B) Messages sur les règles de bon usage à respecter pour l'utilisation des nouveaux anticoagulants dans la fibrillation auriculaire.	2
C) Informations de l'Afssaps concernant les génériques d'antibiotiques injectables	4
D) Aux USA, la FDA restreint encore plus l'utilisation de l'aliskiren (Rasilez®)	4
E) Renforcement des recommandations concernant la surveillance cardiovasculaire sous fingolimod (Gilenya®)	4
F) Règles de bon usage de la pommade de tacrolimus (Protopic®)	5
2- QUELS SONT LES MÉDICAMENTS LES PLUS SOUVENT ASSOCIÉS A LA SURVENUE D'UN SYNDROME D'HYPERSENSIBILITÉ MÉDICAMENTEUSE DANS LES CAS NOTIFIÉS EN FRANCE ?	5
3- DRESS SYNDROME ET FLUINDIONE, UN RISQUE MÉCONNU ?	6
4- QUELS SONT LES MÉDICAMENTS QUI PEUVENT INDUIRE DES LUPUS ?	6
5- DES CAS DE ZONAS SOUS ANTI-TNFα	6
6- INTOXICATION PAR LE PARACÉTAMOL CHEZ LA FEMME ENCEINTE : QUEL DANGER POUR LE FŒTUS ?	7
7- BACLOFÈNE ET ALCOOLO-DÉPENDANCE	7
8- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	9

La brochure VIGIPHARM est rédigée et diffusée par le CRPV et le CHU sans aide de l'industrie pharmaceutique.

Rappel : « Tout professionnel de santé ayant constaté un effet indésirable grave (soit entraînant ou prolongeant une hospitalisation, soit entraînant une incapacité ou des séquelles, soit mettant en jeu la vie du patient ou entraînant le décès) et/ou « inattendu » (non répertorié dans les mentions légales) doit en faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance » (décret du 13 mars 1995).

Impression : CHU-AMIENS



Comité de rédaction :
Valérie GRAS-CHAMPEL, Valérie BRENET-DUFOUR,
Henri MASSON, Julien MORAGNY

PHARMACOVIGILANCE

CHU Sud 80054 AMIENS Cedex 1

Tél : 03 22 45 54 10 / 03 22 45 57 88

Fax : 03 22 45 56 60

Courriel : pharmacovigilance@chu-amiens.fr
site Internet : www.chuamiens.fr/pharmaco/

Rédacteur en chef : Pr M. Andréjak

Les déclarations publiques d'intérêt sont disponibles sur simple demande.

ISSN :

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

A) L'Afssaps n'est plus. L'ANSM la remplace.

C'est le premier effet d'un décret d'application de la loi relative au renforcement de la sécurité du médicament et des produits de santé du 29 décembre 2011. Le texte publié le 30 avril 2012 entre en application le 2 mai. Ce texte comporte cependant des mesures transitoires dans l'attente de la mise en place des instances consultatives et délibératives qui remplaceront les commissions actuelles. Sont surtout définis le Conseil d'Administration de la nouvelle Agence (ANSM = Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé) ainsi que son conseil scientifique.

Ses futures commissions feront toutes références au rapport bénéfices-risques dans leur nom. La première concernera le pré-enregistrement (ATU et recommandations temporaires d'utilisation (RTU) et AMM nationales). La seconde concernera le suivi de tous les produits de santé homologués (médicaments et autres produits de santé), incluant les plans de gestion des risques (PGR) et le suivi (y compris la remise en question éventuelle) du rapport bénéfices-risques pouvant avoir une incidence sur des modifications significatives de l'AMM (ex nouvelles contre-indications, changement du schéma posologique, restrictions d'indications ...) jusqu'à retrait de l'AMM. Les 3^{ème} et 4^{ème} commissions concerneront respectivement les stupéfiants et psychotropes d'une part et la prévention plus générale des risques liés à l'utilisation des produits de santé d'autre part. Un certain nombre d'impératifs permettront de définir les modalités de fonctionnement de ces commissions et d'une façon plus générale du fonctionnement de la nouvelle ANSM :

- transparence maximale et indépendance de l'expertise interne et externe (avec absence de tout conflit d'intérêt)
- surveillance et évaluation continue
- contrôle étroit des commissions par le Conseil Scientifique et le Conseil d'Administration où siègeront des représentants de l'Etat (DGS, DGOS, représentants des ministères concernés) ainsi que 3 députés, 3 sénateurs, des représentants de l'Assurance Maladie, des Ordres des médecins et des pharmaciens, des associations des usagers du système de soins...
- existence de Comités Techniques en interface avec les réseaux de terrain comme le Comité Technique de Pharmacovigilance qui poursuit donc son rôle d'analyse des remontées de terrain (vos notifications) par l'intermédiaire des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

B) Messages sur les règles de bon usage à respecter pour l'utilisation des nouveaux anticoagulants dans la fibrillation auriculaire

L'Afssaps (maintenant ANSM) a mis en ligne fin avril 2012 un point d'information sur le dabigatran (Pradaxa®) et le rivaroxaban (Xarelto®) « Suite à des signalements d'accidents hémorragiques graves. L'Afssaps souhaite rappeler les précautions d'emploi s'attachant à ces spécialités », précise le communiqué. Cette mise au point s'inscrit dans les communications fortes par différentes Agences du médicament de part le monde.

Il est notamment rappelé dans ce message que « les risques majeurs » des nouveaux anticoagulants sont les mêmes que ceux des AVK : « hémorragie en cas de surdosage, thrombose en cas de sous-dosage » (plus fréquentes qu'avec les AVK pour les hémorragies digestives, moins pour les hémorragies intra-crâniennes).

L'Afssaps souligne également que les **facteurs de risque de surdosage** (âge > 75 ans, insuffisance rénale, faible poids corporel, comorbidité comportant un risque hémorragique, certaines interactions médicamenteuses) **sont fréquents dans la population des patients présentant une fibrillation auriculaire.**

Comme il n'y a, par ailleurs, **pas de surveillance biologique proposée** à ce jour, faute d'un test de coagulation de routine validé en dehors d'analyses seulement disponibles dans des laboratoires spécialisés, le contrôle de l'anticoagulation n'est indiqué qu'en cas de risque hémorragique ou thrombotique élevé. L'absence de surveillance biologique de routine ne doit cependant pas amener à banaliser le traitement anticoagulant. Enfin, il n'existe **pas d'antidote ou de traitement correcteur en cas d'accident hémorragique** ou de chirurgie ou d'acte interventionnel non programmé.

Pour le dabigatran existent des contre-indications qui lui sont spécifiques :

- insuffisance rénale sévère en cas de Clcr < 30 ml/min (alors que le rivaroxaban n'est pas recommandé en cas de Clcr < 15 mL/min)
- administration concomitante avec un antifongique (kétoconazole par voie systémique, itraconazole), la ciclosporine ou le tacrolimus
- insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie.

Il existe également des interactions à prendre en compte (dont certaines = contre-indication).

➤ Interactions médicamenteuses communes :

- agents antiplaquettaires : clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, ...

- antifongiques azolés : kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole
- anticonvulsivants inducteurs : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital
- antibactériens : rifampicine, clarithromycine
- plante : millepertuis
- inhibiteurs de protéases : ritonavir, ...
- AINS : tous (ibuprofène, naproxène, diclofénac, ...) y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (célécoxib, étoricoxib, parécoxib...) et les AINS pris en automédication.
- aspirine : quelle que soit l'indication et la dose.

➤ **Interactions médicamenteuses spécifiques au dabigatran :**

- antiarythmiques : amiodarone, dronedarone, quinidine, vérapamil
- immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus.

Différentes situations peuvent majorer le risque hémorragique :

- patient âgé (le risque hémorragique augmente avec l'âge)
- insuffisance rénale (l'insuffisance rénale sévère est une contre-indication du dabigatran)
- faible poids corporel (< 50 kg)
- les associations médicamenteuses citées ci-dessus
- pathologies ou interventions associées à un risque hémorragique particulier

Que faire en cas d'oubli d'une prise ?

Le comprimé oublié peut-être pris si l'oubli est constaté :

- jusqu'à 6 heures avant la dose suivante pour le dabigatran,
- le jour prévu de la prise pour le rivaroxaban.

Ce délai dépassé, la dose oubliée ne doit pas être prise, la dose suivante sera prise à l'heure prévue. Ne jamais doubler une dose pour compenser la dose oubliée.

Que faire en cas de chirurgie ou de geste interventionnel ?

L'attitude reste mal définie. Par consensus professionnel (GIHP, GEHT) il est proposé,

➤ **si le geste est programmé**

- risque hémorragique faible : arrêt 24 heures avant le geste, reprise 24 heures après
- risque hémorragique modéré/élevé : arrêt à J-5, délai de reprise selon la nature de l'intervention.

Pendant la fenêtre thérapeutique, relais par une héparine réalisé ou non suivant l'importance du risque thrombotique individuel. Du fait de l'action très rapide des nouveaux anticoagulants, pas de chevauchement entre les traitements par héparine (quelle que soit la dose) et par le nouvel anticoagulant.

➤ **si le geste est non programmé**, l'heure de la dernière prise doit être connue. Si la chirurgie est hémorragique, elle doit être retardée au maximum.

Comment prendre en charge des patients avec saignements majeurs ou menaçant le pronostic vital ?

L'expérience clinique est limitée. La demi-vie d'élimination est courte mais pas suffisamment pour éviter des effets graves en cas d'hémorragie majeure et il n'existe pas d'antidote. De ce fait, il est proposé :

- d'arrêter le traitement par anticoagulant oral
- d'orienter rapidement le patient vers un service spécialisé
- de réaliser une dialyse en cas de traitement par dabigatran.

Que faire chez un patient sous AVK

➤ **il n'y a pas d'argument pour changer le traitement par AVK en cas de :**

- INR stable sous AVK
- dyspepsie, gastrite, oesophagite, reflux gastro-oesophagien récurrent (ces effets indésirables étant plus fréquents avec les nouveaux anticoagulants qu'avec les AVK)
- insuffisance rénale sévère
- patient coronarien ? (risque accru d'infarctus du myocarde avec le dabigatran)

➤ **un relais par un nouvel anticoagulant oral peut être contre envisagé en cas de :**

- difficulté majeure à maintenir l'INR dans la zone thérapeutique

En cas de mauvaise observance, il n'y a pas d'argument en faveur de l'un ou l'autre de ces traitements. Mais, il est à noter que, contrairement aux AVK, l'absence de test biologique de routine avec ces nouveaux anticoagulants ne permet pas de contrôler l'observance au traitement.

C) Informations de l'Afssaps concernant les génériques d'antibiotiques injectables

La réflexion engagée depuis quelques mois par l'Afssaps sur les génériques d'antibiotiques injectables a fait l'objet d'un point récent d'information (diffusé le 22/03/2012). Il y est fait état d'interrogations formulées en 2011 sur l'efficacité de génériques de la vancomycine puis de la téicoplanine. Celles-ci faisaient en particulier suite à la publication de résultats d'une étude colombienne chez la souris portant sur des génériques de la vancomycine injectable (non commercialisés en France).

A la différence des médicaments obtenus par synthèse chimique utilisés par voie orale, il n'y a pas d'étude de bioéquivalence pour les génériques d'antibiotiques injectables. Leur homologation se fait sur la base des garanties de similarité avec le princeps figurant dans le dossier de demande d'AMM.

En pratique, l'Afssaps a engagé un débat au niveau européen sur les critères d'octroi de l'AMM des génériques de téicoplanine et elle va d'autre part subventionner la réalisation au cours de l'année 2012 d'une étude sur modèle animal portant sur les génériques de vancomycine.

Enfin, en parallèle des actions en cours visant à conclure sur la nécessité d'exigence complémentaire de similarité entre le générique et le princeps par voie injectable, l'Afssaps envisage, pour certains antibiotiques, de mettre en place un programme d'inspection et de prélèvement pour l'année 2012 dont les modalités sont actuellement en cours d'élaboration.

Il est à noter que parallèlement, la FDA a engagé aux USA des études sur la qualité des génériques de vancomycine par voie injectable.

Actions de l'Afssaps concernant les génériques d'antibiotiques par voie injectable – Point d'information du 22/03/2012 (www.ansm.sante.fr)

D) Aux USA, la FDA restreint encore plus l'utilisation de l'aliskiren (Rasilez®)

Comme évoqué dans Vigipharm-Amiens de janvier, il avait été demandé par l'Afssaps (ANSM) et l'Agence Européenne du Médicament de ne plus associer aliskiren (inhibiteur de la rénine) et IEC ou ARA II chez le diabétique (conséquences des résultats de l'étude ALTITUDE interrompue prématurément pour excès d'AVC d'évolution fatale, de complications rénales et d'hyperkaliémie).

La FDA va plus loin et indique que ce médicament est non seulement formellement contre-indiqué chez les sujets diabétiques traités par IEC ou ARA-II, mais également déconseillé pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (taux de filtration glomérulaire < 60 ml/min).

E) Renforcement des recommandations concernant la surveillance cardiovasculaire sous fingolimod (Gilenya®)

Après réévaluation, l'Agence Européenne fait état d'un renforcement des précautions déjà formulées précédemment, concernant Gilenya® 0,5 mg gélule, immunosuppresseur sélectif oral, modulateur des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate indiqué dans le traitement des formes très sévères de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente. Ce médicament est déconseillé (justifiant une évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque) :

- chez les patients présentant :
 - o un bloc auriculoventriculaire du second degré de type Mobitz II ou de degré supérieur, une maladie du sinus ou un bloc sino-auriculaire
 - o un allongement significatif de l'intervalle QT (QTc supérieur à 470 ms chez la femme ou supérieur à 450 ms chez l'homme)
 - o des antécédents de bradycardie symptomatique ou de syncopes à répétition, une cardiopathie ischémique connue, une maladie cérébrovasculaire, des antécédents d'infarctus du myocarde, une insuffisance cardiaque congestive, des antécédents d'arrêt cardiaque, une hypertension artérielle non contrôlée ou une apnée du sommeil sévère.

- Chez les patients recevant les médicaments antiarythmiques ou bradicardisants suivants :
 - o Antiarythmiques de classe Ia ou de classe III (type amiodarone)
 - o Bêtabloquants
 - o Inhibiteurs calciques bradicardisants
 - o Autres médicaments susceptibles de diminuer la fréquence cardiaque

Pendant les 6 premières heures de traitement, une surveillance électrocardiographique continue en temps réel est recommandée. **Si la fréquence cardiaque du patient à la fin de la période d'observation de 6 heures suivant l'administration de la première dose est à sa valeur la plus basse, la période de surveillance doit être prolongée d'au moins 2 heures, et ce jusqu'à l'augmentation de la fréquence cardiaque. Chez les patients ayant présenté des troubles cardiaques cliniquement importants au cours des 6 premières heures**, la période d'observation doit être prolongée, au moins jusqu'au lendemain et jusqu'à complète résolution.

F) Règles de bon usage de la pommade de tacrolimus (Protopic®)

Le risque de tumeurs malignes et en particulier de lymphomes est documenté avec cette forme topique d'immuno-suppresseur inhibiteur de calcineurine indiquée dans la dermatite atopique. Il a de ce fait été recommandé de n'utiliser le Protopic® :

- que dans le traitement des dermatites atopiques modérées à sévères qu'en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, en particulier des dermo corticoïdes
- que pour des enfants âgés de + de 2 ans
- au plus faible dosage (pommade à 0,03 %) entre 2 et 16 ans
- pas au niveau des lésions considérées comme potentiellement malignes ou précancéreuses.
- pour le traitement des poussées (1 application 2 f/j) : pas d'administration au-delà de 2 semaines si aucune amélioration n'est observée.
- pour le traitement d'entretien (1 application 2 f/semaine) : surveillance de la réponse au traitement pour juger de la nécessité du traitement et réévaluation individuelle du rapport bénéfice-risque pour le poursuivre.

En cas d'adénopathie présente à l'instauration du traitement, celle-ci doit être surveillée.

En cas d'adénopathie apparaissant sous traitement, en cas d'absence d'étiologie ou de mononucléose infectieuse aiguë, arrêt du traitement.

Pas de traitement en cas :

- de déficit immunitaire congénital ou acquis
- de traitement systémique responsable d'immunosuppression.

Enfin, réduire l'exposition aux UV (solarium ou dans le cadre d'une PUVA thérapie) + méthodes de protection solaire appropriées.

Communiqué ANSM du 21/05/2012.

2-QUELS SONT LES MÉDICAMENTS LES PLUS SOUVENT ASSOCIÉS A LA SURVENUE D'UN SYNDROME D'HYPERSENSIBILITÉ MÉDICAMENTEUSE DANS LES CAS NOTIFIÉS EN FRANCE ?

Le DRESS syndrome est un effet indésirable médicamenteux rare mais grave (jusqu'à 20 % de mortalité) qui associe de manière variable des réactions cutanées type érythème maculopapuleux, adénopathies, arthralgies, atteinte viscérale (hépatique, rénale, pulmonaire), hyperéosinophilie.

Peu de médicaments sont impliqués mais pour chacun, le risque de survenue reste mal quantifié.

L'équipe du CRPV de Tours sous la direction d'A-P Jonville a conduit une analyse de la base nationale de pharmacovigilance. Selon la méthode cas/non cas pour identifier les médicaments les plus fréquemment associés aux cas de DRESS syndrome déclarés et comparer les médicaments entre eux (étude présentée aux Journées de Pharmacovigilance au congrès P2T de Dijon).

Tous les cas de DRESS rapportés entre le 1^{er} septembre 2007 et le 31 août 2010 ont été analysés, soit 312 cas chez des patients âgés de 57 ans en médiane (52,6 % de femmes).

Les premiers symptômes se sont manifestés dans un délai médian de 30,6 jours après la prise du médicament. Au total, 17 patients sont décédés (8 %).

Les médicaments les plus fréquemment impliqués (plus de 20 cas par médicament) étaient l'allopurinol (Zyloric®), la vancomycine (Vancocine®), la carbamazépine (Tégréto®), le cotrimoxazole (Bactrim®) et la sulfasalazine (Salazopyrine®).

L'analyse selon la méthode PRR (« Proportional Reporting Ratio ») des cas de DRESS syndromes et des autres cas d'effets indésirables observés avec les mêmes médicaments concernés (« non cas ») montre que le

risque de DRESS est plus important pour la sulfasalazine avec un PRR de 53, l'allopurinol (PRR = 47), la minocycline (Minocine® et autres) (PRR = 43) et la carbamazépine (PRR = 20). Il est modéré pour la vancomycine (PRR = 16), le ranélate de strontium (Protelos® ; PRR = 9), la colchicine (PRR = 7), la lamotrigine (Lamictal®, PRR = 6) et le cotrimoxazole (PRR = 5,3).

3-DRESS SYNDROME ET FLUINDIONE, UN RISQUE MÉCONNU ?

Ce risque n'est peut-être pas exceptionnel comme le suggère une série rétrospective de cas de syndromes d'hypersensibilités (ou DRESS syndrome, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic symptoms). Cette série de 36 cas où était imputé la fluindione (Préviscan®) en association ou non à d'autres médicaments était composée de 19 hommes et 17 femmes âgés de 28 à 95 ans. Le délai après l'instauration de l'AVK était de 8 à 86 jours. Tous les patients ont présenté une éruption cutanée généralement diffuse et sévère. Il s'agissait le plus souvent d'une éruption maculopapuleuse ou d'une érythrodermie. Une atteinte rénale était présente 22 fois, hépatique 22 fois, ganglionnaire 7 fois, pulmonaire 6 fois avec 22 fois une fièvre. 35 des cas ont été jugés graves avec 5 fois mise en jeu du pronostic vital. Dix patients ont bénéficié de tests cutanés (positifs pour le fluindione 9 fois). Dans 2 cas, la réintroduction de la fluindione a été décrite comme positive (réapparition de la symptomatologie).

Daveluy A et coll. Fluindione and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. An unrecognized adverse effect ? Eur J Clin Pharmacol 2012 ; 68 : 101-5.

4- QUELS SONT LES MÉDICAMENTS QUI PEUVENT INDUIRE DES LUPUS ?

10 % des lupus pourraient être induits par des médicaments a priori très variés. Ceci est connu depuis le 1^{er} cas rapporté en 1945 et concernant la sulfadiazine. Ultérieurement, était évoqué le rôle de l'hydralazine (1953) puis du procainamide (1962). Une revue générale récente (1) a fait un point sur les médicaments potentiellement responsables de lupus. Il ressort de cette revue de la littérature un rôle potentiel pour les anti-TNF α (tous ont été rapportés comme potentiellement en cause) avec une grande fréquence d'anticorps antinucléaires dès les essais cliniques (dans un cas sur 2 environ) mais avec une faible incidence de lupus cliniques (un peu plus d'une centaine de cas publiés seulement) avec des éruptions cutanées, des leucopénies, neutropénies. La difficulté avec ces médicaments vient du fait que les anti-TNF α sont utilisés dans des pathologies auto-immunes qui, par elles même, peuvent être associées à un lupus. L'enquête doit être précise en particulier sur le plan chronologique : relation entre exposition au traitement éventuellement suspecté (souvent longue) et survenue des symptômes, puis, notion d'une évolution favorable en quelques semaines après l'arrêt (des symptômes puis ensuite des auto-anticorps).

A côté de cette revue, peuvent être cités quelques études pharmaco-épidémiologiques ou séries de cas récents. Un cas-contrôle de la base de données des généralistes britanniques fait ressortir un rôle possible pour la carbamazépine et la minocycline (2). Une série de cas issus de services de pneumologie fait état de cas « suggestifs » avec le quinapril, le cartéolol et la paroxétine. Il s'agit d'une série où figurent 8 fois un bêta-bloquant, 3 fois un anti-épileptique, 3 fois la nitrofurantoïne, 1 fois un anti-TNF α . Enfin, tout récemment au Congrès P2T, une étude basée sur le 232 cas de lupus notifiés en pharmacovigilance entre 2000 et 2010 comparés à l'ensemble des effets indésirables notifiés pendant la même période, fait ressortir le rôle possible des statines.

L'analyse des données indique que l'exposition aux statines est associée de manière statistiquement significative au lupus, avec un odds ratio (OR) de 1,67.

Un lien significatif avec le risque de lupus a été retrouvé avec toutes les statines sauf la fluvastatine.

(1) Chang C, Gershwin E. Drug-induced lupus erythematosus. Incidence, management and prevention. Drug Saf 2011 ; 34 : 357-74.

(2) Schoonen W et coll. Do selected drugs increase the risk of lupus ? A matched case-control study. Br J Clin Pharmacol 2010 ; 70 : 588-96.

(3) Mechedjin A et coll. Communication affichée Congrès de pneumologie de langue française de Lille, février 2011.

(4) Moulis G et coll. Communication congrès P2T (physiologie, pharmacologie, thérapeutique à Dijon (avril 2012).

5-DES CAS DE ZONAS SOUS ANTI-TNF α

Le registre prospectif RATIO (suivi des infections associées à la prise d'anti-TNF α en France) vient de publier une série de 24 cas de zona chez des patients recevant ou ayant reçu ce type de traitement 20 fois pour une polyarthrite rhumatoïde et 4 fois pour une maladie de Crohn : 18 femmes et 6 hommes âgés de 25 à 83 ans. Le dernier anti-TNF α utilisé chez ces patients était 10 fois l'adalimumab (Humira®), 9 fois l'infliximab

(Remicade®) et 5 fois l'éтанercept (Enbrel®). Le délai entre l'instauration du traitement par cet anti-TNFα et l'apparition du zona était compris entre 7 et 202 semaines. 8 cas ont été considérés comme sévères.

J Invest Dermatol 2012 ; 132 : 726-9. Risk of herpes zoster in patients receiving anti-TNF alpha in the prospective French RATIO registry. Serac G et coll.

6- INTOXICATION PAR LE PARACÉTAMOL CHEZ LA FEMME ENCEINTE : QUEL DANGER POUR LE FOETUS ?

En raison de son passage transplacentaire, la question du risque hépatique foétale et de sa prévention se pose en cas d'intoxication maternelle.

La biotransformation du paracétamol est hépatique, essentiellement par glucuro et sulfoconjugaison. Aux doses thérapeutiques, une faible partie, environ 5 % du paracétamol, subi une oxydation microsomiale à l'origine de la formation d'un métabolite hautement réactif, la N-acétyl-p-benzoquinone-imine (NAPBQI) qui est rapidement neutralisé par conjugaison avec le glutathion réduit. En cas de surdosage, la saturation de la voie métabolite principale est responsable de l'augmentation de la fraction biotransformée par oxydation microsomiale avec accumulation de NAPBQI lorsque la réserve endogène en glutathion devient < à 30 % de la normale. Ce métabolite est hautement réactif et se fixe de façon covalente aux macromolécules des hépatocytes entraînant leur destruction. La production de NAPBQI est indirectement évaluée par le niveau de la paracétamolémie résiduelle à un temps donné (Nomogramme de Rumack et Prescott). L'administration de N-acétylcystéine est de très bonne efficacité lorsqu'elle est débitée dans les 8 à 10 heures suivants l'intoxication.

Le risque hépatotoxique ne semble pas être modifié par la grossesse dans la mesure où il n'existe aucun cas d'atteinte hépatique foétale ou maternelle rapporté chez des femmes enceintes pour lesquelles le niveau de paracétamolémie n'avait pas justifié de traitement par N-acétylcystéine ou chez celles ayant reçues de la N-acétylcystéine dans les 8 à 10 heures suivants l'intoxication.

Il existe deux publications d'atteinte hépato-rénale foétale dans les suites d'une intoxication maternelle extrêmement importante de plus de 30 g. Le reste des séries, beaucoup plus nombreuses, ont confirmé l'absence de complication foétale attribuable au paracétamol et cela quelque soit la période d'exposition. Si l'administration précoce de n-acétylcystéine et de son passage placentaire démontrés sont des facteurs pouvant expliquer l'absence de retentissement hépato-foétale, quelque cas semblent cependant confirmer la bonne tolérance intrinsèque du fœtus.

Ceci pourrait s'expliquer de 2 manières :

- d'abord les isoenzymes du cytochrome P450 à l'origine du métabolisme oxydatif du paracétamol, ont une capacité enzymatique très diminuée. Moins de 10 % de celle de l'adulte et qui s'élève seulement à 20 % à la 23^{ème} semaine. Il en résulte une production limitée de NAPBQI.
- de plus, l'importance relative du volume hépatique est source d'une moindre concentration en paracétamol par unité fonctionnelle hépatique.

Ainsi l'intoxication aiguë par le paracétamol au cours de la grossesse doit être gérée comme toute intoxication aiguë par le paracétamol et ne nécessite pas de prise en charge obstétricale spécifique. Les auteurs indiquent également que la décision d'engager un traitement par N-acétylcystéine ne doit pas être modifiée dans ces indications par l'existence d'une grossesse et que l'extraction foétale ne doit pas être réalisée au titre de la prévention d'un éventuel risque hépatique non démontré.

C Payen et coll. Intoxication par le paracétamol chez la femme enceinte : à propos d'un cas. Archive de Pédiatrie 2011 ; 18 : 1100-2.

7- BACLOFÈNE ET ALCOOLO-DÉPENDANCE

Un point d'information (1) a été diffusé en avril par l'Afssaps (maintenant ANSM) concernant l'utilisation du baclofène (Lioréal®) dans le traitement de l'alcoolo-dépendance. Il est admis que si l'efficacité du baclofène dans la prise en charge de l'alcoolo-dépendance n'est pas encore démontrée à ce jour, des données observationnelles montrent cependant des bénéfices cliniques au moins chez certains patients.

Le baclofène est un agoniste des récepteurs GABA-B qui sont impliqués, au niveau du système nerveux central, dans le circuit dit de « la récompense ». Des études expérimentales suggèrent que la stimulation de ces neurorécepteurs correspond à un effet anxiolytique, ainsi qu'à un effet sur l'alcoolo-dépendance. Le baclofène a été indiqué dans le traitement des contractures musculaires involontaires (spasticité) d'origine cérébrale ou survenant au cours d'affections neurologiques, telles que la sclérose en plaques ou certaines pathologies médullaires. Dans l'indication de l'AMM, le schéma posologique recommandé chez l'adulte débute à 15 mg/j par voie orale en 2 à 3 prises puis peut augmenter jusqu'à 30 à 75 mg/j. En milieu hospitalier, des posologies de 100

à 120 mg/j peuvent être atteintes. Si l'objectif thérapeutique n'est pas obtenu après 6 à 8 semaines de traitement aux doses maximales, la poursuite du traitement doit être reconsidérée. **Les études cliniques comparatives en double insu versus placebo actuellement disponibles sont insuffisantes pour conclure quant à l'efficacité du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance (menées sur de courtes périodes de 4 à 12 semaines et n'ont concerné que de petits effectifs, traités par des posologies limitées à celles de l'AMM actuelle (30 à 60 mg/j)).**

A l'arrêt du traitement, la dose doit être diminuée progressivement en raison du risque de survenue d'un syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal. Dans les publications disponibles relatives à l'alcool-dépendance, la titration est également la règle avec une augmentation très progressive des doses. Les posologies mentionnées dans les études sont variables, allant de 30 à 60 mg ou de 90 à 120 mg par jour selon les essais, certains patients pouvant avoir reçu des doses nettement plus élevées. Une étude observationnelle récente (2) fondée sur la pratique de médecins expérimentés et menée sur une période d'un an, a montré des données d'efficacité (abstinence ou réduction de la consommation compulsive) chez certains patients. Toutefois, ces résultats ne permettent de définir ni la fourchette thérapeutique optimale, ni le schéma d'augmentation et de réduction éventuelle des doses. De plus, le recours à des posologies journalières supérieures à celle de l'AMM a entraîné des effets indésirables pour un grand nombre de patients. La Fédération française d'addictologie (FFA) et la Société française d'alcoologie (SFA) ont indiqué fin avril resté quant à elles, prudentes sur l'usage hors AMM du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance.

Au mois d'avril 2012, l'Afssaps a autorisé le démarrage d'un premier essai clinique institutionnel en milieu ambulatoire (BACLOVILLE). Il s'agit d'une étude randomisée, en double insu, dont l'objectif est de montrer, comparativement à un placebo, l'efficacité du baclofène sur la consommation d'alcool après un an de traitement.

D'autres études devraient être mises en place prochainement (dont l'une par un laboratoire souhaitant développer une forme de baclofène adaptée à cette indication). **Les professionnels de santé sont encouragés à inclure dans des essais cliniques leurs patients alcool-dépendants, en échec des autres mesures de prise en charge, afin d'en faciliter le recrutement et de répondre au plus tôt aux questions posées.**

L'utilisation du baclofène à fortes doses peut être envisagée dans des cas particuliers (« au cas par cas ») après échec des traitements validés dans le cadre d'une approche globale. **L'agence recommande cependant que la prescription et la prise en charge soient effectuées par des médecins formés et impliqués dans la prise en charge de l'alcool-dépendance qu'il s'agisse de psychiatres, d'addictologues, d'alcoologues ou de généralistes, idéalement de manière pluridisciplinaire.**

Reste le problème de la sécurité d'emploi des fortes doses de baclofène. En particulier, le baclofène doit être utilisé avec précaution chez les patients insuffisants hépatiques ou insuffisants rénaux, ayant des antécédents d'ulcère gastrique ou duodéal, de troubles rénaux, d'états confusionnels, de troubles psychotiques, de dépression, d'affection vasculaire cérébrale ou d'insuffisance respiratoire. Par ailleurs, la prise concomitante de baclofène avec certains médicaments nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade en raison du risque de majoration des effets indésirables, notamment avec les antihypertenseurs, les dépresseurs du système nerveux central et la lévodopa.

Concernant spécifiquement cette utilisation hors AMM, les données de pharmacovigilance sont très limitées même si elles ne remettent pas en cause la poursuite de ce type de traitement. Cependant, une meilleure connaissance du profil de sécurité d'emploi du baclofène dans ce cadre est absolument nécessaire et justifie de maintenir une surveillance très active.

MERCI DE NOTIFIER VOS EFFETS INDÉSIRABLES ENCORE PLUS PARTICULIÈREMENT DANS CE CADRE

- (1) Point d'information. Utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance : actualisation. Communiqué d'avril 2012.
- (2) Rigal L et al. Abstinence and « low-risk » consumption 1 year after the initiation of high-dose baclofen : A retrospective study among « high-risk » drinkers. Alcohol and Alcoholism 2012 (édition avancée en ligne).

8- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

<p>ADALIMUMAB (Humira®) Péritonite tuberculeuse Pneumologie Chez un patient traité pour polyarthrite rhumatoïde. Patient traité depuis 1 an se plaignant de douleurs abdominales et de perte de poids. Mise en évidence au scanner d'un épaissement du péritoine et de liquide d'ascite. A la laparoscopie, nodules ayant un aspect de miliaire de l'intestin grêle et du péritoine. Granulomes épidermoïdes non caséux à l'histologie. Mise en évidence de BK. Gastroenterology 141-14 2012 Abdominal pain and weight loss after adalimumab therapy. Gonzales-Santiago et coll</p>
<p>AMANTADINE (Mantadix®) Trouble du contrôle des impulsions Neurologie Chez une femme de 50 ans, parkinsonienne, ayant présenté antérieurement des manifestations de jeu pathologique sous pramipexole, chez qui est introduit un traitement par amantadine pour dyskinésies induites par le lévodopa. Au bout de 3 semaines, manifestations de jeu pathologique et d'achats compulsifs. Disparition dans le mois suivant l'arrêt du traitement. Mov Dis 27:326-7 2012 Multiple impulse control disorders developing in Parkinson's disease after initiation of amantadine. Lvalsh et coll</p>
<p>AMIODARONE (Cordarone®) Interaction Avec le jus de pamplemousse. Responsable de bradycardie et de torsades de pointes. Chez une femme de 83 ans atteinte de FA et dans le cadre d'une administration IV. Cette patiente consommait 1-1,5 l de jus de pamplemousse par jour. Rôle vraisemblable de l'effet inhibiteur enzymatique provoqué par le jus de pamplemousse. Am J Emerg Med 30 : 248.e5-8 2012 A dangerous fruit juice. Agosti et coll</p>
<p>AMIODARONE (Cordarone®) Choc anaphylactique Immuno-allergologie Chez une femme de 24 ans traitée par amiodarone i.v pour fibrillation auriculaire à rythme rapide. Après 90', collapsus (pression imprenable). Evolution favorable sous traitement par dopamine. Reprise de l'amiodarone, la réaction ayant été attribuée à l'aspirine. Réapparition de la symptomatologie. Am J Emerg Med 30 : 265e1 2012 Anaphylactic shock due to intravenous amiodarone. Kurt et coll.</p>
<p>AMLODIPINE (Amlor®) Diarrhée Hépto-gastro-entérologie Chez une femme de 80 ans, survenue après 6 semaines de traitement pour une HTA, d'une diarrhée liquide très abondante. Evolution favorable dans les 5 jours de l'arrêt des antihypertenseurs. Réapparition de la diarrhée dans les 2 j d'un traitement par nifedipine à libération prolongée. J Am Ger Soc 60 : 373-4 2012 An unusual case of severe diarrhea associated with a calcium channel blocks. Tan et coll</p>
<p>ATORVASTATINE (Tahor®) Troubles neurologiques centraux Neurologie Deux cas (concernant le père et son fils). Premier cas (62 ans), après 3 mois de traitement devient agressif et irritable. Puis à l'occasion de la survenue de myalgies-arthralgies, voit son atorvastatine remplacée par de la simvastatine sans amélioration des troubles comportementaux. Un an plus tard, arrêt de toute statine avec disparition sur quelques semaines de tout problème comportemental. Le fils (39 ans) a présenté après 2-3j d'atorvastatine, des phénomènes d'irritabilité, agressivité et dépression qui ont disparu à l'arrêt de l'atorvastatine et sont réapparus à sa reprise. BMJ Case Reports janvier on-line 2011 First degree relators with behavioural adverse effects</p>
<p>BACLOFENE (Lioréal®) Eruption Dermatologie Série de cas d'éruption morbilliforme sous baclofène dans le cadre d'une utilisation (en Inde) pour alcoolodépendance. Délai de survenue 3 à 8j pour des doses de 20 à 60 mg/j. Dans les 4 cas, la seule réduction posologique a permis la reprise du traitement sans réapparition de l'éruption. J Clin Pharmacol 51 : 1733-4 2011 Baclofen-induced morbilliform rashes. A case series. Saddichha et coll</p>

<p>CEFIXIME (Oroken®) Crise oculogyre Ophtalmologie Chez un garçon de 7 ans traité pour une infection urinaire au 7ème jour du traitement, mouvements oculaires involontaires 4/5 fois toutes les 5 à 6 minutes. Disparition des symptômes dans les 48h de l'arrêt. Réapparition lors de la reprise à distance au 4ème jour. Ped Emerg Care 28 : 55-6 2012 Cefixime-induced oculogyric crisis. Bayram et coll</p>
<p>CERTOLIZUMAB PEGOL (Cimzia®) Pneumopathie interstitielle Pneumologie Premier cas publié. Patiente de 71 ans atteinte de PR. Après 8 administrations, dyspnée et toux sèche. Râles crépitants à l'auscultation et images caractéristiques à la radio et au scanner thoraciques. Bilan étiologique négatif. Evolution favorable sous corticoïdes. Rheumatology 51 : 578-80 2012 Interstitial lung disease following certolizumab pegol. Pearce et coll</p>
<p>CYCLOPHOSPHAMIDE (Endoxan®) Hyponatrémie D'évolution fatale chez un homme de 50 ans traité pour lymphome de Burkitt. Six heures après l'administration, céphalées, vomissements, confusion, convulsions. Natrémie à 110 mmol/l puis 98. Ann Biol Clin 69 2011 Hiccups and severe hyponatremia by low cyclophosphamide therapy. Tazi et coll</p>
<p>DABIGATRAN (Pradaxa®) Thrombose Cardiovasculaire Après remplacement d'un traitement par AVK (warfarine) chez un patient de 78 ans traité pour une FA et chez qui, lors de l'instauration de l'AVK, l'échographie avait visualisé un thrombus dans l'oreillette gauche, lequel avait ensuite disparu. Réapparition de celui-ci sous dabigatran. Ne pas passer au dabigatran un patient sous AVK avec un traitement efficace et bien équilibré. Int J Cardiol 154 : e27-8 2012 Switching patients from warfarin to dabigatran therapy. Sawaya et coll.</p>
<p>DAPTOMYCINE (Cubicin®) Pneumopathie à éosinophiles Pneumologie Chez un patient de 69 ans traité pour spondylodiscite. Après 3 semaines de traitement, dyspnée avec désaturation O2, fièvre. Infiltrats bilatéraux des poumons à la radio, 30 % d'éosinophiles au lavage broncho-alvéolaire. Evolution favorable à l'arrêt (avec initialement corticoïdes). Infection 39 : 583-5 2011 A rare cause of pulmonary infiltrates one should be aware of. A case of daptomycin-induced acute eosinophilic pneumonia. Rether et coll</p>
<p>DONEPEZIL (Aricept®) Dermatose bulleuse à dépôts linéaires d'IgA Dermatologie Patiente de 84 ans traitée depuis 2 semaines lorsque survient une éruption cutanée. Evolution favorable sous corticoïdes mais réapparition lors de l'arrêt de la corticothérapie. La patiente présente alors sur le tronc de très nombreuses phlyctènes, des lésions d'aspect annulaire et des papules érythémateuses et des lésions également sur les membres. Diagnostic porté par la biopsie. Evolution favorable après arrêt du donépézil et corticothérapie transitoire. Clin Exp Dermatol 37 : 72-3 2012 Donepezil-induced linear IgA disease. Hussain et coll</p>
<p>DOXYCYCLINE (Vibramycine®) Lupus cutané Dermatologie Chez un patient âgé de 84 ans. Papules érythémateuses et plaques sur le thorax, le dos, l'abdomen et les extrémités. 3 mois après un traitement court dans le cadre de soins dentaires. Anticorps antinucléaires d'aspect moucheté avec anticorps anti-Rho. Dermatol Onlin J 17 2011 Drug induced subacute cutaneous lupus erythematosus. Miller et coll</p>
<p>ERLOTINIB (Tarceva®) Syndrome de Stevens-Johnson Dermatologie Premier cas rapporté (dans une série rétrospective d'effets cutanés associés à ce médicament). Chez le patient de cette série qui a présenté un syndrome de Stevens-Johnson, notion d'une réintroduction positive. Int J Dermatol 51 : 223-32. 2012 The management of EGFR inhibitor adverse events : a case series and treatment paradigm. Wnorowski AM</p>
<p>ERLOTINIB (Tarceva®) Pneumopathie interstitielle Pneumologie D'évolution fatale chez un patient traité pour un cancer du poumon non à petites cellules. Rôle possible d'une augmentation des concentrations d'erlotinib et de son métabolite principal. Lung Cancer 75 : 391-7 2012 Fatal interstitial lung disease associated with high erlotinib and metabolite levels. Ter Heine et coll</p>

<p>ESCITALOPRAM (Séroplex®)</p> <p>Hyponatrémie</p> <p>Révélee par la survenue de troubles cognitifs puis de délire chez une patiente de 73 ans connue pour présenter une démence à corps de Lewy. Natrémie à 122. Evolution favorable à l'arrêt. Réapparition du délire 4 jours après reprise du traitement avec à nouveau hyponatrémie.</p> <p>Gen Hosp Psy 34 : 101e 5-7 2012 Recurrent escitalopram induced hyponatremia in a elderly woman with dementia with Lewy bodies. Tsai et coll.</p>
<p>ETANERCEPT (Enbrel®)</p> <p>Infection pulmonaire à mycobactéries atypiques Pneumologie</p> <p>Chez une femme de 76 ans traitée pour polyarthrite rhumatoïde depuis 2 ans et demi. Sous la forme d'une lésion infiltrative du lobe inf g de poumon. Lésions cavitaires associées au scanner. Diagnostic de pneumopathie à Mycobacterium intracellulaire. Traitement par clarithromycine, isonazide et éthambutol.</p> <p>Clin Rheum 31 : 203-10 2012 Is continuation of anti-tumour necrosis factor alpha therapy a safe option for patients who have developed pulmonary mycobacterial infection ? Mori et coll</p>
<p>FLUCLOXACILLINE (Floxapen®)</p> <p>Pustulose érythémateuse aiguë généralisée Dermatologie</p> <p>PEAG particulièrement sévère au 5ème jour de traitement chez une jeune femme de 19 ans avec oedème facial, adénopathies, formation de pustules, évoluant ensuite vers un aspect de syndrome de Lyell atteignant 60 % de la surface cutanée. Diagnostic de PEAG à la biopsie.</p> <p>Clin Exp Dermatol 37 : 188-90 2012 Severe acute generalized erythematous pustulosis with blistering mimicking toxic epidermal necrolysis. Natkumarajab et coll</p>
<p>ISONIAZIDE (Rimifon®)</p> <p>Interaction</p> <p>Avec un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, la venlafaxine (Effexor®) avec pour conséquence un syndrome sérotoninergique. La patiente était traitée depuis 3 ans pour une dépression lorsqu'a été introduit un traitement par isoniazide pour une tuberculose latente. Dans les 2 jours, tachycardie, dyspnée, frissons, agitation, troubles de la coordination motrice et sueurs profuses. Arrêt des 2 médicaments puis reprise de la seule venlafaxine sans problème.</p> <p>Rev Med Liège 66 : 611-3 2011 Syndrome sérotoninergique induit par l'association isoniazide-venlafaxine. Pchot et coll.</p>
<p>LAMOTRIGINE (Lamictal®)</p> <p>Méningite aseptique Neurologie</p> <p>Etude portant sur une série de 40 cas. Ont été recherchés les relations possibles entre la prise de lamotrigine et la survenue d'une méningite aseptique dans la base de données des notifications de pharmacovigilance à la FDA (base AERS). La fréquence de cette association est trouvée 5 fois plus fréquente qu'attendue sans qu'il y ait proportionnellement plus de déclarations de pharmacovigilance avec la lamotrigine qu'avec les autres anti-épileptiques pendant la même période. Dans 27 cas, est documentée la notion d'une évolution favorable après arrêt du traitement avec dans 15 cas la notion d'une réintroduction avec réapparition de l'effet (avec un délai médian de 60 minutes).</p> <p>Neurology 20 : 921-7 2012 Lamotrigine and aseptic meningitis. Simms et coll.</p>
<p>LIRAGLUTIDE (Victoza®)</p> <p>Pancréatite aiguë Hépatogastro-entérologie</p> <p>Chez une patiente de 53 ans, 2 mois après une majoration posologique (de 0,6 à 1,2 mg/j). Violentes douleurs épigastriques et abdominales hautes avec nausées. Elévation très importante de l'amylasémie et de la lipasémie. Imagerie confirmant le diagnostic. Evolution favorable. Non réapparition lors d'un suivi de 2 ans.</p> <p>Am J Health System Pharm 69:386-9 2012 Liraglutide-associated acute pancreatitis. Knesevitch et coll</p>
<p>LOSARTAN (Cozaar®)</p> <p>Angio-oedème ORL</p> <p>Cas chez un patient de 66 ans traité pour HTA depuis 8 ans avec la notion de 2 épisodes de détresse respiratoire d'origine laryngée associée à des troubles de la parole. Nouvel épisode avec stridor et gêne pharyngo-laryngée. A la laryngoscopie, rougeur et oedème laryngé et des cordes vocales. Evolution favorable après injection de protéine inhibitrice de la fraction C1 du complément. Les angio-oedèmes existent non seulement avec les IEC mais aussi avec les ARA2 (et avec l'aliskiren).</p> <p>Allergy 66 : 431-2 2011 Treatment of angiotensin II antagonist-induced angioedema with injection of human C1-inhibitor. Reksten</p>

<p>MESALAZINE (Pentasa®) Néphrite interstitielle aiguë Néphrologie Chez un homme de 61 ans traité pour colite lymphocytaire. Aggravation dans les 6 mois du traitement de la fonction rénale avec protéinurie. Infiltration lymphocytaire de l'interstitium à la biopsie avec fibrose. Evolution favorable de la fonction rénale à l'arrêt du traitement. Infl Bowel Dis 18:E599-600 2012 A treatment option for lymphocytic colitis and mesalamine-induced interstitial nephritis. Hallbritter et coll</p>
<p>METOCLOPRAMIDE (Primpéran®) Choc cardiogénique Cardiovasculaire Après prise pour nausées par une femme de 45 ans, survenue brutale d'une HTA maligne avec tachycardie et sueurs profuses. Puis choc cardiogénique par défaillance myocardique. Evolution fatale. Révélation en fait par le neuroleptique d'un phéochromocytome (avec déclenchement d'une libération brutale de catécholamines). J Cardiothor Vasc Anesth 26 : 161-5 2012 A perfect storm. Fatality resulting from metoclopramide unmasking a pheochromocytoma and its managment. Steintberg et coll.</p>
<p>MINOCYCLINE (Mestacine®, Mynocine®) Lupus Médecine Interne Série de 10 cas chez des adolescents (14-18 ans) dans le cadre du traitement d'une acné (lupus ou hépatites auto-immunes). Can Adv Reactions Newsletter 22:1-2 2012 Minocyclin drug-induced lupus erythematosus or auto-immune hepatitis in adolescents. Rawolak et coll</p>
<p>NITROFURANTOINE (Furadantine®) Neuropathie périphérique Neurologie Deux cas (patientes de 59 et 53 ans) dans le cadre de traitements d'infections urinaires. Premières manifestations respectivement après 4 et 1 semaines. Troubles surtout sensitifs et douloureux. Biopsies mettant en évidence des anomalies à type de gonflements localisés sur les terminaisons nerveuses. Arch Neurol 69 : 265-8 2012 Peripheral nerve toxic effects of nitrofurantoin. Tan IL et coll</p>
<p>OLANZAPINE (Zyprexa®) Coma hyperosmolaire Endocrinologie Chez un homme de 36 ans traité pour narcolepsie. Le neuroleptique a été considéré comme un facteur déclenchant (notion de prise de poids antérieure). Possibilité d'arrêter à distance tout traitement antidiabétique. J Clin Psychopharmacol 32 : 130-2 2012 Olanzapine-related hyperosmolar hyperglycemic syndrome. A case report. Endoh et coll</p>
<p>OMEPRAZOLE (Mopral®) Hypomagnésémie Hématologie Chez un homme de 63 ans éthylique chronique, hypomagnésémie sévère découverte dans le bilan de convulsions. Traitement par oméprazole depuis au moins 4 ans. Magnésémie < 10 mmol/l avec acidose. Réapparition ultérieure sous lansoprazole (anti-H2 jugés insuffisamment efficaces). Rôle de la diminution de la sécrétion gastrique acide sur la solubilité du magnésium, réduisant ainsi son absorption. Clin Med 11 : 591-3 2011 A 63-year-old man with hypomagnesemia and seizures. Arulananthan N et coll</p>
<p>PIPERACILLINE-TAZOBACTAM (Pipéracilline®, Tazocilline®) Anémie hémolytique Hématologie Chez une patiente de 23 ans, atteinte de mucoviscidose traitée pour une pneumopathie à Pseudomonas. Au bout de quelques jours de traitement, chute de l'Hb (4,7 g/dl à J15 malgré des transfusions). Diagnostic d'hémolyse sévère. Evolution favorable à l'arrêt. Mise en évidence d'AC hémolytiques dépendant de la pipéracilline. Transfusion 52 : 4-5 2012 Profound piperacillus mediated drug-mediated drug-induced immune hemolysis in a patient with cystic fibrosis. Gebrie et coll</p>
<p>PIRIBEDIL (Trivastal®) Trouble du contrôle des impulsions Neurologie Chez une femme de 73 ans traitée pour maladie de Parkinson en association à la L-dopa. Majoration par la patiente de la dose de piribédil (de 200 à 400 mg/j) suivie de troubles du contrôle des impulsions sous la forme d'achats compulsifs associés à d'autres anomalies du comportement. Evolution favorable après retour à la dose initiale de piribédil et majoration de la L-dopa. Clin Neuropharmacol 35 : 49-50 2012 Dose-dependent impulse control disorders in piribedil overdose. Giugni</p>

<p>PRAMIPEXOLE (Sifrol®) Troubles du contrôle des impulsions Neurologie Série de 2 cas chez des patients parkinsoniens l'un avec hypersexualité, l'autre sous la forme de jeu pathologique. Dans les 2 cas, correction des troubles du contrôle des impulsions après arrêt du médicament. Mov Dis 26 (supp2) 52-60 2011 Importance of parallel history in Parkinson's disease patients on dopamine agonists. Rana et coll</p>
<p>PRASUGREL (Efient®) Eruption maculopapuleuse Dermatologie Chez un patient de 62 ans ayant bénéficié d'une angioplastie avec mise en place d'un stent. Après une semaine, éruption généralisée maculopapuleuse. Reprise possible ultérieurement après désensibilisation. Ann All Asthm Immunol 108:124-5 2012 Desensitization to prasugrel. Cardiology's increased need for allergy consultation. Mutnick et coll</p>
<p>RIFAMPICINE (Rifadine®, Rimactan®) Porphyrie cutanée tardive Dermatologie Cas chez un homme de 59 ans traité pour tuberculose pulmonaire. 3 j après le début d'un traitement par rifampicine, isoniazide, éthambutol et pyrazinamide. Eruption progressive avec formation de phlyctènes. Biopsie : bulles sous-épidermiques. Mise en évidence de porphyrines dans les urines et les selles et hyperferritinémie. BMJ 344 n°835 2012 A man with a blistering eruption and tuberculosis. Lee et coll</p>
<p>ROCURONIUM (Esmeron®) Révélation de phéochromocytome Cardiologie Chez un patient de 70 ans aux antécédents d'HTA et de fibrillation auriculaire, anesthésie générale pour cure de hernie inguinale. Après induction (propofol, sufentanil, rocuronium). Tachycardie et HTA sévère. Difficultés majeures sur le plan hémodynamique. Diagnostic posé ensuite de phéochromocytome. Le rocuronium fait partie des médicaments capables de déclencher une libération de catécholamines à partir d'un phéochromocytome. Can J Anesth 59:112-3 2012 Unsuspected pheochromocytome : it is time for registry ? Mc Fenzie-pender J et coll</p>
<p>SIROLIMUS (Rapamune®) Troubles menstruels Kystes de l'ovaire Gynécologie Données provenant d'un essai clinique contrôlé étudiant l'effet d'un traitement de 18 mois de sirolimus par voie orale (1,5 mg/j) dans la polykystose rénale autosomique dominante. La moitié des femmes qui ont reçu le sirolimus ont présenté des troubles menstruels (contre 17 % des femmes ayant reçu le traitement standard) risque x par 3 (oligoménorrhée) avec dans la moitié des cas mise en évidence de kystes > 2 cm. N Engl J Med 366 : 1062-4. 2012 Ovarian toxicity from sirolimus. Braun et coll.</p>
<p>TACROLIMUS (Prograf®) Microangiopathie thrombotique Chez un transplanté rénal dans le cadre de la prévention du rejet de greffe. Anomalies constatées précocément avec biopsie au 11ème jour dans le cadre d'un retard à la reprise de fonction rénale. Atteinte des artères avec oedème des cellules endothéliales et de l'espace sous-endothéliale avec réduction de la lumière vasculaire. Nécrose fibrinoïde et thrombus de fibrine. Evolution ultérieure favorable après modification du traitement immunosuppresseur. Clin Nephrol 77 : 79-84 2012 Tacrolimus-induced thrombotic microangiopathy. Natural history of a severe acute vasculopathy. Carson et coll.</p>
<p>TERBINAFINE (Lamisil®) Psoriasis pustuleux Dermatologie Lors d'un traitement prolongé, éruption érythémateuse prurigineuse avec progression rapide. Macules annulaires avec pustules et centre clair avec oedème et érythème disséminé. Diagnostic de PEAG qui a ensuite évolué vers celui de psoriasis pustuleux. Evolution favorable dans les mois sous acitétrine. Clin Exp Dermatol 57 : 24-7 2012 A diagnostic challenge. Acute generalized exanthematous pustulosis or pustular psoriasis due to terbinafine. Duckworth et coll</p>

VIGIPHARM - AMIENS

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

ET DE RENSEIGNEMENT SUR LE MEDICAMENT DE PICARDIE

SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A) Restriction d'utilisation de la minocycline en raison du risque de syndromes d'hypersensibilité graves et d'atteintes auto-immunes (lettre aux prescripteurs et aux pharmaciens (ANSM juin 2012))	2
B) Cas graves de réactions d'hypersensibilité dont des syndromes de Stevens Johnson et des chocs anaphylactiques aigus sous febuxostat (Adénuric®)	2
C) Le nimésulide (Nexen® et ses génériques), restrictions d'utilisation après réévaluation du rapport bénéfice/risque	2
D) L'EMA est en faveur d'une forte restriction des indications thérapeutiques de la trimétazidine (Vastarel®)	3
E) Tianeptine (Stablon®). Informations sur la réévaluation et les cas de pharmacodépendance	3
2- LA VARENICLINE (CHAMPIX®) A L'ORIGINE PAR ELLE-MEME D'UNE MAJORATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE ?	4
3- D'AVANTAGE D'ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES NOTIFIÉS AUX USA EN 2011 AVEC LE DABIGATRAN QU'AVEC LES ANTIVITAMINES K	4
4- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	6

La brochure VIGIPHARM est rédigée et diffusée par le CRPV et le CHU sans aide de l'industrie pharmaceutique.

Rappel : « Tout professionnel de santé ayant constaté un effet indésirable grave (soit entraînant ou prolongeant une hospitalisation, soit entraînant une incapacité ou des séquelles, soit mettant en jeu la vie du patient ou entraînant le décès) et/ou « inattendu » (non répertorié dans les mentions légales) doit en faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance » (décret du 13 mars 1995).

Impression : CHU-AMIENS



Nous attirons votre attention sur nos coordonnées qui ont changé (cf bas de page). D'avance, nous vous remercions d'en prendre bonne note.

DATE A RETENIR

jeudi 18 octobre 2012

10^{ème} Journée de Pharmacovigilance

Le programme vous sera envoyé très prochainement.



CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE
 CHU 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 ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A) Restriction d'utilisation de la minocycline en raison du risque de syndromes d'hypersensibilité graves et d'atteintes auto-immunes (lettre aux prescripteurs et aux pharmaciens (ANSM juin 2012))

La minocycline (Mestacine® Mynocine® et génériques tels Minocycline Biogaran, EG, Mylan et Sandoz) et les autres cyclines sont indiqués dans le traitement de nombreuses infections mais en fait surtout prescrite dans le traitement de l'acné.

Une réévaluation du rapport bénéfice-risque a été engagée à la suite d'un décès d'une jeune femme dans le cadre du traitement par minocycline. De fait, en comparaison avec les autres cyclines, la minocycline présente un **risque significatif d'effets indésirables auto-immuns** et de manifestations d'hypersensibilité telles le DRESS syndrome. Sur le plan de son activité, il faut tenir compte d'un effet de la minocycline supérieur à celui d'autres cyclines sur différentes souches bactériennes.

Désormais, les spécialités à base de minocycline doivent être **réservées** à l'adulte et l'enfant de plus de 8 ans pour le **traitement des infections bactériologiquement documentées par des souches résistantes aux autres cyclines et pour lesquels aucun autre antibiotique oral ne paraît indiqué.**

La prescription est désormais **hospitalière**.

B) Cas graves de réactions d'hypersensibilité dont des syndromes de Stevens Johnson et des chocs anaphylactiques aigus sous febuxostat (Adénuric®)

De telles réactions ont été rapportées avec ce médicament récent indiqué dans l'hyperuricémie chronique avec dépôts d'urate (tophi, arthrite goutteuse).

Les réactions d'hypersensibilité au fébuxostat peuvent être associées à des réactions cutanées caractérisées par une éruption maculopapuleuse infiltrée, une éruption généralisée ou exfoliative ; mais aussi à un œdème de la face, à de la fièvre, à des anomalies du bilan sanguin telles qu'une thrombocytopénie, et à une atteinte d'un organe unique ou multiviscérale (foie et reins avec néphrite tubulo-interstitielle). Le syndrome de Stevens-Johnson est caractérisé par une éruption cutanée progressive, accompagnée de bulles ou de lésions des muqueuses et une irritation oculaire.

Pour certains de ces patients, un antécédent d'hypersensibilité à l'allopurinol et/ou une insuffisance rénale ont été rapportés. **Les patients doivent être informés des signes et symptômes** associés à ces réactions graves d'hypersensibilité. Le traitement doit être alors **immédiatement arrêté** car un arrêt précoce est associé à un meilleur pronostic. Le traitement par Adénuric® (fébuxostat) ne doit jamais être réinstauré en cas d'apparition d'une réaction d'hypersensibilité, incluant le syndrome de Stevens-Johnson et le choc anaphylactique.

C) Le nimésulide (Nexen® et ses génériques), restriction d'utilisation après réévaluation du rapport bénéfice/risque

Après cette réévaluation au niveau européen, il ressort que la toxicité gastro-intestinale du nimésulide est comparable à celle d'autres AINS. En revanche, le nimésulide est associé à un **risque plus important d'hépatotoxicité** avec une efficacité similaire aux autres AINS disponibles. Par ailleurs, le risque de troubles hépatiques augmente lors de l'utilisation prolongée du nimésulide, ce qui est susceptible d'être le cas dans les pathologies chroniques, telle que l'arthrose. En conséquence, le risque du nimésulide a été jugé supérieur au bénéfice dans le traitement symptomatique de l'arthrose douloureuse, cette indication est donc supprimée. L'utilisation du nimésulide a été restreinte aux **seuls traitements de courte durée (15 jours maximum)**, c'est-à-dire au traitement de la douleur aiguë et de la dysménorrhée primaire et seulement en 2ème intention. La décision de prescrire le nimésulide doit reposer sur une évaluation des risques globaux individuels du patient.

D) L'EMA est en faveur d'une forte restriction des indications thérapeutiques de la trimétazidine (Vastarel®)

Il avait été demandé par l'Afssaps une réévaluation européenne de ce médicament commercialisé dans 21 pays européens avec les indications suivantes :

- traitement prophylactique de la crise d'angine de poitrine
- traitement symptomatique d'appoint des vertiges et des acouphènes
- traitement d'appoint des baisses d'acuité et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire

En effet, après examen des données de pharmacovigilance concernant ce médicament (incluant les risques d'effets indésirables neurologiques et plus particulièrement des troubles extrapyramidaux, dont une série de 21 des cas que vous avez notifiés au CRPV d'Amiens (2), la commission d'AMM avait considéré le rapport bénéfice-risque de la trimétazidine négatif et recommandé un retrait d'AMM.

En France, le médicament n'est plus remboursé depuis le 1^{er} mars 2012 (suite à un avis de la Commission de la transparence rendu en novembre 2011 lui attribuant un service médical rendu (SMR) insuffisant dans toutes ses indications).

La trimétazidine a commencé à être commercialisée dans les années 1970. Elle est aujourd'hui disponible dans 21 pays de l'Union européenne. Dans son communiqué, l'EMA recommande que la trimétazidine ne soit plus prescrite qu'en ajout en deuxième ligne dans le traitement de la crise d'angine de poitrine en cas de contrôle insuffisant avec un traitement de première ligne, les autres indications étant retirées. L'agence européenne souligne qu'il n'est pas nécessaire de procéder en urgence à un changement de traitement mais que les médecins doivent revoir le traitement de leurs patients lors de leur prochaine consultation. Il leur est demandé de discuter de traitements alternatifs avec leurs patients.

En outre, l'EMA recommande que de nouvelles contre-indications et de nouvelles mises en garde soient inscrites dans le RCP. Ainsi, la trimétazidine ne doit plus être prescrite chez les patients atteints d'une maladie de Parkinson, ou ayant des symptômes parkinsoniens, des tremblements, un syndrome des jambes sans repos ou d'autres troubles des mouvements, ni chez ceux souffrant d'une insuffisance rénale sévère.

Les médecins doivent être prudents lorsqu'ils veulent prescrire la molécule chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ainsi que chez les patients âgés. Une réduction des doses chez ces patients devrait être envisagée.

(1) Communiqué de l'EMA du 22/06/12

(2) Masmoudi K et coll. Extrapyramidal adverse drug reactions associated with trimetazidine a series of 21 cases. *Fundam Clin Pharmacol* 2012 ; 26 : 198-203.

E) Tianeptine (Stablon®). Informations sur la réévaluation et les cas de pharmacodépendance

Le Stablon® (tianeptine) est un antidépresseur commercialisé en France depuis 1988.

Suite à des notifications d'abus avec cet antidépresseur, une enquête d'addictovigilance a été réalisée en 2005 puis actualisée en 2011. Cette dernière enquête montre la persistance de cas d'abus et de pharmacodépendance malgré les mises en garde diffusées en 2007 aux professionnels de santé contre ce risque et les modifications apportées au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et à la notice destinée aux patients.

La fréquence des cas d'abus et de pharmacodépendance a été estimée à 1 pour 1000 patients. Le profil de patients surconsommant du Stablon® a peu évolué entre 2007 et 2011 : il s'agit majoritairement de femmes de moins de 50 ans. La présence d'antécédents d'abus ou de pharmacodépendance, un « nomadisme » médical et/ou pharmaceutique et des tentatives de sevrage difficiles sont souvent associés. Compte-tenu du potentiel d'abus et de dépendance avérés du Stablon, l'Agence a procédé à une réévaluation de ce médicament.

Les conclusions de cette réévaluation ne remettent pas en cause l'autorisation de mise sur le marché du produit, mais de nouvelles mesures pour sécuriser les conditions de prescription et de

délivrance du Stablon® ainsi que des mesures d'information des professionnels de santé et des patients pour les sensibiliser sur le risque de pharmacodépendance vont être mises en place.

2- LA VARENICLINE (CHAMPIX®) A L'ORIGINE PAR ELLE-MEME D'UNE MAJORATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE ?

La varénicline commercialisée en France depuis février 2007 est un agoniste partiel (de type $\alpha 4 \beta 2$) des récepteurs nicotiques. La stimulation de ces récepteurs permet d'atténuer les symptômes associés au sevrage tabagique. Après la discussion d'un éventuel risque de majoration des dépressions et des idées suicidaires, la question a été posée d'un sur-risque d'événements cardiovasculaires associé à ce médicament (par un risque fortement majoré du fait du tabagisme lui-même). La question avait en particulier été posée après la publication d'une méta-analyse (à l'époque largement médiatisée) qui concluait à une augmentation de 72 % du risque cardiovasculaire (1). Les conclusions de cette méta-analyse contredisaient elle-même les résultats d'une méta-analyse publiée quelques mois plus tôt. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) avait évalué ces résultats en relevant en particulier des difficultés d'analyse possiblement liées à des problèmes méthodologiques. Il avait alors été conclu que si le risque d'événements cardiovasculaires pouvait être légèrement accru, celui-ci ne l'emportait pas sur les bénéfices attendus d'un sevrage tabagique réussi (obtenu dans près de la moitié des cas avec ce traitement). Le risque cardiovasculaire a été également mis en avant sur la base de séries de cas d'événements survenus au cours du traitement et pouvant suggérer la survenue de phénomènes de spasme coronaire ou d'hypotension artérielle pouvant être à l'origine de syndrome coronaires aigus, mais avec, à chaque fois, la discussion de facteurs confondants rendant difficiles les analyses (2).

La contribution la plus récente dans ce domaine est une nouvelle méta-analyse des essais cliniques menés avec la varénicline (3). Celle-ci a porté sur 22 essais randomisés (8 de plus que dans la méta-analyse de Singh).

Tous étaient des essais en double aveugle contre placebo. Ils ont rassemblé 9 232 participants, soit 1 000 de plus que la méta-analyse précédente.

Les taux d'évènements indésirables cardiovasculaires graves étaient de 0,63 % sous varénicline et 0,47 % sous placebo mais la différence de risque n'était jugé « ni cliniquement ni statistiquement significative ». Le risque relatif calculé sur les 14 essais comportant au moins un évènement cardiovasculaire n'étant pas non plus significativement augmenté.

Pour expliquer ces conclusions allant à l'opposé de celles de la méta-analyse précédente, les auteurs soulignent la différence de durée pendant laquelle les évènements étaient recherchés.

Dans la première méta-analyse, les auteurs n'avaient pas pris en compte le fait que la durée du suivi était plus longue dans le groupe varénicline que dans le groupe placebo. Le choix des statistiques utilisées pouvait également être en cause.

Le point majeur souligné par les auteurs est que les fumeurs meurent de maladie cardiovasculaire plus que de n'importe quelle autre cause et que l'arrêt du tabac est un moyen d'efficacité largement démontré de la prévention cardiovasculaire à long terme.

1- Singh S et coll. Risk of serious adverse cardiovascular events associated varenicline : a systematic review and meta-analysis. CMAJ 2011 ; 183 : 1359-66.

2- Harrison-Woolrych M et coll. Cardiovascular events in patients taking varenicline. Drug Saf 2012 ; 35 : 33-43.

3- Prochaska JJ, Hilton JF. Risk of cardiovascular serious events associated with varenicline use for tobacco cessation : systemic review and meta-analysis. BMJ on-line 4 mai 2012.

3- DAVANTAGE D'ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES NOTIFIÉS AUX USA EN 2011 AVEC LE DABIGATRAN QU'AVEC LES ANTIVITAMINES K

Parmi les notifications spontanées d'événements indésirables à la FDA, les anticoagulants sont en tête comme cela est le cas dans tous les relevés effectués par les systèmes nationaux de pharmacovigilance. Dans l'analyse portant sur 2011, la warfarine, l'AVK utilisé aux USA est dépassé par le premier nouvel anticoagulant oral mis à disposition, le dabigatran (Pradaxa®) lequel a eu son

indication dans la prévention des accidents thrombo-emboliques de la fibrillation auriculaire dès 2010. Dans ce rapport, le dabigatran est à l'origine de 3 781 effets indésirables graves dont 542 d'évolution fatale. Il est noté que le dabigatran est non seulement responsable d'hémorragies sévères mais également d'insuffisance rénale aigüe et d'AVC. Il est également considéré comme imputable dans 15 cas d'insuffisance hépato-cellulaire. La warfarine est en cause dans 1106 signalements d'effets indésirables avec 72 décès.

Il est bien précisé qu'il convient d'être prudent sur l'interprétation de la différence particulièrement nette qui ressort pour le dabigatran par rapport à la warfarine : ancienneté de l'AVK et plus grande propension à déclarer des effets indésirables pour des médicaments de mise sur le marché récente. Ce signal est néanmoins considéré comme très significatif pour la FDA et à prendre en compte. Il est vraisemblable que l'utilisation plus facile du dabigatran (un seul dosage, pas de suivi biologique...) puisse expliquer une large utilisation en particulier chez des patients fragiles (âgés, insuffisants rénaux...). Ceci a justifié des communiqués de la FDA pour mettre en garde les prescriptions à ce sujet (cf les messages du même type fait avril pour l'ANSM à ce sujet cf Vigipharm de mai 2012).

Dans cette même information, il est fait état de 2 médicaments dans d'autres effets indésirables. Les plus impliqués sont :

- pour atteinte hépatique sévère, en premier infliximab (Remicade®), puis paracétamol
- pour réactions cutanées sévères, en premier lamotrigine (Lamictal®), puis varenicline (Champix®)
- pour suicides et idées suicidaires, en premier quetiapine (Xeroquel®), puis varenicline (Champix®)
- pour pancréatites, en premier liraglutide (Victoza®), puis exenatide (Byetta®)
- pour rhabdomyolyse en premier simvastatine (Zocor®, Lodalés®), puis rosuvastatine

Il s'agit là de déclarations faites à la FDA sans préjuger du niveau d'imputabilité de celles-ci.

Institute for Safe Medication Practices. Anticoagulants the leading reported drug Risk in 2011. <http://www.ismp.org/quarterwatch/pdfs/2011q4.pdf>.

4- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

<p>AMIODARONE (Cordarone®) Torsade de pointes Cardiovasculaire Après dose de charge i.v. pour traiter un accès de fibrillation auriculaire survenu après traitement chirurgical d'une hernie hiatale. Allongement du QT et hypokaliémie alors constatés avec survenue dans les 48 h d'accès de torsade de pointes (avec nécessité du recours au choc électrique). Deux autres épisodes ensuite malgré recharge potassique et administration d'isoprénaline. Retour ensuite à un QT normal. Cases Rep Med 67 : 3019 2012 Torsade de pointes and persistent QTc prolongation after intravenous amiodarone. Kotsin et coll.</p>
<p>ATAZANAVIR (Reyataz®) Lithiase biliaire Hépto-gastro-entérologie Mise en évidence chez un patient de 64 ans hospitalisé pour des douleurs de l'hypochondre droit évoluant depuis plusieurs mois. Notion d'un traitement pendant 5 ans par une association atazanavir-ritonavir interrompu un an plus tôt et remplacé par une association incluant darunavir-ritonavir. Avait bénéficié sous traitement d'un suivi de ses taux d'atazanavir (dans la zone thérapeutique). Le bilan met en évidence une lithiase au niveau de la voie biliaire principale. Le calcul extrait après sphinctéromie laparoscopique a une concentration de 6 mg/g d'atazanavir et 0,9 mg /g de darunavir. J Antimicrob Chemother 67 : 250-1. 2012 Unexpected atazanavir-associated biliary lithiasis in an HIV-infected patient. Courbon et coll.</p>
<p>CLOPIDOGREL (Plavix®) Polyarthralgies Rhumatologie Après 8 jours de traitement chez un patient de 64 ans coronarien, hypertendu, traité pour une fibrillation auriculaire. Survenue de frissons, fièvre, douleurs articulaires aiguës diffuses. Erythème et oedème de différentes articulations. Evolution favorable dans les 3 jours de l'arrêt. Reprise ultérieure de prasugrel (Efient®) sans problème. Pharmacotherapy 32 : e24-26 2012 Prasugrel as a safe alternative for clopidogrel-induced polyarthralgia. Coulter et coll</p>
<p>DRONEDARONE (Multaq®) Pneumopathies interstitielles Pneumologie Publication de 2 cas dont un d'évolution fatale illustrant qu'à côté du risque d'atteintes hépatiques justifiant un suivi étroit des transaminases, du risque cardiovasculaire avec en particulier le risque d'insuffisance cardiaque ayant justifié une restriction d'utilisation, il existe un risque significatif d'atteinte pulmonaire. Dans ces 2 cas, comme dans beaucoup d'autres signalés en pharmacovigilance, les patients avaient reçu préalablement de l'amiodarone (facteur favorisant potentiel ayant amené à contre-indiquer ce médicament chez des patients ayant des antécédents de pneumopathies sous amiodarone). Qu'en est-il des patients déjà traités antérieurement par amiodarone et n'ayant pas développé de toxicité pulmonaire ? Arch Intern Med 172 : 516-7 2012 Fatal lung toxic effects related to dronedarone use. Sin et coll.</p>
<p>ENTECAVIR (Baraclude®) Acidose lactique Chez un patient de 63 ans traité pour hépatite B chronique. Lors d'une hospitalisation pour choc septique sur infection à Aspergillus, acidose lactique sévère pH 7,25, lactates 9,2 mmol/l. La fonction rénale était modérément altérée. Dig Liver Dis 43 : 1027 2011 Lactic acidosis during entecavir treatment in decompensated hepatitis virus-related cirrhosis. Marzano et coll.</p>
<p>LANSOPRAZOLE (Lanzor®) Interaction Pouvant expliquer un allongement de l'intervalle QT à l'ECG, responsable de plusieurs épisodes de torsade de pointes. Interaction pharmacocinétique supposée entre lansoprazole et disopyramide (Rythmodan®) Eur J Clin Pharmacol 68 : 331-2 2012 Lansoprazole- precipitated QT prolongation and torsade de pointes associated with disopyramide. Asajina et coll.</p>
<p>LAPATINIB (Tyverb®) Atteintes hépatiques Hépto-gastro-entérologie Série rétrospective de 21 cas dont 20 femmes dans le cadre d'un cancer du sein et un homme traité pour un cancer ORL. Augmentation des ALAT (3-43 N). Cytolyse isolée dans 11 cas, atteinte mixte dans 7, non documentée dans les autres cas. Dans 9 cas, mise en évidence d'une mutation homozygote VGT1AT*28 (syndrome de Gilbert) et hétérozygote VGT1AT*1/28. Clin Pharmacol Ther 91 : 647-52 2012 Lapatinib-induced liver injury characterized by class II HLA and Gilbert's syndrome genotypes. Spraggs et coll.</p>

<p>LEFLUNOMIDE (Arava®)</p> <p>Hypertension artérielle pulmonaire Pneumologie</p> <p>Chez une femme de 28 ans traitée pour polyarthrite rhumatoïde depuis 2 ans, hospitalisée pour dyspnée de repos. Ces premiers signes étaient apparus quelques mois plus tôt : dyspnée d'effort et oedème des membres inférieurs. Hypertrophie ventriculaire droite et diagnostic d'HTA à l'échocardiographie et au cathétérisme droit. Cardiovasc Toxicol 12 : 180 2012 Leflunomide-induced pulmonary hypertension in a young woman with rheumatoid arthritis. Alvarez et coll.</p>
<p>METFORMINE (Glucophage®)</p> <p>Acidose lactique</p> <p>S'étant manifesté par des troubles digestifs, nausées, vomissements, douleurs abdominales avec sueurs profuses survenus après un repas. Pris en charge initialement comme étant une suspicion d'ischémie mésentérique. En fait, acidose lactique sévère d'évolution fatale. La laparotomie réalisée en urgence n'avait pas mis en évidence d'ischémie mésentérique. Savoir évoquer une acidose lactique devant la survenue de troubles digestifs chez un patient sous biguanides. Am J Med 125 : e9 2012 Metformin-associated lactic acidosis masquerading an ischemic bowel. Correia et coll.</p>
<p>MICONAZOLE (Daktarin®)</p> <p>Interaction</p> <p>Avec l'escitalopram (Séroplex®) avec survenu d'un syndrome sérotoninergique 48 h après l'association des 2 médicaments chez une femme de 88 ans (confusion, contractures, tremblements + hyponatrémie). Tout rentre rapidement dans l'ordre après l'arrêt des 2 médicaments. Rôle du miconazole, puissant inhibiteur enzymatique dans la survenue d'un possible syndrome sérotoninergique associé à une hyponatrémie sévère. Int Psychoger 24 : 845-7 2012 Serotonin syndrome during treatment with low dose of escitaloram associated with miconazole mucoadhesive tablet. Baptista et coll.</p>
<p>PARACETAMOL (Doliprane®...)</p> <p>Bronchospasme Pneumologie</p> <p>Notion chez une femme de 19 ans de plusieurs épisodes d'accès de dyspnée rythmés par la prise de paracétamol (10 minutes après les prises). Lors d'un test de prise orale, mise en évidence d'un bronchospasme en spirométrie. Rôle d'un métabolite du paracétamol ? J Invest Allergology Chem Immunol 22 : 70-1. 2012 Bronchospasm induced selectively by paracetamol. Coromine et coll.</p>
<p>PEMETREXEB (Alimta®)</p> <p>Pneumopathie interstitielle Pneumologie</p> <p>Deux cas chez des patients traités pour cancer pulmonaire non à petites cellules. Dans le 1er cas, une semaine après 2ème cure incluant le pemetrexed, dyspnée sévère. Opacités pulmonaires avec aspect en verre dépoli. Pneumopathie radique initialement suspectée. Amélioration sous corticothérapie puis aggravation très nette de l'état respiratoire après nouvelle cure. Evolution fatale. Chemotherapy 58 : 64-8 2012 Interstitial pneumonitis after treatment with pemetrexed. A rare event ? Hochstrasser A et coll</p>
<p>PIPERACILLINE-TAZOBACTAM (Pipéracilline®, Tazocilline®)</p> <p>Anémie hémolytique</p> <p>Chez un homme de 20 ans recevant ce traitement pour la 7ème fois depuis 5 ans. Diagnostic posé dans un contexte de tachycardie et d'arrêt cardiaque. Mise en évidence ensuite d'anticorps dirigés contre la pipéracilline. Case Rep Med n° 816, 487 2012 Piperacillin-induced immune hemolytic presenting with tachycardia and cardiac arrest. Lohiya et coll.</p>
<p>SERTRALINE (Zoloft®)</p> <p>Hyponatrémie Convulsions Métabolisme - Neurologie</p> <p>Au 4ème jour d'un traitement (25 mg/j 2 jours puis 50 mg/j), convulsion tonico-cloniques à l'origine de la découverte d'une natrémie à 115 mmol/l chez un homme de 64 ans. Evolution ultérieure favorable après arrêt du traitement (et correction de l'hyponatrémie). J Neuropsych Clin Neurosc 24 : e47 2012 Sertraline-induced hyponatremia and seizures in old age. Shubrata et coll.</p>
<p>SITAGLIPTINE (Janumet®, Velmetia®, Xelevia®)</p> <p>Phototoxicité Dermatologie</p> <p>sous forme de plaques oedémateuses photodistribuées 2 semaines après instauration de ce traitement. Réapparitions rythmées par les expositions mêmes brèves (l'hiver) au soleil avec prurit intense. Biopsie retrouvant des infiltrats superficiels et au niveau des dermes la présence d'éosinophiles et d'une kératose. Dermatol Online J : 18 2012 Persistent edematous plaques observed with sitagliptin phosphate (Januvia). Stricklin et coll.</p>

SULPIRIDE (Dogmatil®, Synédil®)

Torsade de pointes Cardiovasculaire

Patiente de 60 ans traitée par sulpiride et lithium depuis 2 ans (troubles bipolaires). Syncope brutale (responsable de fracture du tibia). Aux urgences, bradycardie avec QTc très allongé (760 msec). Tracé de torsade de pointes lors d'un deuxième épisode de syncope. Mise en évidence par ailleurs d'une hypokaliémie (facteur déclenchant). Normalisation du QT après arrêt des traitements. Traitement ultérieur par lithium + valproate sans problème.

Psy Clin Neurosci 66 : 246 2012 Sulpiride-associated torsade de pointes in a patient with bipolar disorder. Teng et coll.

TETRAZEPAM (Myolastan®)

Anaphylaxie

Première administration 6 mois plus tôt avec survenue d'une urticaire. Test cutané, prise (test oral) de 5 puis 5 puis 15 mg, suivi d'une anaphylaxie avec prurit, dyspnée, urticaire et tachycardie. Prick test et tests oraux négatifs pour d'autres benzodiazépines (midazolam, flunitrazépam, diazépam et chlorazépate dipotassique).

Ann Allergy Asthma Immunol 105 : 284. 2012 Anaphylaxis caused by tetrazepam without cross-reactivity with other benzodiazepines. Martinez-Tadeo et coll.

VIGIPHARM - AMIENS

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

ET DE RENSEIGNEMENT SUR LE MEDICAMENT DE PICARDIE

SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A) Limitation des instillations de BCG intravésical (Immucyst®)	2
B) Nécessaire respect de la chaîne du froid pour le suxamethonium (Célocurine®)	2
C) Restrictions posologiques pour le Zophren® i.v. (ondansétron) en raison du risque de torsade de pointes	2
D) Restriction des indications thérapeutiques de la pristinamycine (Pyostacine®)	2
E) Mise en garde sur le risque de réactions dermatologiques sévères (cellulites, fasciites nécrosantes) avec le Vectibix®	2
F) Depocyte® (suspension liposomale de cytarabine) ne peut plus être utilisé pour de nouveaux traitements	3
G) Volibris® (ambrisentan) ne doit pas être utilisé en cas de fibrose pulmonaire idiopathique	3
2- LEVURE DE RIZ ROUGE = PRISE « CACHÉE » DE STATINE	3
3- EVALUATION DE L'INCIDENCE DES ANGIO-OEDEMES AVEC LES TROIS CLASSES D'INHIBITEURS DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE	4
4- PIOGLITAZONE (Actos) ET RISQUE DE CANCER DE LA VESSIE	4
5- PAS DE CONFIRMATION DE L'EFFICACITÉ DE PRÉVENTION CARDIOVASCULAIRE DES OMEGA 3	5
6- LE RISQUE D'INFECTION SÉVÈRE ASSOCIÉ A LA CORTICOTHÉRAPIE AU LONG COURS CHEZ LES PATIENTS AGÉS ATTEINTS DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE . ÉTUDE CAS-CONTRÔLE	6
7- MÉDICAMENTS A RISQUE POUR LA CONDUITE AUTOMOBILE, INTÉRÊT DE LA PRISE EN COMPTE DU PICTOGRAMME : ATTENTION AUX ANTIDÉPRESSEURS	6
8- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	8

La brochure VIGIPHARM est rédigée et diffusée par le CRPV et le CHU sans aide de l'industrie pharmaceutique.

Rappel : « Tout professionnel de santé ayant constaté un effet indésirable grave (soit entraînant ou prolongeant une hospitalisation, soit entraînant une incapacité ou des séquelles, soit mettant en jeu la vie du patient ou entraînant le décès) et/ou « inattendu » (non répertorié dans les mentions légales) doit en faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance » (décret du 13 mars 1995).

Impression : CHU-AMIENS



Nous attirons votre attention sur nos coordonnées qui ont changé (cf bas de page). D'avance, nous vous remercions d'en prendre bonne note.

DATE A RETENIR

jeudi 18 octobre 2012

10^{ème} Journée de Pharmacovigilance

Le programme vous sera envoyé très prochainement.



CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE
 CHU 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 ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A) Limitation des instillations de BCG intravésical (Immucyst®)

Du fait de difficultés de production et d'approvisionnement en Immucyst®, il a été décidé de réserver (au moins jusqu'en sept 2013) l'utilisation de ce médicament à des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle de risque élevé selon des modalités définies par l'ANSM en concertation avec l'Association Française d'Urologie (AFU).

Point d'information accessible sur les sites de l'ANSM et de l'AFU.

B) Nécessaire respect de la chaîne du froid pour le Suxamethonium (Célocurine®)

Celui-ci est rappelé par l'ANSM devant la majoration apparente actuelle de l'incidence des chocs anaphylactiques avec ce curare. Celle-ci a été constatée sur plusieurs sites dont le CHU d'Amiens sans que la relation avec un éventuel non respect de la chaîne du froid puisse cependant être mise en évidence.

C) Restrictions posologiques pour le Zophren® iv (ondansétron) en raison du risque de torsade de pointes

A la suite d'une étude récente menée chez le volontaire sain faisant état d'un allongement de l'intervalle QT (+ 20 msec) après administration iv de 32 mg d'ondansétron en 15 minutes (+ 6 msec pour 8 mg), les restrictions suivantes ont été apportées à l'utilisation du Zophren iv :

- pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte, la dose intraveineuse unique ne doit pas dépasser 16 mg (en perfusion d'au moins 15 minutes).
- non recommandé en cas de syndrome de QT long congénital
- administré avec prudence en cas d'association à un médicament possiblement hypokaliémiant, d'insuffisance cardiaque congestive, de bradyarythmie.
- une hypokaliémie et une hypomagnésémie préalables doivent être corrigées avant administration d'ondansétron.
- précautions à prendre si association à des médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT, incluant certains agents cytotoxiques.

Agence européenne du Médicament et ANSM (2 août 2012).

D) Restriction des indications thérapeutiques de la pristinamycine (Pyostacine®)

A la suite d'une réévaluation du rapport bénéfice-risque de la Pyostacine, les indications des Pyostacine® ont été révisées et sont désormais limitées au traitement des infections suivantes de l'adulte et de l'enfant :

- les sinusites maxillaires aiguës
- les exacerbations aiguës de bronchites chroniques
- les pneumonies communautaires de gravité légère à modérée
- les infections de la peau et des tissus mous

Les indications suivantes ont donc été supprimées : infections odonto-stomatologiques, infections génitales (en particulier) prostatiques, osseuses et articulaires ainsi que la prophylaxie de l'endocardite infectieuse.

Des modifications ont été apportées au RCP de la Pyostacine : posologies revues et précisées, mises en garde et précautions d'emploi renforcées, notamment concernant les sinusites, les angines, les otites et le risque de réactions d'hypersensibilité.

E) Mise en garde sur le risque de réactions dermatologiques sévères (cellulites, fasciites nécrosantes) avec le Vectibix®

Le Vectibix (panatimumab) est un anticorps monoclonal, ciblé contre l'EGFR indiqué dans le traitement du cancer colorectal métastatique exprimant le gène KRAS non muté. Des complications infectieuses ou inflammatoires sévères (dont cellulites, septicémies et 5 cas de fasciites nécrosantes

dont 3 d'évolution fatale) ont été signalés. Le traitement doit être interrompu en cas de toxicité dermatologique avec complications infectieuses ou inflammatoires sévères.

F) Depocyte® (suspension liposomale de cytarabine) ne peut plus être utilisé pour de nouveaux traitements

Il s'agit d'une forme de cytarabine destinée à l'administration intrathécale pour le traitement de la méningite lymphomateuse. Des anomalies ont été mises en évidence lors d'une injection avec un risque (théorique) de non-stérilité. Il est de ce fait recommandé de ne pas initier de nouveaux traitements et de recourir à des alternatives.

G) Volibris® (ambrisentan) ne doit pas être utilisé en cas de fibrose pulmonaire idiopathique

Il s'agit d'un antagoniste sélectif des récepteurs de type A de l'endothéline indiqué dans certaines formes d'hypertension artérielle pulmonaire. Une étude récente (conduite chez les patients atteints d'une fibrose pulmonaire idiopathique) a été arrêtée prématurément lorsqu'il a été mis en évidence que l'objectif sur le critère de jugement principal d'efficacité ne pourrait pas être atteint.

2- LEVURE DE RIZ ROUGE = PRISE « CACHEE » DE STATINE

La levure de riz rouge est le produit d'un champignon microscopique que se développe sur le riz. Ce micro-organisme, *Monascus purpureus*, produit un pigment rouge caractéristique qui a donné son nom à la levure (qui devrait donc être appelée levure rouge de riz). Il s'agit d'un produit utilisé dans l'alimentation asiatique.

La particularité de cette levure est de contenir des monacolines (9 principalement) qui sont en fait des statines, de petites quantités des phytostérols, des isoflavones et des acides gras monoinsturés. La monacoline principale, la monacoline K, correspond à la lovastatine [première statine commercialisée et toujours utilisée dans certains pays comme les USA et le Canada (cp à 20 et 40 mg)].

Des compléments alimentaires contiennent cette levure de riz rouge et sont proposés pour faire baisser le taux de « mauvaises graisses ». Une gélule de ces compléments alimentaires apporte environ 10 mg de lovastatine. Deux gélules de compléments alimentaires peuvent correspondre à une quantité de lovastatine égale à celle recommandée en thérapeutique.

Des notifications récentes à la pharmacovigilance française poussent à rappeler les risques de rhabdomyolyse associés à la prise de ces compléments alimentaires. On retrouve dans la littérature des cas de rhabdomyolyse ainsi que d'atteintes hépatiques après prise de compléments à base de levure de riz rouge. D'une façon générale, l'utilisation de la levure de riz rouge n'est donc pas recommandée, d'une part par manque de normalisation des produits et des possibilités de contamination, et d'autre part pour risque possible d'effets indésirables sévères. Cette mise en garde est d'autant plus justifiée qu'il est difficile même dans les produits normalisés d'estimer la dose exacte de lovastatine contenue dans les différentes préparations. A noter qu'aux Etats-Unis, la FDA avait, dès les années 1998, considéré ces suppléments alimentaires à base de levure rouge de riz comme des médicaments non approuvés et a alors émis des recommandations pour limiter leur utilisation.

(1) Mueller PS. Symptomatic myopathy due to red yeast rice. *Ann Intern Med* 2006 ; 145 (6) : 474-475.

(2) Lapi et al. Myopathies associated with red yeast rice and liquorice : spontaneous reports from the Italian surveillance system of natural health products. *Br J Clin Pharmacol* 2008 ; 66 (4) : 572-574.

(3) Roselle et al. Symptomatic hepatitis associated with the use of herbal red yeast rice. *Ann Intern Med* 2008 ; 149 (7) : 516-517.

(4) Grieco et al. Acute hepatitis caused by a natural lipid-lowering product: when « alternative » medicine is no « alternative at all. *J Hepatol* 2009 ; 50 : 1273-1277.

3- EVALUATION DE L'INCIDENCE DES ANGIO-OEDEMES AVEC LES TROIS CLASSES D'INHIBITEURS DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE

Les médicaments du système rénine-angiotensine (SRA) qu'ils s'agissent des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) et plus récemment des inhibiteurs directs de la rénine (IDR) avec son premier représentant l'aliskirène (Rasilez®) peuvent induire cet effet indésirable qui peut mettre en jeu le pronostic vital dans 20 % des cas, en particulier lorsque l'œdème concerne le larynx et les voies aériennes supérieures. Le nombre de décès lié à cette complication par an dans le monde a été estimé à 1000. Ces médicaments sont très largement prescrits. La survenue de ce type d'effet indésirable est très variable après la mise en route du traitement, parfois très précoce, parfois seulement plusieurs années (jusqu'à 8). Le mécanisme de cet effet indésirable reste mal connu et fait surtout intervenir une accumulation de bradykinine (en particulier pour les IEC, l'enzyme de conversion de l'angiotensine qu'inhibent ces médicaments étant communs avec une des enzymes de dégradation de la bradykinine, la kinase II).

Une méta-analyse qui vient d'être publiée (1) s'est efforcée de préciser l'incidence d'angio-oedèmes liés aux médicaments inhibiteurs du SRA en faisant la revue systématique de tous les essais cliniques prospectifs, ayant inclus plus de 100 patients suivis pendant plus de 8 semaines, et ayant évalué l'action des IEC, des ARA II ou des IDR publiés entre 1980 et octobre 2011.

Cette méta-analyse a porté sur un total de 47 essais cliniques regroupant un peu plus de 115 000 patients à savoir : 26 essais (74 857 patients) sous IEC ; 19 essais sous ARA II ; 2 essais (5 141 patients) menés sous IDR.

Dans une comparaison IEC versus ARA II effectuée dans 7 essais, le risque d'angio-oedème était 2,2 fois plus élevé sous IEC que sous ARA II (IC95, 1,5 à 3,3). Comme cela est connu dans la littérature, le risque d'angio-oedème sous IEC est retrouvé 2 fois plus fréquemment chez les afro-américains que chez les patients ayant la peau blanche.

Sous IEC et ARA II, les angio-oedèmes apparaissent 2 fois plus fréquents dans l'insuffisance cardiaque, que dans l'hypertension artérielle ou la maladie coronaire sans insuffisance cardiaque ($p < 0,0001$).

L'incidence des angio-oedèmes était de 0,30 % sous IEC (IC95 0,28-0,32) ; 0,11 % sous ARA II (IC95, 0,09-0,13) ; 0,13 % sous IDR (IC95 0,08-0,19) contre 0,07 % sous placebo (IC95, 0,05-0,09).

Au total, sous ARA II et IDR, l'incidence de l'angio-oedème s'est avérée être moitié moindre de celle observée sous IEC et n'était pas significativement différente de celle notée sous placebo. Enfin, sous IEC et ARA II, son incidence était significativement plus élevée en présence qu'en l'absence d'insuffisance cardiaque.

1- Makani H et coll. Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. Am J Cardiol 2012 ; 110 : 383-91

4- PIOGLITAZONE (Actos®) ET RISQUE DE CANCER DE LA VESSIE

Le débat n'est manifestement pas clos. Pour rappel (cf VIGIPHARM-AMIENS MAI-JUIN 2011), l'AMM d'Actos® en France du fait d'une faible augmentation du risque de cancer de la vessie rapportée dans les études précliniques et confirmée cliniquement, sur la base notamment d'une étude de pharmaco-épidémiologie qui avait été menée par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, et par les résultats d'une étude américaine réalisée sur une large cohorte (Kaiser Permanente Northern California). L'Agence Européenne du Médicament avait considéré après réévaluation du rapport bénéfice-risque de la pioglitazone que celui-ci restait favorable et que celle-ci restait une « option de traitement valide pour certains patients atteints de diabète de type 2, quand certains autres traitements (metformine) n'ont pas été adaptés ou n'ont pas agi de manière suffisante » (à la condition de ne pas utiliser cet antidiabétique chez les patients ayant des antécédents de cancer de vessie ou une hématurie macroscopique non investiguée).

Une vaste étude canadienne utilisant les données de la très importante base de données des généralistes anglais confirme la réalité d'un risque de voir apparaître un cancer de vessie en cas d'utilisation du médicament. Au sein d'une cohorte de 115 727 diabétiques nouveaux utilisateurs d'un

antidiabétique oral, 470 cancers de la vessie sont survenus durant un suivi médian de 4,6 ans. Les auteurs ont réalisé une étude cas-contrôle en incluant les 376 cancers de la vessie survenus au moins un an après l'inclusion dans la cohorte (pour exclure les cancers qui auraient débuté avant l'initiation du traitement) et 6 669 contrôles (des patients de la cohorte n'ayant pas eu de cancer). Globalement, l'exposition à la pioglitazone augmentait de 83 % le risque de cancer de la vessie. Ce risque était multiplié par deux quand les patients avaient été exposés durant au moins deux ans. Il était aussi multiplié par 2,5 chez les patients ayant eu une exposition cumulative supérieure à 28 000 mg du médicament. Ce risque apparaissait spécifique de la pioglitazone et non retrouvé avec la rosiglitazone. Dans un éditorial qui accompagne cette publication, Dominique Hilliaire-Buys et Jean-Luc Faillie du CHU de Montpellier estiment que désormais « on peut de façon sûre considérer que la pioglitazone augmente le risque de cancer de la vessie ».

Des données de suivi des patients dans l'étude PRO-ACTIVE (qui avait retrouvé ce risque au cours de l'étude sous pioglitazone versus placebo) ne retrouvent plus de différence d'incidence des cancers de vessie après la fin de l'étude (les patients ayant pu ensuite prendre des traitements différents de ceux qu'ils recevaient pendant l'étude (données présentées au Congrès de l'ADA American Diabetes Association, une dizaine de jours après la publication canadienne). Au même Congrès, des résultats comparant pioglitazone et insuline étaient également négatifs vis-à-vis du risque de cancer de vessie. La controverse n'est peut-être donc pas terminée même si les données sont, pour la majorité d'entre elles, en faveur d'un réel risque.

Azoulay L et coll. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes : nested case-control study Br Med J 2012 ; 344 on-line doi 10.1136/bmj.e 3645.

Hillaire-Buys D et coll. Pioglitazone and the risk of bladder cancer. Br Med J 2012 ; 344 on line doi 10.1136/bmj.e 3500.

5- PAS DE CONFIRMATION DE L'EFFICACITÉ DE PRÉVENTION CARDIOVASCULAIRE DES OMEGA 3

Plusieurs publications tirées d'essais contrôlés récents ne semblent pas confirmer l'intérêt de suppléments alimentaires à base d'oméga-3 pour prévenir les maladies cardiovasculaires. Ainsi, SU.FOL.OM3 est une étude d'intervention, menée de manière randomisée, en double aveugle et contre placebo, chez 2500 personnes. Ces sujets, âgés de 45 à 80 ans, présentaient des antécédents d'angor, d'infarctus du myocarde (IDM) ou d'AVC dans les 12 derniers mois.

L'objectif était d'évaluer l'intérêt en prévention secondaire, d'une supplémentation quotidienne avec des vitamines du groupe B (3 mg de vitamine B6, 560 mg de folates et 20 mg de vitamine B12) et/ou avec des acides gras oméga-3 (600 mg d'acide eicosapentaénoïque et d'acide docosahexaénoïque dans un ratio 2 : 1).

Après une durée moyenne de supplémentation de 4,7 ans, les résultats, se sont avérés décevants, puisque ni les vitamines B, ni les oméga-3 n'ont été associés à un recul significatif des événements cardiovasculaires [1].

L'année précédente, l'étude ALPHA-OMEGA menée chez 4000 patients dans le post-infarctus n'avait pas permis de mettre en évidence d'effet significatif d'une margarine aux oméga-3 sur les événements cardiovasculaires.

Une nouvelle étude prospective et randomisée confirme ces résultats négatifs (2). Il s'agit de l'essai clinique ORIGIN dont l'objectif était d'étudier, chez des patients diabétiques ayant un diabète peu sévère (prise d'un médicament antidiabétique oral au maximum, HbA1c < 9 % à l'inclusion) ou pré-diabétiques (intolérance au glucose objectivée), l'intérêt de l'insuline glargine et d'une supplémentation en oméga 3 (capsules d'Omacor, pour réduire l'incidence des maladies CV. Aucune recommandation diététique particulière n'était fournie concernant la consommation de poisson). Plus de la moitié (59 %) des sujets inclus (n=12536, âge moyen : 64 ans, un tiers de femmes) avaient présenté un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral et/ou avaient subi une procédure de revascularisation avant l'étude. Les autres patients (en prévention primaire) présentaient un haut risque CV. Le taux de décès d'origine CV, critère principal de jugement, n'a pas été significativement réduit dans le groupe Omacor par rapport au groupe placebo (9,1 % vs 9,3 % ; p = 0,72). L'étude de sous-groupes n'a pas non plus mis en évidence de bénéfice dans les situations particulières suivantes : taux de triglycérides élevé, consommation initiale faible d'oméga 3, présence d'un diabète à l'inclusion,

traitement concomitant (ou non) par l'insuline glargine au cours de l'étude. En outre, l'incidence des événements CV majeurs (incluant les événements non fatals) n'a pas été réduite par la prise d'omega 3 (16,5 % de sujets sous Omacor, 16,3 % sous placebo). En ce qui concerne les lipides plasmatiques, seul le taux de triglycérides s'est significativement abaissé. La divergence par rapport à d'autres études menées chez des patients insuffisants coronariens pourrait être liée à un effet anti-arythmique n'ayant de conséquence favorable qu'en cas de risque marqué de trouble du rythme. Une méta-analyse récente ayant repris les données de 14 études contrôlées randomisées concluent également à la non-démonstration d'une prévention cardiovasculaire dans la supplémentation en omega 3.

- (1) Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S et coll. Supplementation with nutritional effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases : a randomised placebo controlled trial. BMJ. 2010.
- (2) Bosch J et coll. ORIGIN Trial Investigators : n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. N Engl J Med 2012 ; 307 : 309-18.

6- LE RISQUE D'INFECTION SÉVÈRE ASSOCIÉ A LA CORTICOTHÉRAPIE AU LONG COURS CHEZ LES PATIENTS ÂGÉ ATTEINTS DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE. ÉTUDE CAS-CONTRÔLE

Le risque d'infection sévère sous corticothérapie chez les patients polyarthrites est connu de longue date même s'il n'était pas clairement chiffré et si les rôles spécifiques de la dose et de la durée de traitement restaient à préciser. Ce risque est entre autres la conséquence des altérations des fonctions phagocytaires et de l'immunité cellulaire.

Des épidémiologistes anglais et canadien ont évalué cette question à partir des données de suivi d'une cohorte au Québec de 16207 polyarthritiques de 65 ans et plus. 1947 patients de cette cohorte ont développé une infection grave après un suivi moyen de 3,8 ans. Les auteurs ont associé à chacun des cas d'infection, cinq contrôles, soit au total 9 735 contrôles. Ils ont montré que l'exposition aux corticoïdes pendant un à quatre ans était fortement associée aux risques d'infection ; l'exposition cumulative pendant les trois ans du suivi étant la plus associée à ce risque. Ainsi, un utilisateur de 5 mg de prednisolone avait, par exemple, 30 %, 46 % ou 100 % de risques de développer une infection si sa prise était continue depuis les trois derniers mois, les six derniers mois ou les trois dernières années respectivement, en comparaison avec les non-utilisateurs de corticoïdes. De plus, la prise actuelle ou récente de glucocorticoïdes avait le plus d'impact sur le risque d'infections. L'effet des doses prises dans le passé diminuait fortement au fur et à mesure du temps depuis l'exposition. Néanmoins, les auteurs ont constaté que des doses prises jusqu'à 2,5 ans auparavant pouvaient encore avoir un effet sur le risque infectieux. Ils ont également mis en évidence le fait que la durée de traitement avait un impact équivalent à celui de la dose : le risque associé à la prise de 5 mg de prednisolone prise pendant les trois dernières années était similaire à celui associé à la prise de 30 mg lors du dernier mois. L'arrêt d'un traitement continu pendant deux ans, de 10 mg de prednisolone pendant 6 mois, diminuait de moitié le risque par rapport à une utilisation continue. Cette étude confirme donc que le traitement par glucocorticoïde est associé à un risque d'infection chez ce type de patient qui dépend d'abord du caractère récent du traitement puis du cumul des prises pendant 2 ou 3 ans.

Dixon WG. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis : a nested case control study. Ann Rheum Dis 2012 ; 71 : 1126-33.

7- MÉDICAMENTS A RISQUE POUR LA CONDUITE AUTOMOBILE. INTÉRÊT DE LA PRISE EN COMPTE DU PICTOGRAMME. ATTENTION AUX ANTIDÉPRESSEURS

Depuis de nombreuses années, le risque d'accident de la route lors de la prise de médicaments fait l'objet de mises en garde en particulier en 2005 avec la publication au JO d'un arrêté définissant l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de médicaments.



Ces pictogrammes permettaient de définir un niveau de risque et pour le niveau 3, la notion du fait que la prise du médicament est contre-indiquée pour la conduite.

Un observatoire a été mis en place pour évaluer les conséquences de la prise de médicaments sur le risque de survenue d'accidents de la circulation croisant les données de prescription via l'Assurance Maladie et celles relatives aux accidents recueillies par les forces de l'Ordre. Une étude (1) conduite par l'équipe Inserm « Prévention et prise en charge des traumatismes » publiée en 2010 dans la revue Plos Medicine et partant sur 72685 conducteurs impliqués dans la survenue d'accidents de routes avec dégâts corporels, avait notamment démontré « que la prise de médicaments comportant un pictogramme de niveau 2 ou de niveau 3 augmente le risque d'accident et que celui-ci est accru avec le nombre de médicaments potentiellement dangereux consommés » selon le communiqué de l'ANSM. Il avait été possible d'évaluer à 3,3 % la proportion d'accidents attribuables à une consommation de médicaments. Ceci après ajustement sur différents facteurs dont la notion de pathologies chroniques.

Cette étude (appelée CESIR) vient de faire l'objet d'une nouvelle publication (2) s'intéressant plus particulièrement aux antidépresseurs et est à l'origine d'un communiqué de presse de l'ANSM (les antidépresseurs portent le pictogramme 2). Il est apparu que le risque d'accident était augmenté de 34 % chez les 2936 automobilistes ayant pris un antidépresseur la veille. L'étude signale également que les périodes les plus à risque concernent l'initiation du traitement et son éventuelle modification (de posologie ou de molécule). Les personnes les plus à risque semblent être les femmes et les personnes âgées de plus de 45 ans. La prise d'antidépresseurs est plus fréquente chez les conducteurs d'un accident n'impliquant qu'un seul véhicule et les conducteurs responsables de l'accident. La consommation d'alcool augmente le risque d'accident avec les antidépresseurs, corrélée avec le degré d'alcoolémie. La prise de benzodiazépines, qu'elles soient à visée hypnotique ou anxiolytique augmente également bien entendu le risque. Globalement, la prise d'antidépresseurs augmente par elle-même le risque d'accident avec responsabilité du conducteur de 30 % pour les IRS et de 50 % pour les IRSNA. Un excès de risque est également retrouvé pour les antidépresseurs classés « autres » dans leur ensemble : IMAO, miansérine (Athymil®), tianeptine (Stablon®), viloxazine (Vivalan®) et mirtazapine (Norset®). Il n'a pas été retrouvé dans cette étude d'excès de risque avec les antidépresseurs tricycliques (en fait peu utilisés par les conducteurs responsables d'accidents).

A la suite de cette publication, un nouveau message d'alerte faisant de ce risque concernant spécifiquement les antidépresseurs a été diffusé par l'ANSM (communiqué du 29 août 2012) indiquant :

- la prise d'antidépresseurs entraîne une augmentation significative du risque d'être responsable d'un accident de la route
- ce risque est accru à certaines étapes clés du traitement, telles que les périodes d'initiation ou de modification du traitement (changement de posologie, de molécule...)
- les patients doivent être informés de ce risque.

(1) Orriols L, Delorme B, Gadegbeku B et al. Prescription medicines and the risk of road traffic crashes: a french registry-based study. PLoS Med 2010 ; 7 (11) : e1000366. doi : 101371/journal.pmed.1000366.

(2) Orriols L, Queinec R, Philip P et al. Risk of injurious road traffic crash after prescription of antidepressants. J Clin Psychiatry 2012 ; 73 (8) : 1088-1094.

8- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

<p>ALLOPURINOL (Zyloric®) Réactions d'hypersensibilité Dermatologie Série de 11 cas classés syndromes de Stevens-Johnson/Lyell et DRESS syndromes après 1 à 12 semaines de traitement. Dans 6 cas, les patients étaient porteurs du génotype HLAB*5801. Int J Med 42 : 411-6 2012 Initiating allopurinol therapy. Do we need to know the patient's human leucocyte antigen status ? Lee et coll.</p>
<p>AMIODARONE (Cordarone®) Atteinte hépatique aiguë Hépatogastroentérologie Chez un patient de 44 ans traité par voie i.v. dans le cadre d'un accès de flutter auriculaire. Après quelques heures, hypotension et oligurie. Bilan du lendemain mettant en évidence une élévation des transaminases et une hyperbilirubinémie. Amélioration ensuite. Eur J Clin Pharmacol 68 : 448-50. 2012 Amiodarone-induced acute hepatotoxicity. Rao et coll.</p>
<p>AMIODARONE (Cordarone®) Neuromyopathie Neurologie Série de 4 cas avec survenue au bout d'une durée médiane de traitement de 16,5 mois (1-30) de façon insidieuse. Symptomatologie particulière dans cette série avec dysphagie 3 fois, neuropathie périphérique 3 fois, myopathie distale 1 fois. Dans 2 cas, aspect de myopathie nécrasante à la biopsie. J Neurol 19 : e50-1 2012 Amiodarone-associated neuromyopathy. Flamagan et coll.</p>
<p>AMLODIPINE (Amlor®) Pemphigoïde bulleuse Dermatologie Observation chez une femme de 80 ans traitée pour hypertension artérielle. Une quinzaine de jours après le début du traitement, apparition de plaques érythémateuses généralisées avec papules, lésions ayant des aspects en cible puis apparition de bulles. À l'examen histologique : décollement sous hypodermique avec dépôts linéaires d'IgG et de C3. Pas d'effet d'un traitement corticoïde avant que l'amlodipine ne soit arrêtée. Int J Dermatol 20 : 637-9 2011 Amlodipine-associated bullous pemphigoid with erythema multiforme-like clinical features. Puti et coll.</p>
<p>AMOXICILLINE (Clamoxyl®) Syndrôme coronaire Anaphylaxie Cardiovasculaire Chez un homme de 64 ans ayant une maladie coronaire et après prise d'amoxicilline dans le cadre d'un geste dentaire. Dans les 5 minutes de la prise d'amoxicilline, collapsus. Dans les minutes suivantes, sous décalage ST et dans les dérivations inféro-latérales et antérieures avec douleurs thoraciques. Evolution favorable sous corticothérapie. Tableau correspondant à ce qui est appelé : syndrôme de Kounis. Int J Cardiol 157 : 43-5 2012 Kounis syndrome uncovers clinical left main coronary disease. The question of administering epinephrine. Mazarakis et coll.</p>
<p>AMOXICILLINE-ACIDE CLAVULANIQUE (Augmentin®) Hématurie, cristallurie Néphrologie Observation chez un homme de 68 ans ayant présenté une hématurie macroscopique sous traitement par Augmentin intraveineux avec mise en évidence de cristaux urinaires. Evolution favorable après changement de bêta-lactamine. Rôle d'un pH acide des urines ? Neth J Med 70 : 84 2012 Crystalluria. Noord et coll.</p>
<p>BEVACIZUMAB (Avastin®) Pneumopathie Pneumologie Quatre observations de pneumopathie chez des patients traités pour un cancer du poumon non à petites cellules se présentant sous la forme de cavitations au niveau de zones ayant fait l'objet d'irradiation lors de la prise en charge des patients. J Clin Oncol 30 : e104-8. 2012 Pulmonary toxicity after bevacizumab and concurrent thoracic radiotherapy observed in a phase I study for inoperable stage III non-small cell lung cancer. Lind et coll.</p>
<p>CAPECITABINE (Xeloda®) Hyperpigmentation Dermatologie À propos d'une observation chez un patient pris en charge pour un cancer du colon non métastatique. Apparition à partir de la 3ème cure de lésions d'hyperpigmentation au niveau du tronc, du cou et des régions palmoplantaires avant l'apparition secondairement d'un syndrome mains-pieds. Observation faisant discuter le fait que l'hyperpigmentation fait ou non partie du syndrome mains-pieds. Cette hyperpigmentation pouvant correspondre à un marqueur de toxicité de la molécule. Ann Dermatol Venereol 139 : 221-2 2012 Hyperpigmentation à la capécitabine suivie de syndrome mains-pieds : une nouvelle observation. Agharti et coll.</p>
<p>CARBAMAZEPINE (Tégréto®) Toxidermies bulleuses Dermatologie Série rétrospective de 34 observations chez 10 hommes et 24 femmes âgés de 20 à 78 ans qui ont présenté soit un syndrome de Stevens-Johnson, soit un syndrome Lyell. Les patients recevaient la carbamazépine soit pour une névralgie du trijumeau, soit pour des douleurs neuropathiques. Dans tous les cas, la symptomatologie cutanée a disparu après l'arrêt du traitement. Chez 32 des 34 patients était mis en évidence le génotype HLA-B*1502. Pain Pract 12 : 202-8 2012 HLA-B*1502 strongly predicts carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Thai patients with neuropathic pain. Kalkantrakorn et coll.</p>
<p>CEFUROXIME (Zinnat®) Spasme coronaire Cardiovasculaire Décrit chez une femme de 60 ans traitée par céfuroxime par voie intraveineuse. Pas de notion de maladie coronaire connue au préalable. Après perfusion, malaise marqué avec douleurs rétrosternales, chute de la pression artérielle. Evolution favorable sous corticothérapie. Dans cette observation, il est signalé une élévation de la troponine. Correspond à un syndrome dit de Kounis. Voir cas cité dans ce même numéro avec l'amoxicilline. Int J Cardiol 157 : 256-60 2012 Subclinical and clinical presentation of Kounis syndrome. Another cause of troponin elevation ? Mazarakis et coll.</p>

<p>CODEINE ()</p> <p>Syndrome de sevrage néonatal Obstétrique</p> <p>Rapporté à l'occasion de la prise d'une association codéine-paracétamol de façon prolongée en fin de grossesse, survenue de grande agitation avec trémulations chez le nouveau-né 1 h 30 après l'accouchement. Traitement purement symptomatique, mise en évidence de codéine et de ses métabolites (norcodéine et morphine) dans les urines du nouveau-né.</p> <p>Ped Child Health 17 : e40-1 2012 Neonatal withdrawal syndrome due to maternal codeine use. Nair et coll.</p>
<p>DAPTOMYCINE (Cubicin®)</p> <p>Rhabdomyolyse</p> <p>Après une 2ème administration i.v, sensation de faiblesse musculaire et douleurs dans les membres. Elévation très importante des CPK et myoglobulinurie. Evolution favorable après arrêt. Rôle d'un traitement chronique par peginterféron-ribavirine pour hépatite C ?</p> <p>J Antimicrob Chemother 67 : 249-50 2012 Rhabdomyolysis associated with the co-administration of daptomycin and pegylated interferon alpha 2b and ribavirin in a patient with hepatitis C. Columba et coll.</p>
<p>DICLOFENAC collyre (Voltarène®)</p> <p>Perforation cornéenne Ophtalmologie</p> <p>Rapportée chez un patient de 31 ans réalisant des instillations de diclofénac au niveau oculaire pendant un temps prolongé (1 mois), douleurs violentes et perte brutale de la vision (sur l'oeil où était appliqué le diclofénac) avec mise en évidence d'une ulcération qui nécessitera un geste de correction. Fait lié à une utilisation inappropriée anormalement prolongée de l'AINS.</p> <p>Eye Contact Lens 38 : 197-9 2012 Late corneal perforation with topical diclofenac sodium use. Demirel et coll.</p>
<p>DUTASTERIDE (Avodart®)</p> <p>Angio-oedème Dermatologie</p> <p>Episode d'urticaire et d'oedème du visage chez un patient traité depuis plusieurs mois par différents médicaments dont losartan (pour une HTA) et dutastéride (pour une hypertrophie bénigne de la prostate) et plus récemment par aspirine. Persistance de ces manifestations malgré l'arrêt du losartan (effet connu de ce médicament, cf mise au point dans ce Vigipharm) et de l'aspirine. Par contre disparition après arrêt du dutastéride. Rôle des effets anti-androgéniques sur l'accumulation de bradykinine ?</p> <p>Ann Allergy Asthma Immunol 147 : 376-7. 2011 Angioedema associated with dutasteride therapy. Kamptahakt et coll.</p>
<p>ERGOTAMINE-CAFEINE (Gynergène caféiné®)</p> <p>Fibrose rétropéritonéale</p> <p>Observation chez une femme de 45 ans prenant en automédication du Gynergène caféiné presque quotidiennement depuis une vingtaine d'années. Diagnostic porté sur des manifestations douloureuses lombo-sacrées puis confirmé par scanner avec mise en évidence d'une hydronéphrose. Complication connue avec différents médicaments ayant un effet sur des récepteurs sérotoninergiques en particulier le Désernil®. Pour rappel, bien entendu, le Gynergène caféiné est un traitement uniquement de la crise migraineuse.</p> <p>Rev Med Chile 139 : 489-94. 2011 Retroperitoneal fibrosis associated with chronic use of ergotamine. Vega et coll.</p>
<p>FER (sulfate ferreux) (Fumafer®)</p> <p>Oesophagite Hépto Gastro Entérologie</p> <p>Cas chez une personne âgée de 86 ans prenant ce traitement au long cours avec survenue d'une dysphagie sévère qui s'est aggravée sur plusieurs semaines avec retentissement sur l'état général et amaigrissement. Mise en évidence en endoscopie d'une ulcération de la muqueuse oesophagienne à son tiers supérieur. Effet indésirable décrit avec le sulfate de fer mais non avec les autres formes orales de supplémentation ferrique.</p> <p>Clin Geriatrics 20 : 34-9 2012 Severe dysphagia from medication-induced oesophagitis. A preventable disorder. Aparanji et coll.</p>
<p>FINASTERIDE (Chibro-Proscar®)</p> <p>Tumeur testiculaire à cellules de Leydig</p> <p>Développée chez un homme de 36 ans après prise prolongée de finastéride pour traiter une alopecie (pendant 8 ans). Arrêt du traitement 1 an avant la découverte de la tumeur testiculaire devant une gynécomastie douloureuse.</p> <p>Andrologia 44 (suppl 1) : 836-7 2012 Finasteride-related Leydig cell tumour. Report of a case and literature review. Berthold et coll.</p>
<p>FONDAPARINUX (Arixtra®)</p> <p>Atteinte hépatique Hépto Gastro Entérologie</p> <p>Décrite chez un enfant de 5 ans qui est traité pour une malformatique veino-lymphatique. Traitement initialement par enoxaparine switché ensuite pour le fondaparinux. Après 2 jours de ce traitement, vomissements et mise en évidence d'une élévation des transaminases et des gamma GT. Normalisation du bilan hépatique après arrêt du fondaparinux et réadministration d'énnoxaparine. Premier cas a priori publié.</p> <p>Pain Pract 12 : 187-8. 2012 Hepatitis induced by fondaparinux. Orastegui et coll.</p>
<p>FONDAPARINUX (Arixtra®)</p> <p>Thrombopénie (TIH)</p> <p>Patient qui a présenté préalablement une TIH sous héparine (après chirurgie). Sortie avec un traitement par fondaparinux et survenue 9 j plus tard d'embolie pulmonaire. Le bilan retrouve la persistance de la thrombopénie. Fondaparinux en relais d'une héparine en raison d'une TIH ? tel que souvent proposé.</p> <p>On-line 2012 A case of unsuccessful treatment induced thrombocytopenia (HIT) with fondaparinux. Miranda et coll.</p>
<p>HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquénil®)</p> <p>Cardiomyopathie Cardiovasculaire</p> <p>Observation chez un homme de 39 ans traité pour un lupus depuis 14 ans. Hospitalisation pour oedème aigu du poumon et mise en évidence d'une insuffisance cardiaque relativement sévère. Dans le cadre du bilan, a été réalisé également, une biopsie myocardique mettant en évidence des cardiomyocytes hypertrophiques avec des vacuoles intra-cytoplasmiques et des mitochondries géantes. Amélioration de la symptomatologie clinique, échocardiographique et histologique documentée 6 mois après l'arrêt du traitement.</p> <p>Int J Cardiol 157 : 117-9 2012 Inhibition of cardiomyocyte lysosomal activity in hydroxychloroquine. Frustaci</p>
<p>OXALIPLATINE (Eloxatine®)</p> <p>Pneumopathie interstitielle Pneumologie</p> <p>Trois cas d'évolution fatale rapportés chez des patients traités pour adénocarcinome colique ou gastrique (dans le cadre de cure de type Folfox) avec aspect typique sur le plan de l'imagerie, insuffisance respiratoire d'aggravation rapide malgré la prise en charge ventilatoire. Ces 3 cas sont caractérisés par la rapidité de l'évolution par rapport aux premiers symptômes cliniques.</p> <p>Case Rep Oncol 5 : 104-9 2012 Fatal pneumonitis induced by oxaliplatin. Description of three cases. Funtés et coll.</p>

<p>PANTOPRAZOLE (Inipomp®, Eupantol®) Pancréatite aiguë Hépatogastroentérologie Décrite chez un enfant de 11 ans traité pour un reflux gastro-oesophagien depuis 4 semaines : vomissements, distension abdominale avec douleurs aiguës. Diagnostic posé tardivement. Ther Drug Mon 34 : 242-4 2012 Oral pantoprazole-induced acute pancreatitis in an 11-year old child. Daïs et coll.</p>
<p>POLYSTYRENE SULFONATE DE SODIUM (Kayexalate®) Ulcère oesophagien Hépatogastroentérologie Cas décrit chez un homme de 53 ans atteint de gastroparésie responsable d'une stagnation du produit dans la partie haute du tube digestif. Après traitement par Kayexalate pour hyperkaliémie. Clin Gastroenterol Hepatol 10 : A28 2012 Kayexalate-induced oesophageal ulcer in a patient with gastroparesis. Gorospe et coll.</p>
<p>RALTEGRAVIR (Isentress®) Lithiase urinaire Néphro-urologie. Observation chez une femme de 25 ans traitée pour infection HIV en association avec le darunavir et le ritonavir. Survenue d'une colique néphrétique avec mise en évidence d'un calcul de 8 mm obstruant les voies pyélocalicielles. Extraction du calcul avec à l'analyse la mise en évidence de raltegravir essentiellement ainsi qu'à beaucoup plus faibles concentrations de ritonavir et de darunavir. Les concentrations circulantes de raltegravir étaient dans les limites de la normale. AIDS 26 : 1323-4 2012 Raltegravir-induced nephrolithiasis. A case report. Vassalo et coll.</p>
<p>ROMIPLOSTIM (Nplate®) Thrombose veineuse centrale Vasculaire Chez une femme de 40 ans traitée pour un purpura thrombopénique immun. Fluctuations du taux de plaquettes après 1 an de traitement avec épisodes de saignement et de thrombose. Mise en évidence d'une thrombose veineuse centrale responsable d'œdème cérébral. Neurology 78 : 22 2012 A case of central venous thrombosis in the setting of romiplostim use. George et coll.</p>
<p>SERTRALINE (Zoloft®) Erythème polymorphe Dermatologie Chez un enfant de 9 ans, après 2 jours de traitement, éruption cutanée d'extension rapide au niveau du tronc et des membres avec aspect caractéristique d'érythème polymorphe. J Child Adol Psychopharmacol 22 : 179-80 2012 Low-dose sertraline-induced erythema multiforme in a child. Klan et coll.</p>
<p>SUNITINIB (Sutent®) Insuffisance cardiaque Cardiovasculaire Fait partie des risques liés à l'action anti-angiogénique des anti-VEGF. Risque évalué comme étant multiplié par 3. Risque similaire que le patient soit traité pour un cancer du rein ou pour un autre cancer. Complication à reconnaître aussi précocément que possible. J Clin Oncol 29 : 3450-6 2011 Incidence and risk of congestive heart failure in patients with renal and nonrenal carcinoma treated with sunitinib. Richards CJ et coll.</p>
<p>VANCOMYCINE (®) DRESS syndrome Dermatologie Série de 5 cas. Atteintes cutanées et viscérales (rein, foie) associées à une hyperéosinophilie et polyadénopathie survenues entre 12 j et 4 semaines de traitement. Allergy Asthma Proc 33 : 165-71 2012 The importance of vancomycin in drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. Blumenthal et coll.</p>

VIGIPHARM - AMIENS

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

ET DE RENSEIGNEMENT SUR LE MEDICAMENT DE PICARDIE

SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A) Rappel des conditions de prescription, délivrance et utilisation des médicaments à base de méthylphénidate (Ritaline®, Concerta® LP, Quasym® ...)	2
B) Restriction d'utilisation des spécialités à base de calcitonine du fait d'un risque accru de cancers lors de leur utilisation au long cours	2
C) La dronédarone (Multaq®) désormais contre-indiquée avec le dabigatran (Pradaxa®)	3
D) Pour la lévofloxacine (Tavanic®) de nouveaux effets indésirables et des restrictions d'utilisation	3
2- CORTICOÏDES INHALÉS ET CROISSANCE DES ENFANTS	3
3- PUBLICATION DES RESULTATS DE L'ETUDE BORDELAISE SUR AUGMENTATION D'APPARITION D'UNE DEMENCE ET CONSOMMATION DE BENZODIAZEPINES	4
4- LA SUPPLEMENTATION CALCIQUE ASSOCIEE A UN EXCES D'INFARCTUS DU MYOCARDE ?	5
5- LES GLIPTINES (INHIBITEURS DE DPP-4) : AUGMENTATION DU RISQUE D'ANGIO-OEDEMES SOUS INHIBITEURS DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE ?	6
6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	7

La brochure VIGIPHARM est rédigée et diffusée par le CRPV et le CHU sans aide de l'industrie pharmaceutique.

Rappel : « Tout professionnel de santé ayant constaté un effet indésirable grave (soit entraînant ou prolongeant une hospitalisation, soit entraînant une incapacité ou des séquelles, soit mettant en jeu la vie du patient ou entraînant le décès) et/ou « inattendu » (non répertorié dans les mentions légales) doit en faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance » (décret du 13 mars 1995).

Impression : CHU-AMIENS



Nous attirons votre attention sur nos coordonnées qui ont changé (cf bas de page). D'avance, nous vous remercions d'en prendre bonne note.



CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE
 CHU 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 ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A) Rappel des conditions de prescription, délivrance et utilisation des médicaments à base de méthylphénidate (Ritaline®, Concerta® LP, Quasym® ...)

Ces médicaments sont indiqués dans le cadre d'une prise en charge globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'enfant et l'adolescent. Compte tenu des risques neuropsychiatriques, cérébrovasculaires, cardiovasculaires, des effets possibles sur la croissance et la maturation sexuelle, mais aussi des risques d'abus et d'usage détourné, l'Afssaps avait mis en place en 2006 un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance. Le bilan de ce suivi confirme la survenue d'effets indésirables nécessitant une surveillance particulière ainsi que l'existence d'un mésusage et le non respect de certaines règles de prescription et de délivrance.

A la demande de l'ANSM, les laboratoires commercialisant ces médicaments rappellent donc leurs conditions de prescription et de délivrance, ainsi que les recommandations pour instaurer et surveiller un traitement par méthylphénidate.

Règles à respecter :

- **prescription initiale et renouvellements annuels réservés aux spécialistes hospitaliers et/ou services hospitaliers spécialisés en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie.** Cette prescription valable un an maximum (autres renouvellements pouvant être faits par tout médecin). Lors d'un renouvellement, le méthylphénidate ne peut être délivré par le pharmacien que sur présentation simultanée de l'ordonnance de renouvellement et de l'original de la prescription initiale hospitalière datant de moins d'un an,
 - prescription limitée à 28 jours rédigée sur une ordonnance sécurisée (médicament classé stupéfiant : posologie, durée de traitement et quantités prescrites doivent être indiquées en toutes lettres,
 - délivrance exécutée dans sa totalité uniquement si elle est présentée dans les 3 jours suivant sa date d'établissement (au-delà, elle n'est exécutée que pour la durée de traitement restant à courir),
 - une copie de chaque ordonnance archivée par le pharmacien pendant 3 ans après exécution et apposition des mentions obligatoires sur l'ordonnance,
 - le médecin doit inscrire sur l'ordonnance le nom du pharmacien (tel qu'indiqué par le patient) qui sera chargé de la délivrance.

Par ailleurs, le méthylphénidate est contre-indiqué en cas de comorbidités cardiovasculaires et cérébrovasculaires (nécessité d'un examen et d'explorations appropriées). Il est également contre-indiqué en cas d'antécédents de dépression sévère, anorexie mentale, de tendances suicidaires, de symptômes psychotiques, de trouble de l'humeur sévère, de manie, schizophrénie, troubles de la personnalité psychopathique ou limite (borderline).

Enfin, le poids et la taille doivent être mesurés de manière précise et être notés sur une courbe de croissance avant le début du traitement, puis au moins tous les 6 mois.

De plus, le risque d'usage détourné, de mésusage, d'abus ou dépendance de méthylphénidate doit être surveillé.

Courriers aux prescripteurs en septembre 2012.

B) Restriction d'utilisation des spécialités à base de calcitonine du fait d'un risque accru de cancers lors de leur utilisation au long cours

L'agence Européenne du Médicament (EMA) vient de procéder à une réévaluation du rapport bénéfice-risque des spécialités à base de calcitonine. Celle-ci confirme l'augmentation du risque de cancers en cas de prise au long cours (à partir d'analyse d'essais cliniques versus placebo) +0,7% versus placebo en moyenne (dont en particulier +2,4% avec la voie nasale, non autorisée en France, voie maintenant interdite en Europe).

La calcitonine, disponible uniquement sous forme de solution pour injection ou perfusion*, ne devra être utilisée que dans les indications suivantes :

- prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, en particulier en cas de fracture ostéoporotique récente, avec une durée de traitement recommandée de deux semaines et ne devant pas excéder quatre semaines,
- maladie de Paget, chez les patients ne répondant pas aux autres traitements ou pour lesquels ces traitements ne sont pas adaptés (ex. : insuffisance rénale sévère) et pour une durée de traitement normalement limitée à trois mois,
- hypercalcémie d'origine maligne.

*spécialités concernées : Cadens®, Calcitonine Pharmy II®, Calcitonine Sandoz®, Calsyn®, Miacalcic®, Cibacalcine®.

C) La dronédarone (Multaq®) désormais contre-indiquée avec le dabigatran (Pradaxa®)

Il y a un peu plus d'un an, il avait été fait état d'une interaction avec un risque de saignement associé à un doublement des concentrations de cet anticoagulant oral maintenant utilisable dans la fibrillation auriculaire. Cette association avait de ce fait été déconseillée. Elle sera maintenant contre-indiquée (communiqué de l'EMA du 20/09).

D) Pour la lévofloxacine (Tavanic®) de nouveaux effets indésirables et des restrictions d'utilisation

Les effets indésirables ajoutés aux RCP du Tavanic® sont :

- rupture tendineuse
- coma hypoglycémique
- hypertension intracrânienne bénigne
- tachycardie ventriculaire pouvant être à l'origine d'arrêt cardiaque
- cas fatals d'hépatotoxicité (*)

Les infections respiratoires concernées par la restriction des indications de la lévofloxacine sont les sinusites aiguës bactériennes, les exacerbations aiguës de bronchite chronique, les pneumonies communautaires et les infections de la peau et des tissus mous.

* Le risque hépatotoxique de la lévofloxacine a fait l'objet d'une publication très récente (CMAJ du 13 avril disponible en ligne) d'une évaluation épidémiologique sur une base de données de patients âgés de plus de 65 ans de l'Ontario (atteintes hépatiques associées à différents antibiotiques (moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine, céfuroxime et clarithromycine). Le risque d'atteinte hépatique aiguë est multiplié par 2 avec la moxifloxacine (Izilox®) et la lévofloxacine. Il n'est pas augmenté avec les autres antibiotiques évalués dans cette étude.

2- CORTICOÏDES INHALÉS ET CROISSANCE DES ENFANTS

Une étude publiée récemment dans le New England Journal of Medicine met en évidence que l'utilisation de glucocorticoïdes par inhalation dans le cadre de l'asthme de l'enfant peut aboutir à une réduction de taille définitive. Il s'agit du suivi d'une étude observationnelle (CAMP = Childhood Asthma Management Program). Dans cette étude, 1041 enfants âgés de 5 à 13 ans ont été randomisés pour recevoir soit du budésonide, soit du nédocromil, soit du placebo pendant 4 à 6 ans. La taille adulte a pu être comparée à celle de 943 des participants à cette étude (à l'âge de 25 ± 3 ans), il a été montré une taille plus basse de 1,2 cm chez les adultes qui avaient reçu pendant l'enfance le corticoïde par rapport au placebo et par rapport au comparateur (le nédocromil). Il a pu être montré que l'influence du budésonide n'était pas progressive mais se faisait surtout sur la vitesse de croissance en phase pré-pubertaire et une relation a été trouvée entre la dose du budésonide et la taille atteinte à l'âge adulte. La réduction de taille observée initialement s'est maintenue inchangée jusqu'à l'âge adulte.

Kelly HW et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. New England Journal of Medicine 2012 ; 367 : 904-12.

3- PUBLICATION DES RESULTATS DE L'ETUDE BORDELAISE SUR AUGMENTATION D'APPARITION D'UNE DEMENCE ET CONSOMMATION DE BENZODIAZEPINES

Il y a environ 1 an, des données préliminaires de cette étude avaient fait l'actualité, article dans Sciences et Avenir mais son responsable le Pr Bégaud indiquait que l'analyse des données n'était pas suffisamment avancée pour permettre des conclusions. Il existait cependant déjà des données en faveur d'un risque accru de développement d'une démence chez les patients ayant consommé des benzodiazépines.

En France, environ un tiers des personnes de plus de 65 ans consomme : des benzodiazépines de façon régulière, comme rappelé par la Haute autorité de santé (HAS) le 25 septembre dernier. Une part importante de ces patients consomme ces médicaments pendant plusieurs années alors qu'il est recommandé de ne pas dépasser quatre semaines de traitement pour l'indication hypnotique et douze pour l'indication anxiété.

La HAS rappelait que les benzodiazépines « induisent des chutes, des troubles de la mémoire et de l'attention, une dépendance ». Si les dégradations cognitives induites par les benzodiazépines à court terme sont bien documentées, les études évaluant leurs effets à long terme ont abouti à des résultats contradictoires l'une d'entre elles, publiée en 1998, mettant en évidence un effet protecteur des benzodiazépines. Des biais méthodologiques sont plus particulièrement discutés pour cette étude.

L'équipe du Pr Bégaud a analysé l'impact des benzodiazépines au sein de la cohorte PAQUID constituée entre 1987 et 1989 avec des personnes âgées de 65 ans et plus habitant en Dordogne et en Gironde et suivies pendant 20 ans une fois tous les deux ou trois ans.

Plusieurs analyses et une étude cas-témoin ont été réalisées à partir des données de suivi de cette cohorte.

Pour réduire le risque de biais dit protopathique (prescription de la benzodiazépine pour un symptôme qui pourrait secondairement s'avérer être un premier symptôme d'un syndrome démentiel) : aucun des participants n'avait été exposé aux benzodiazépines les trois premières années. Les patients du groupe exposé ont débuté une benzodiazépine entre la visite de la troisième année et celle de la cinquième année. Les contrôles n'en prenaient pas et n'en avaient pas pris lors de la visite de la cinquième année. Un total de 1.063 patients âgés en moyenne de 78 ans ont été inclus lors de la visite de la cinquième année.

Après quinze ans de suivi, 253 cas de démences sont apparus. La proportion de patients ayant développé une démence s'est élevée à 32 % chez ceux exposés aux benzodiazépines, contre 23 % des patients contrôles. L'exposition aux benzodiazépines est associée à une augmentation de 60 % du risque de démence après ajustement (les deux groupes n'étaient pas équivalents, notamment en termes de symptômes dépressifs, de traitements antihypertenseurs et de statines).

Les auteurs ont également procédé à une autre étude de type étude de cohorte. Chaque cohorte était constituée de nouveaux utilisateurs de benzodiazépines identifiés au cours des visites réalisées les années 8, 10, 13 et 15.

Cela a permis d'évaluer 116 nouveaux utilisateurs. Même avec l'inclusion de ces patients plus récemment exposés, l'association restait significative : le risque de démence étant augmenté en moyenne de 40 %.

Une étude cas-contrôles menée sur cette cohorte a confirmé les résultats précédents. L'exposition aux benzodiazépines de 467 patients chez lesquels un diagnostic de démence avait été posé lors de la visite de la huitième année, a été comparée à celle de 1.810 contrôles (patients n'ayant pas développé de démence). Selon cette approche, la prise de benzodiazépines faisait progresser le risque d'être dément de 55 %.

Au total, l'exposition aux benzodiazépines augmente d'au moins 50 % le risque de démence. L'exposition aux benzodiazépines variait entre 3 et 5 ans chez les « nouveaux utilisateurs » de l'étude à plus de 10 ans pour ceux qui en prenaient lors de l'entrée dans l'étude.

L'une des grandes forces de cette étude est d'avoir respecté une période d'observation de cinq ans. Ceci permet d'éliminer l'hypothèse fréquemment avancée dans ce type d'étude, qui consiste à considérer que les benzodiazépines seraient prescrites pour traiter les premiers signes de la démence.

Un argument de plus (s'il en était besoin) pour ne plus utiliser les benzodiazépines au long cours.

Billioti de Gage S, Bégaud B et coll. Benzodiazepine use and risk of dementia : prospective population based study.

4- LA SUPPLEMENTATION CALCIQUE ASSOCIEE A UN EXCES D'INFARCTUS DU MYOCARDE ?

Une majoration (modeste) du risque cardiovasculaire, en particulier d'infarctus du myocarde est suggérée par des résultats d'une ré-analyse des résultats de l'étude de la WHI (Womens Health Initiative) tenant compte d'une supplémentation ou non en calcium avec ou sans vitamine D (1). Une étude publiée en 2008, une méta-analyse d'études contrôlées menée à la suite d'une étude néo-zélandaise, la Auckland Calcium Study (2) qui avait mis en évidence une augmentation des événements cardiovasculaires chez des femmes supplémentées en calcium sans vitamine D, retrouvait une augmentation d'environ 30 % du risque d'infarctus à 4 ans (3). Ces résultats ont fait l'objet de controverses et avait fait poser la question de l'influence d'une supplémentation calcique cette fois associée à un apport de vitamine D.

La ré-analyse des données de l'étude WHI a porté sur les 16 700 femmes (46 % du total de la cohorte WHI) ne prenant ni calcium ni vitamine D hors protocole lequel étudiait l'effet de 400 UI/j de vit D et d'un gramme de Ca/j administrés pendant 7 ans. Le signal est significatif : le risque relatif (RR) d'événements cardiovasculaires dans le bras calcium/vitamine D oscille entre 1,13 et 1,22 suivant le type d'événement (RR = 1,22 pour les IDM ; p = 0,05 et RR = 1,16 pour les IDM et revascularisations ; p = 0,04).

A la suite de cette ré-analyse de la WHI, les auteurs ont repris leur première méta-analyse pour y ajouter les essais de supplémentation vitamino-calcique. Cette seconde méta-analyse porte au total sur huit essais contrôlés de supplémentation calcique avec ou sans vitamine D, à quoi s'ajoute le sous-groupe des femmes non supplémentées hors protocole de la WHI. On note d'ailleurs que ce sous-groupe pèse lourd dans cette seconde méta-analyse, puisque sur un effectif total de 30 000 femmes, plus de la moitié (16 700) proviennent de la WHI.

La méta-analyse des 3 essais calcium/vitamine D vs placebo portant sur 20 000 femmes, met en évidence une augmentation du risque d'événements : IDM : RR = 1,21 ; p = 0,04 – AVC : RR = 1,20 ; p = 0,05 – IDM + AVC : RR = 1,16 ; p = 0,02).

La méta-analyse des essais calcium sans vitamine D vs placebo retrouve aussi un surrisque. Sur les données d'études rassemblant 28 000 femmes, le RR d'IDM étant de 1,24 (p= 0,004). Le RR d'AVC est de 1,16, non significatif (p = 0,06). Enfin, le RR d'infarctus ou d'AVC est de 1,15 (p = 0,009) avec un RR de décès non significatif (RR = 1,04, 0,95 – 1,13). Ces résultats doivent être considérés avec prudence, l'analyse d'un sous-groupe de l'étude WHI ayant été réalisée post-hoc, expliquent les éditorialistes, « la randomisation initiale des femmes incluses dans la WHI ne tenait pas compte de leurs apports hors protocole en calcium/vitamine D ». Or, rien ne dit qu'au sein du sous-groupe retenu par Bolland [16 700 femmes ne se traitant pas hors protocole] pour la ré-analyse post-hoc de la WHI, les facteurs confondants aient été bien équilibrés dans les deux bras supplémentation calcium/vitamine D et placebo.

Et les éditorialistes de souligner qu'un tel déséquilibre entre bras calcium/vitamine D et bras placebo au sein du sous-groupe ne se traitant pas hors protocole, pourrait expliquer un autre résultat, plutôt surprenant.

Ainsi, chez les femmes qui ne s'auto-supplémentent pas, on observe un excès de 16 % d'IDM dans le bras calcium/vitamine D, par rapport aux patientes sous placebo (écart de mortalité = NS). En revanche, chez les femmes qui s'auto-supplémentent hors protocole, on observe un excès de mortalité de 16 % dans le bras placebo cette fois par rapport au bras calcium/vitamine D...

De plus, il existe des données rassurantes par exemple sur l'usage de la supplémentation vitamino-calcique associée au traitement par les bisphosphonates dans l'ostéoporose, tant en terme de sécurité cardiovasculaire que d'amélioration de la survie. En effet, une cohorte rétrospective finlandaise de plus de 23 000 patientes traitées après une fracture de hanche par calcium/vitamine D ou vitamine D associés à divers médicaments anti-ostéoporose publiée met en évidence une réduction de 28 % des décès chez les hommes et de 38 % chez les femmes.

La notion d'un effet défavorable de la supplémentation calcique sur le pronostic cardiovasculaire reste donc très discutée. Ceci n'est pas le cas pour la densité minérale osseuse et le risque de fracture qui, lui ne souffre d'aucune discussion.

1- Bolland MJ, Grey A, Avenell A et al. Calcium supplements with or without vitamine D and risk of cardiovascular events : reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. BMJ 2011 ; 342 : d2040.

2- Bolland MJ, PA Barber, RN Doughty et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation : randomised controlled trial. BMJ 2008 ; 336 : 262-6.

3- Bolland MJ, Averell A, Baron A et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events : meta analysis. BMJ 2010 ; 314 : c3691.

4- Nurmi-Lüthje I, Sund R, Juntunen M, Lüthje P. Post-hip fracture use of prescribed calcium plus vitamin D or vitamin D supplements and anti-osteoporotic drugs are associated with lower mortality. A nationwide study in Finland. J Bone Miner Res. 2011.

5- LES GLIPTINES (INHIBITEURS DE DPP-4) : AUGMENTATION DU RISQUE D'ANGIO-OEDEMES SOUS INHIBITEURS DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE ?

Nous avons envisagé dans le dernier Vigipharm les angio-oedèmes sous IEC et ARA-2. Les inhibiteurs de la DPP-4 correspondent à de nouveaux antidiabétiques oraux maintenant largement utilisés. Ces médicaments agissent en inhibant la dégradation (via une enzyme qui est la DPP-4 ou dipeptidylpeptidase 4) d'une hormone (la GLP-1 qui est une « incrétine ») qui potentialise la réponse insulino-sécrétoire du pancréas lors de sa stimulation physiologique pour limiter l'élévation de la glycémie après le repos. L'action de la DPP-4 ne se limite pas à la GLP-1 mais concerne également la dégradation enzymatique des kinines comme de la substance P médiateurs directement impliqués dans le déclenchement des angio-oedèmes.

Après la mise sur le marché de ces médicaments dont sitagliptine (Januvia®, Janumet®, Xelevia®, Xenetia®), vildagliptine (Eucréas®, Galvus®) des cas d'angio-oedèmes ont été enregistrés le plus souvent dans les 3 premiers mois parfois très précocement y compris après une première administration.

Par ailleurs, l'association dont on peut s'attendre à ce qu'elle soit fréquente chez les diabétiques, d'un IEC et d'un inhibiteur de la DPP-4 est associée à un risque supplémentaire d'angio-oedème, la fréquence de l'effet indésirable étant multiplié par 4,6 dans une analyse des essais randomisés comparant la vildagliptine à une autre classe d'antidiabétiques oraux chez près de 14000 diabétiques de type 2. Dans ce travail, 27 cas d'angio-oedème ont été identifiés (cas certains), dont 19 chez des sujets exposés à la vildagliptine. Parmi ces derniers, 14 prenaient aussi un IEC.

Le surrisque de l'association gliptine-ARA2 apparaît moins évident même si des cas ont été rapportés (2).

1- Nancy J. Brown et Coll. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. Hypertension 2009;54:516-23.

2- Skalli S, Angio-oedema induced by dual dipeptidyl peptidase inhibitor and angiotensin II receptor blocker : a first case report. Diabet Med 2010;27:486-7

6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

<p>5-fluorouracile (®)</p> <p>Lupus cutané Dermatologie</p> <p>Rapporté chez un patient de 71 ans traité pour un cancer du colon. Eruption photosensible survenue une semaine après la seconde cure avec fluorouracile. A l'examen, plaques érythémateuses en forme d'anneaux au niveau de la face, des membres supérieurs et du thorax, kératinocytes apoptotiques et hyperkératose à l'histologie ainsi qu'un infiltrat lymphocytaire superficiel et intradermique. Mise en évidence d'anticorps antinucléaires et d'anticorps anti-Ro. Traitement favorable avec l'hydrochloroquine et une corticothérapie. Reprise ultérieure de fluorouracile avec réapparition du même type d'éruption qui s'est aggravée lors de la répétition des cures.</p> <p>Br J Dermatol 167 : 26 abst P 11 2012 Subacute cutaneous lupus erythematosus induced by 5-fluorouracile. Hizgens E et al.</p>
<p>AMLODIPINE (Amlor®...)</p> <p>Pemphigoïde bulleuse Dermatologie</p> <p>Décrite chez une femme de 80 ans traitée pour une hypertension artérielle et chez qui au bout de 2 semaines de traitement, sont apparues des réactions d'érythème avec bulles au niveau des extrémités et du tronc. Sur le plan histologique, phlyctènes sous épidermiques contenant des éosinophiles avec dépôts linéaires d'IgG et de C3. Traitement par corticoïdes inefficace. Amélioration clinique seulement à l'arrêt de l'amlodipine.</p> <p>J Dermatol 30 (suppl 1) : 132 2012 Amlodipine-associated pemphigoid with erythema multiforme-like clinical features. Kim MN et coll.</p>
<p>AMLODIPINE (Amlor®,...)</p> <p>Dermatose bulleuse à dépôts linéaires d'IgA Dermatologie</p> <p>Rapportée (1ère publication dans tel effet indésirable) chez une femme de 58 ans traitée pour hypertension artérielle. 7 jours après la mise en route du traitement, apparition d'une éruption prurigineuse d'extension rapide faite de papules érythémateuses ensuite coalescentes en plaque pour former des plaques avec des vésicules bordant ces plaques. Aspect histologique évocateur d'une dermatose bulleuse à dépôts linéaires d'IgA. A l'arrêt de l'amlodipine et sous dermocorticoïdes, anti-histaminiques et émollients, évolution favorable.</p> <p>Clin Exp Dermatol 37 : 649-51 2012 Amlodipine-induced linear IgA disease. Low L et coll.</p>
<p>AZATHIOPRINE (Imurel®)</p> <p>Ictère cholestatique Hépatogastroentérologie</p> <p>Chez un homme de 61 ans traité pour une dermatite spongiotique. 16 jours après le début du traitement, ictère, mise en évidence d'une forme cholestatique d'atteinte hépatique. A la biopsie : cholestase intra-hépatocyttaire et canaliculaire. A l'arrêt de l'azathioprine, évolution favorable.</p> <p>Dig Dis Sci 57 : 1717-8 2012 Azathioprine-induced liver injury : a case report. Shoudhary et coll.</p>
<p>AZATHIOPRINE (Imurel®)</p> <p>Pneumopathie interstitielle Pneumologie</p> <p>Patient de 72 ans suivi pour polyarthrite rhumatoïde et pneumopathie interstitielle. Six jours après instauration d'un traitement par azathioprine, dyspnée et fièvre. Opacités en verre dépoli au scanner thoracique. Evolution favorable à l'arrêt tant sur le plan clinique que de l'imagerie. Lors de la reprise ultérieure du traitement par azathioprine, réapparition de la symptomatologie clinique et radiologique.</p> <p>J Rheumatol 39 : 1104-5 2012 Pulmonary toxicity after initiation of azathioprine for treatment of interstitial arthritis. Ishida et coll.</p>
<p>BEVACIZUMAB (Avastin®)</p> <p>Thrombopénie Hématologie</p> <p>Chez un patient âgé de 73 ans traité pour un cancer du colon métastatique invasif par FOLFOX plus Avastin 2,5 mg/kg/semaine. Epistaxis et purpura dans les 2 heures qui suivent la fin de la perfusion d'Avastin et d'Oxaliplatine. Suspicion d'une thrombopénie à l'oxaliplatine qui n'est reprise pour les cures suivantes. 15 minutes après une nouvelle perfusion d'Avastin seul, fièvre, épistaxis et purpura des membres inférieurs. Les plaquettes sont à 3000/mm³. Mise en évidence d'une thrombopénie immune.</p> <p>Am J Med 125 : 828-30 2012 A rare hematological adverse event induced by bevacizumab. Dior M et coll.</p>
<p>CARBAMAZEPINE (Tégréto®)</p> <p>Phocomélie Malformation congénitale</p> <p>Après exposition in utero chez le nouveau-né d'une mère traitée pendant toute la durée de la grossesse par carbamazépine 800 mg/j pour le traitement de son épilepsie.</p> <p>J Obst Gynecol 32 : 488-9 2012 Carbamazepine use in pregnancy and coincidental thalidomide-like phocomelia in a newborn. Dursann et coll.</p>
<p>CLOBETASOL (Dermoval® gel)</p> <p>Insuffisance surrénalienne Néphrologie</p> <p>Observation très particulière d'un homme de 59 ans traité pour un psoriasis du cuir chevelu et qui prenait en fait</p>

son gel destiné au cuir chevelu per os et ceci, semble-t-il depuis de nombreuses années. Hospitalisé une 1ère fois pour malaise, vertiges orthostatiques, faiblesse musculaire et fatigue. Il est alors mis en évidence une hypercalcémie. Le clobétasol est interrompu. Deux semaines plus tard, il est hospitalisé avec la même symptomatologie et est alors diagnostiqué une insuffisance surrénalienne. Après interrogatoire il est apparu que ce patient prenait de façon très particulière son gel de clobétasol per os (mélangé à du beurre dans un sandwich) ceci en plus de l'application locale.

BMJ Case Reports 22 juin 2012 Adrenal insufficiency secondary to inappropriate administration of topical exogenous steroids presenting with hypocalcemia. Bhatti et coll.

CLOZAPINE (Leponex®)

Colite pseudomembraneuse Hépato-gastro-entérologie

Décrite chez une femme de 33 ans traitée pour une schizophrénie paranoïaque. Notion d'une diarrhée, de vomissements, de douleurs abdominales depuis 1 semaine lorsqu'elle a été hospitalisée. Elle était alors traitée depuis 7 mois par la clozapine pour une schizophrénie paranoïde. A l'examen, abdomen tendu, disparition des bruits intestinaux, colon distendu en imagerie par scanner. A la laparotomie, mise en évidence d'une colite avec des lésions focales allant de l'ulcération superficielle à la nécrose avec décollement de la muqueuse, suite compliquée de défaillance multi-viscérale et d'une hospitalisation très prolongée.

J Clin Psychopharmacol 32 : 564-6 2012 Clozapine-associated colitis. Case report and review of the literature. Linsley et coll.

CODEINE (Dafalgan®...)

Depression respiratoire Pneumologie

D'évolution fatale chez un enfant de 2 ans traité par codéine en post-opératoire après amygdalectomie (avec paracétamol). Au 2ème jour, gêne respiratoire et fièvre. Le lendemain matin arrêt respiratoire et décès. Mise en évidence de concentrations élevées de morphine. Génotype CYP2D6 montrant une duplication fonctionnelle de cet allèle, suggérant un phénotype métabolique ultrarapide.

N Engl J Med 361 : 827-8 2012 Codeine, ultrarapid metabolism phenotype and postoperative death. Ciszkowski et coll.

CODEINE (Dafalgan codéiné®...)

Apnée Pneumologie

Trois observations chez des enfants (2 de 4 et 5 ans avec évolution fatale et un arrêt respiratoire qui a pu être récupéré après réanimation chez un enfant de 3 ans) après amygdalectomie. Mise en évidence d'un génotype métaboliseur extensif (accélérant la transformation de codéine en morphine).

Pediatrics 129 : e343-6 2012 More codeine fatalities after tonsillectomy in North American Children. Kelly LE et coll.

COTRIMOXAZOLE (Bactrim®...)

Interaction

Rapportée chez 2 femmes et 1 homme qui ont développé des hémorragies avec élévation d'INR lorsque cet antibiotique a été ajouté à un traitement incluant un anticoagulant oral (AVK). INR comprise entre 7,5 et 15. Dans 1 cas, hémorragie digestive massive. Rôle vraisemblable d'une défixation par le sulfamide présent dans le Bactrim® ainsi que d'un rôle de l'antibiothérapie sous la flore digestive.

Circulation 125 : 2444-7 2012 Reversal of warfarin. Case-based practice recommendations. Garcia et coll.

DAPTOMYCINE (Cubicin®)

Pneumopathie à éosinophiles Pneumologie

Décrite chez un patient âgé de 73 ans traité pour une infection ostéo-articulaire. Après 4 semaines de traitement, hypoxie, fièvre et toux. Mise en évidence d'images en verre dépoli au scanner thoracique. On retrouve dans le lavage broncho-alvéolaire une majorité d'éosinophiles. Evolution rapidement favorable à l'arrêt (et avec une corticothérapie).

Am J Resp Crit Care Med 185, abst A4620, 18-23. 2012 A 73-year-old man with acute eosinophilic pneumonia owing to daptomycin. Tolle LB et al.

DICLOFENAC GEL (Flector®, Niflugel®)

Pemphigoïde bulleuse Dermatologie

Chez un homme de 63 ans traité par diclofénac gel pour kératose actinique avec application de quantité "généreuse" du gel. Installation au bout d'une semaine d'un prurit généralisé avec phytènes associé à une hyperéosinophilie à l'histologie : décollement sous épidermique riche en éosinophile avec dépôt linéaire d'IgG et de C3 au niveau de la jonction dermo-épidermique. Evolution rapidement favorable à l'arrêt.

Clin Exp Dermatol 37 : 436-7 2012 Bullous pemphigoid associated with topical diclofenac. Cho Sy et coll.

FLUINDIONE (Préviscan®)

Syndrome d'hypersensibilité

DRESS syndrome décrit chez une femme de 73 ans traitée par fluindione et qui a développé un rash érythémateux avec purpura, hyperleucocytose, hyperéosinophilie, atteinte hépatique, insuffisance rénale aiguë et insuffisance cardiaque au bout de 2 mois de traitement. Mise en évidence comme facteur favorisant de

l'existence d'une infection à herpès virus 6. Remplacement de la fluindione par la warfarine : évolution favorable des lésions initialement avec une corticothérapie.

Int J Clin Pharm 34 : 242-3 2012 Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms induced by fluindione. Attichou M et coll.

LEVOFLOXACINE (Tavanic®)

Délire Neuro Psychiatrie

Décrit (avec administration parentérale) chez un patient de 55 ans hospitalisé pour pneumopathie et insuffisance rénale aiguë. Amélioration initiale de l'état clinique puis au 6ème jour, désorientation, irritabilité puis apparition d'hallucinations et de manifestations psychotiques. Amélioration rapide après l'arrêt du traitement. Disparition totale des manifestations délirantes dans les 48 heures de l'arrêt.

Renal Failure 34 : 634-6 2012 Levofloxacin-induced delirium. Is it a dangerous drug in patients with renal dysfunction. Kocygil et coll.

LINEZOLIDE (Zyvoxid®)

Syndrome sérotoninergique

Rapportée chez une femme de 82 ans traitée par linézolide et qui recevait par ailleurs du tramadol. Dans le cas présent, tableau tout à fait caractéristique avec confusion, agitation, hypersudation, perte de coordination, fièvre, hypertension, tachycardie. Cas amenant à rappeler que le linézolide a des effets IMAO et contre-indique l'association à des substances ayant une activité sérotoninergique comme les IRS mais comme également le tramadol qui a une telle propriété pharmacologique.

J Energ Nurs 38 : 76-8 2012 Serotonin syndrome. Muscle rigidity and confusion in the older adult. Somes et coll.

LIRAGLUTIDE (Victoza®)

Insuffisance rénale aiguë Néphrologie

Chez une femme de 53 ans qui a d'abord développé des épisodes de vomissements et de diarrhée un mois après mise en route de ce traitement. Mise en évidence d'une dégradation marquée de la fonction rénale. Arrêt du traitement et remplissage vasculaire sans amélioration significative de la fonction rénale. Biopsie rénale : nécrose tubulaire associée à une néphrite interstitielle. Evolution favorable à distance.

Pharmacotherapy 32 : e7-11 2012 Liraglutide-induced acute kidney injury. Kunkey et coll.

LITHIUM (Téralithe®...)

Hyperparathyroïdie Endocrinologie

Quinze observations retrouvées rétrospectivement touchant 11 femmes et 4 hommes âgés de 42 à 75 ans qui ont présenté des manifestations soit de douleurs osseuses, de lithiase rénale, d'hypertension artérielle, ostéoporose/ostéopénie révélatrice d'une hyperparathyroïdie. La durée du traitement s'étalait entre 96 et 420 mois. Description dans cette série de l'hyperparathyroïdie sous lithium qui est un effet indésirable bien reconnu lié au fait que le lithium altère la sécrétion de parahormone en agissant sur le calcium sensing récepteur.

World J Surg 35 : 2432-9 2012 Lithium-associated hyperparathyroidism : surgical strategies in the era of minimally invasive parathyroidectomy. Skandarajch et coll.

LOPERAMIDE (Imodium®...)

Interaction médicamenteuse

Rapportée dans une observation où il est suggéré une interaction entre lopéramide et le dabigatran (Pravaxa®). A propos d'un cas clinique survenu chez un patient de 85 ans dont le traitement par antivitamines K avait été remplacé par le dabigatran. Deux jours après la mise en route d'un traitement par lopéramide en raison d'une diarrhée, survenue d'une hématurie macroscopique sans anomalie retrouvée à la cystoscopie. Il est suggéré que le lopéramide dont on sait maintenant qu'il peut interagir avec la glycoprotéine P peut de ce fait réduire l'élimination du dabigatran. A rapprocher d'autres interactions comme avec l'amiodarone ou la dronadérone ainsi qu'avec le vérapamil, la quinidine...

J Kardiol 19 : 193 2012 Spontaneous gross hematuria during dabigatran therapy for secondary stroke prevention. Stollberger et coll.

METHADONE (®)

Syndrome de sevrage néonatal

Chez le nouveau-né d'une mère traitée par méthadone pendant sa grossesse, agitation, initialement calmée par un traitement barbiturique puis s'aggravant avec apparition de convulsions, de difficultés respiratoires avec hyperthermie, tachycardie puis arrêt cardiaque et évolution fatale.

Rom J Legal Med 20 : 101-8 2012 Substitutive therapy of infants for addiction and withdrawal. Kernbach et coll.

TERBINAFINE (Lamisil®)

Troubles auditifs ORL

Première publication à propos d'une série de 6 cas signalés à la pharmacovigilance néerlandaise. Patients de 31-82 ans qui ont présenté une diminution de l'acuité auditive après instauration d'un tel traitement (délai de survenue 2 j à 6 mois). Cas rapprochés des données de la base OMS rassemblant 16 cas d'hypoacousie et 12 décrits comme étant des surdités. Une analyse cas-non cas (troubles de l'audition versus autres effets indésirables) suggère une relation entre des troubles auditifs et la survenue de troubles auditifs. Mécanisme non

évident : toxicité cochléaire via l'enzyme squalène-époxydase, enzyme cible du médicament au niveau de la membrane fongique ?

Drug Saf 35 : 685-91 2012 Hearing impairment associated with oral terbinafine use : a case series and case/non case analysis in the Netherland Pharmacovigilance Centre Lareb and Vigibase. Scholl et coll.

VORICONAZOLE (Vfend®)

Troubles neurologiques centraux Neurologie

Dans le cadre d'une étude de suivi prospectif de 93 transplantés pulmonaires. Dans 7 cas, manifestations de toxicité sous voriconazole i.v. qui, 3 fois, correspondaient à des effets neurologiques centraux (patients de 53, 67 et 68 ans). Ces patients étaient par ailleurs traités par tacrolimus. Pas d'amélioration à l'arrêt de ce dernier. Par contre, disparition des troubles neurologiques après arrêt du voriconazole. Dans les 4 autres cas, il s'agissait d'effets indésirables digestifs chez les patients, les doses de voriconazole ont été ensuite réduites.

Antimicrob Agents and Chemother 56 : 2371-77. 2012 Prospective, observational study of voriconazole therapeutic drug monitoring among lung transplant recipients receiving prophylaxis : Factors impacting levels of and associations between serum troughs, efficacy, and toxicity. Mitsani D et al.

VIGIPHARM - AMIENS

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

ET DE RENSEIGNEMENT SUR LE MEDICAMENT DE PICARDIE

SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A) Renforcement des mises en garde vis-à-vis du risque d'hépatite associée à la prise d'agomélatine (Valdoxan®)	2
B) Arrêt de commercialisation d'Aldalix® qui sera définitif le 1 ^{er} février 2013 (voir détails dans ce numéro)	2
C) Règles d'utilisation des collyres mydriatiques en pédiatrie	2
D) Rappel des restrictions d'indications des spécialités à base de trimétazidine (Vastarel® et génériques) – Point d'information de l'ANSM du 08 novembre 2012	3
E) L'EMA (Agence Européenne du Médicament) communique à nouveau sur le risque cardiovasculaire des AINS et en particulier du diclofénac (Voltarène®...)	3
F) L'EMA va revoir les données de sécurité concernant les médicaments à base de codéine	3
2- CLOPIDOGREL (Plavix®) ET INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS. OÙ EN EST-ON DU RISQUE DE LEUR ASSOCIATION ?	4
3- PLUS DE MORT SUBITE AU COURS D'UN SYNDROME CORONAIRE AIGU EN CAS DE PRISE DE NEUROLEPTIQUES ET D'ANTIDÉPRESSEURS ?	4
4- MOINS D'ANTIBIOTIQUES A LARGE SPECTRE CHEZ L'ENFANT = MOINS DE RISQUE DE DÉVELOPPER UN SYNDROME DU COLON IRRITABLE ?	5
5- VOS NOTIFICATIONS A L'ORIGINE DE L'ARRÊT DE COMMERCIALISATION DE L'ALDALIX®	5
6- QU'EST-CE QUI S'EST DIT LORS DE LA 10^{ème} JOURNÉE RÉGIONALE DE PHARMACOVIGILANCE ?	6
7- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	11

La brochure VIGIPHARM est rédigée et diffusée par le CRPV et le CHU sans aide de l'industrie pharmaceutique.

Rappel : « Tout professionnel de santé ayant constaté un effet indésirable grave (soit entraînant ou prolongeant une hospitalisation, soit entraînant une incapacité ou des séquelles, soit mettant en jeu la vie du patient ou entraînant le décès) et/ou « inattendu » (non répertorié dans les mentions légales) doit en faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance » (décret du 13 mars 1995).

Impression : CHU-AMIENS



Nous attirons votre attention sur nos coordonnées qui ont changé (cf bas de page). D'avance, nous vous remercions d'en prendre bonne note.



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 ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A) Renforcement des mises en garde vis-à-vis du risque d'hépatite associée à la prise d'agomélatine (Valdoxan®)

Des atteintes hépatiques peuvent survenir avec le Valdoxan® (agomélatine, médicament indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs, c'est-à-dire caractérisés chez l'adulte).

Le risque d'élévation des transaminases chez les patients traités par Valdoxan® est connu depuis son autorisation de mise sur le marché en février 2009. Des **atteintes hépatiques parfois avec insuffisance hépato-cellulaire** et élévations des enzymes hépatiques pouvant dépasser 10 N et des ictères ont été rapportés avec ce traitement, le plus souvent **au cours des premiers mois** de traitement. Les lésions hépatiques sont principalement à type de **cytolyse**. Après l'arrêt du traitement, les transaminases sériques reviennent généralement rapidement à des valeurs normales.

Dans les études cliniques, les élévations des transaminases (> 3 N) ont été observées plus particulièrement chez des patients traités à la posologie de **50 mg d'agomélatine** (2,5 % versus 1,4 % à la posologie 25 mg). Dans la pratique quotidienne, certains patients ont présenté des réactions hépatiques dans les suites d'une augmentation de la posologie.

Après réévaluation de ce risque, il est rappelé aux prescripteurs que des contrôles de la fonction hépatique doivent être réalisés chez tous les patients traités par Valdoxan :

- à l'instauration du traitement,
- puis périodiquement après trois semaines, six semaines, douze et vingt-quatre semaines et par la suite,
- en cas d'augmentation de la posologie d'agomélatine, avec la même fréquence de contrôle qu'à l'instauration du traitement,
- chaque fois que cela s'avère cliniquement nécessaire.

En cas d'augmentation des transaminases hépatiques, le dosage sérique devra être répété dans les 48 heures.

Le traitement doit être immédiatement arrêté en cas d'augmentation des transaminases sériques à plus de 3 N ou en cas de : urines foncées, selles décolorées, ictère, douleur abdominale, asthénie inexpliquée. Les patients doivent être informés de ces symptômes d'alerte.

B) Arrêt de commercialisation d'Aldalix® qui sera définitif le 1^{er} février 2013 (voir détails dans ce numéro)

*« En raison du **mésusage** important lié à un **non respect des indications** (prescription hors AMM dans l'hypertension artérielle) et du **risque d'hyperkaliémie sévère** associé à ce mésusage, le rapport bénéfice/risque de cette association est désormais considéré comme défavorable ».*

Un délai de 3 mois a été prévu entre cette information et l'arrêt de commercialisation effectif pour permettre de réévaluer les besoins d'un traitement pour l'insuffisance cardiaque et de proposer une alternative thérapeutique adaptée aux patients.

L'arrêt de commercialisation d'Aldalix® sera donc **effectif à compter du 1^{er} février 2013** en ville et à l'hôpital. En conséquence, nous vous recommandons :

- il est demandé de ne plus initier de nouvelle prescription ou renouvellement Aldalix®
- de contacter et d'informer les patients traités par Aldalix® afin d'organiser le remplacement du traitement par une alternative thérapeutique adaptée
- d'informer les patients de ne pas arrêter leur traitement avant la mise en place d'une nouvelle alternative thérapeutique

C) Règles d'utilisation des collyres mydriatiques en pédiatrie

L'ANSM les rappelle en raison des **risques possibles chez les enfants** qui risquent plus particulièrement de développer des effets systémiques après l'instillation d'un collyre. Par ailleurs, ceux-ci sont plus sensibles aux **effets centraux de l'atropine** et de ses dérivés que les adultes. Il existe donc un risque de toxicité systémique des collyres mydriatiques chez l'enfant.

Des cas graves d'effets indésirables, parfois mortels, ont été en effet, rapportés chez des enfants ayant reçu de tels collyres souvent dans le cadre d'une association. Chez le prématuré et le nouveau-né, ont été plus particulièrement rapportés des **effets indésirables digestifs** (distension abdominale, iléus, occlusion) et **hémodynamiques**.

Chez tous les enfants, **il ne faut pas dépasser les posologies maximales** recommandées dans un intervalle de temps donné (respecter l'espacement recommandé entre les instillations). Il est aussi préconisé d'**appuyer sur l'angle interne de l'œil** pendant une minute pour occlure les points lacrymaux et d'essuyer sur la joue de l'enfant la partie du collyre administré qui s'y est écoulé afin d'éviter tout risque d'ingestion, de limiter les effets systémiques, et, chez le prématuré, de prévenir le risque de passage au travers de la peau.

Deux types de collyres sont utilisés pour obtenir une dilatation pupillaire ou une cycloplégie, les agents anticholinergiques (antimuscariniques) et les alpha-mimétiques représentés par la phényléphrine. Les médicaments concernés sont Atropine collyre à 0,3 %, 0,5 % et 1 % pour l'atropine, Skiacol® collyre 0,5 % (Alcon) pour le cyclopentate (contre-indiqué avant 1 an); Mydriaticum® collyre à 0,5 % (Théa) pour le tropicamide ; Isopto-Homatropine® collyre (Alcon) à 1 % pour l'homatropine et Néosynéphrine collyres à 5 % et 10 % pour la phényléphrine.

Ces données ont conduit l'ANSM à **contre-indiquer la phényléphrine collyre 10 % chez l'enfant de moins de 12 ans**, à réserver l'atropine collyre à 1 % aux adultes et aux adolescents de plus de 12 ans et à **renforcer l'information** contenue dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) sur les mesures de sécurité d'administration des **collyres mydriatiques atropiniques** afin d'éviter le passage systémique, notamment chez le prématuré qui présente des risques accrus.

D) Rappel des restrictions d'indications des spécialités à base de trimétazidine (Vastarel® et génériques) – Point d'information de l'ANSM du 08 novembre 2012

- Les patients traités jusqu'à présent par la trimétazidine dans les indications ORL (acouphènes ou vertiges) et ophtalmologiques (troubles visuels) devront se faire arrêter ce traitement lors de leur prochaine consultation de routine.
- La trimétazidine ne doit pas être utilisée chez des patients atteints de maladie de Parkinson, de symptômes parkinsoniens, de tremblements, de syndromes des jambes sans repos, voire d'autres anomalies motrices reliées.
- La survenue de troubles du mouvement de ce type chez des patients traités par ces spécialités doit d'autre part conduire à l'arrêt définitif de la trimétazidine.
- La trimétazidine ne doit pas être utilisée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. La posologie doit être diminuée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée.

E) L'EMA (Agence Européenne du Médicament) communique à nouveau sur le risque cardiovasculaire des AINS et en particulier du diclofénac (Voltarène®...)

Au cours des années 2005-2006, une réévaluation des risques des AINS avait amené à conclure que le rapport bénéfice/risque global de ces médicaments demeure positif, mais **qu'un faible risque cardiovasculaire accru** ne peut être exclu.

Une nouvelle évaluation a été faite récemment avec des données provenant d'études épidémiologiques indépendantes dans le cadre d'un projet européen appelé SOS (Safety of Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs). Les résultats de ces nouvelles études ainsi que l'ensemble des données déjà accumulées, ont amené à confirmer le premier constat, tout en pointant du doigt le **diclofénac** qui présente un risque d'effet indésirable cardiovasculaire plus important que les autres AINS en particulier l'ibuprofène et le naproxène pour lesquels des données suffisantes ont été accumulées, **risque qui peut être rapproché de celui des coxibs**. Le nouveau comité en charge au niveau européen de l'évaluation des risques de pharmacovigilance (PRAC) se voit confier la tâche d'évaluer les données sur le diclofénac pour se prononcer sur la nécessité ou non de mettre à jour les recommandations concernant ce produit.

F) L'EMA va revoir les données de sécurité concernant les médicaments à base de codéine

L'utilisation de la codéine est importante dans la prise de la douleur et a augmenté depuis le retrait du dextropropoxyphène (Di-Antalvic®). La codéine est pour une part transformée en morphine

par le biais d'enzymes dépendant d'un cytochrome P450 pour lequel existe un polymorphisme génétique, le CYP2D6. Certains patients métaboliseurs CYP2D6 rapides ou ultrarapides (6,5 % de la population dite caucasienne) transforment davantage la codéine en morphine avec l'obtention de taux plus élevés que pour la population générale qui peuvent être à l'origine d'effets indésirables SNC ou respiratoires. Le signalement d'effets indésirables graves en particulier chez l'enfant en post-opératoire ont été rapportés. Une réévaluation de ces risques est lancée.

2- CLOPIDOGREL (Plavix®) ET INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS. OÙ EN EST-ON DU RISQUE DE LEUR ASSOCIATION ?

Nous avons déjà évoqué cette problématique dans Vigipharm (novembre 2010) problématique qui reste ouverte et dont un point a été fait fin 2010 dans la Presse Médicale (1). La première étude en faveur du risque de cette association avait rapporté des résultats en faveur de cette interaction en mesurant l'activité antiplaquettaire du clopidogrel (évaluée le test in vitro VASP). L'activité était trouvée réduite par la prise d'oméprazole. Le rationnel de cette interaction est **l'inhibition de la transformation du promédicament qu'est le clopidogrel en son métabolite actif** qui est responsable du blocage irréversible du récepteur P2Y12 des plaquettes responsables de l'action anti-plaquettaire. Les IPP agissent en bloquant le CYP2C19 impliqué dans la transformation du clopidogrel en son métabolite actif. Des données contradictoires ont ensuite été obtenues concernant les conséquences cliniques potentielles de cette interaction avec une différence possible entre oméprazole et autres IPP. Par ailleurs, le bénéfice des IPP en termes de prévention du risque digestif du clopidogrel surtout s'il doit être associé à l'aspirine.

Une nouvelle étude a été réalisée au Royaume-Uni, incluant 24 471 patients recevant à la fois clopidogrel et aspirine. La moitié d'entre eux recevaient aussi un IPP. Selon une évaluation classique, le risque d'infarctus du myocarde ou de toutes causes de mortalité cardiovasculaire mais aussi non cardiovasculaire est supérieur chez les patients associant un IPP à leur traitement de clopidogrel et aspirine (37 %, significatif). A noter que le risque était également augmenté en cas de prise d'IRS (paroxétine, fluoxétine et citalopram ainsi qu'à un moindre degré de ranitidine qui n'ont pas d'effet sur le CYP2C19. Mais curieusement, une association est retrouvée aussi avec les décès de causes non vasculaires, et avec la prise de traitements n'interagissant pas théoriquement avec le métabolisme du clopidogrel (dont notamment ranitidine ou citalopram), suggérant que la différence observée entre les utilisateurs d'IPP et les non-utilisateurs est liée à des différences entre les patients plutôt qu'à une réelle association causale.

Les auteurs ont alors entrepris une étude de séries dans le but de limiter les risques de biais. Ils ne retrouvent plus alors de lien entre la prise d'un IPP et la survenue d'infarctus du myocarde pendant la durée du traitement d'IPP (0,75 ; 0,55 à 1,01) ce qui confirme selon eux le rôle des facteurs confondants dans leur première analyse.

Il se peut donc que l'interaction constatée expérimentalement n'ait pas de traduction clinique significative, comme l'affirment les auteurs de ce travail.

Douglas IJ et coll. Clopidogrel and interaction with proton pump inhibitors : comparison between cohort and within person study design BMJ2012 : 345-e4388.

Bertagne JF. Inhibiteurs de la pompe à protons et clopidogrel : que faire en pratique ? Presse Med 2010 ; 39 : 1122-5.

3- PLUS DE MORT SUBITE AU COURS D'UN SYNDROME CORONAIRE AIGU EN CAS DE PRISE DE NEUROLEPTIQUES ET D'ANTIDÉPRESSEURS ?

Ce risque pourrait en tout cas pour les neuroleptiques, (antipsychotiques) être multiplié par 3 à 4 selon une étude finlandaise qui a comparé 1 814 patients décédés de mort subite après un événement coronaire aigu et 1 171 patients ayant survécu à un infarctus.

La proportion de patients qui prenaient un antipsychotique était de 9,7 % en cas de mort subite contre seulement 2,4 % parmi les survivants. Le risque est multiplié par 4,4 en cas de prise de ce type de médicament et reste multiplié par 3,4 dans une analyse prenant en compte différents facteurs de biais.

Pour les antidépresseurs, il y avait aussi une consommation plus élevée chez les patients ayant eu une mort subite : 8,6 % contre 5,5 % des contrôles. Le risque est multiplié par 1,6. En analyse multivariée, seuls les tricycliques étaient associés à un risque de mort subite. En revanche, les benzodiazépines n'étaient pas associées à une augmentation de risque de mort subite.

En cas d'associations neuroleptiques-antidépresseurs, le risque semble encore majorer surtout en cas d'association neuroleptiques de 1^{ère} génération de type phénothiazines-antidépresseurs (risque multiplié par 18). Cette association a été retrouvée pour 1,6 % des morts subites contre 0,1 % pour les patients contrôles. La **dose de neuroleptiques** pourrait également être un facteur de risque. La principale explication avancée pour expliquer ces résultats est le risque d'**augmenter du QT** sous neuroleptiques. Les neuroleptiques doivent voir leur prescription discutée au cas par cas chez les patients coronariens (comme chez les tous patients en particulier les patients âgés et l'association aux antidépresseurs évitée en cas de niveau de risque cardiovasculaire important. La prévention s'impose également lorsque l'on connaît les **risques métaboliques** associés à la prise de neuroleptiques.

Honkola et coll. Psychotropic medications and the risk of sudden cardiac death during an acute coronary event. Eur Heart J 2012 ; 33 : 745-51.

4- MOINS D'ANTIBIOTIQUES A LARGE SPECTRE CHEZ L'ENFANT = MOINS DE RISQUE DE DÉVELOPPER UN SYNDROME DU COLON IRRITABLE ?

C'est ce que suggère une vaste étude britannique portant sur l'analyse rétrospective d'une base de données concernant des enfants qui ont pu être suivis pendant au moins 2 ans entre 1994 et 2009 et chez qui ont pu être recherchées toutes les prescriptions d'antibiotiques actifs sur les germes anaérobies. Un million d'enfants ont été concernés (données correspondant à 6,6 millions de patients-années). La prise de tels antibiotiques est associée à une **augmentation de 84 % de risque relatif** (1,52 contre 0,83/10000 personnes.années) et de voir se développer un syndrome du colon irritable. Le risque est plus marqué **en cas d'exposition à ces antibiotiques avant 1 an** et diminue ensuite pour des expositions à l'âge de 5 ans puis encore autour de 15 ans. Le risque augmente avec le nombre de cures d'antibiotiques. Cette étude suggère d'après ses auteurs, l'intérêt de **réduire au maximum l'utilisation de ces antibiotiques** (étaient pris en compte dans cette étude **pénicilline, amoxicilline, clindamycine, métronidazole, carbapénèmes et vancomycine**) pour faire face au nombre croissant de colons irritables dans la population pédiatrique.

Kronman MP et coll. Antibiotic exposure and IBD development among children. A population-based cohort study. Pediatrics 2012 ; e794-803.

5- VOS NOTIFICATIONS A L'ORIGINE DE L'ARRÊT DE COMMERCIALISATION DE L'ALDALIX®

Ce 7 novembre, a été diffusée une information (lettre du 30/10 aux prescripteurs et aux pharmaciens voir 1^{ère} rubrique de ce Vigipharm) faisant état de **l'arrêt de commercialisation de la spécialité Aldalix®** (association de 50 mg de spironolactone et de 20 mg de furosemide indiquée à une posologie de 1 à 2 gélules/j dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive.

C'est à la suite de cas d'**hyperkaliémies sévères** que vous avez signalées avec cette spécialité qu'un signal a été transmis par le CRPV d'Amiens-Picardie, signal à l'origine d'une enquête et d'un suivi de ce risque. Ces cas ont été rapportés initialement par des hôpitaux de l'Aisne et de l'Oise puis par le CHU et d'autres hôpitaux de la Somme. A la suite de ce signal que nous avons transmis à l'Afssaps, une enquête a été mise en place confiée au CRPV d'Amiens-Picardie.

Aldalix® était une spécialité associant **50 mg de spironolactone et 20 mg de furosémide**, ayant une AMM depuis 1992 et commercialisée depuis 1993. **Sa seule indication était l'insuffisance cardiaque congestive** à la posologie de 1 à 2 comprimés par jour (soit **50 à 100 mg de spironolactone** en association à 20 à 40 mg de furosémide).

Une première évaluation en 2008 avait abouti à une **modification de l'information médicale** avec en particulier une mise en garde contre le risque d'hyperkaliémie à prendre en compte, particulièrement chez les personnes à risque (diabétiques, personnes âgées, insuffisants rénaux, associations de plusieurs diurétiques) ou lors d'événements intercurrents (déshydratation,

décompensation cardiaque, acidose métabolique, altération soudaine et importante de l'état général). Le RCP des autres spécialités à base de spironolactone avait été également modifié.

Cent observations d'hyperkaliémies ($K \geq 5,5$ mmol/L, dont 6 > 9 mmol/L) ont été colligées début 2012 (avec 2 arrêts cardio-respiratoires répertoriés car survenus en milieu hospitalier). Dans 92 % des cas, l'indication ne correspondait pas à celle de l'AMM (insuffisance cardiaque congestive) mais à l'**HTA** (par assimilation vraisemblable à d'autres associations d'un diurétique hypo et d'un diurétique hyperkaliémiant). Les patients étaient pour les $\frac{3}{4}$ d'un âge supérieur à 75 ans. Des facteurs favorisant l'hyperkaliémie étaient retrouvés dans beaucoup de ces observations : **diabète sucré**, **altération préalable de la fonction rénale**, et surtout différents médicaments majorant indiscutablement ce risque : AINS (17 fois dont 7 hyperkaliémies après introduction récente d'un AINS) inhibiteurs du système rénine-angiotensine (IEC, ARA 2)...

Ces hyperkaliémies correspondaient donc pour l'essentiel à un mésusage : indication thérapeutique non-conforme à l'AMM, l'HTA, avec par ailleurs une association d'une dose importante de spironolactone (50 mg) avec une dose faible de furosemide (20 mg) sans suivi systématisé du ionogramme. Par ailleurs, dans l'indication reconnue, l'insuffisance cardiaque congestive, la dose de spironolactone maintenant recommandée est beaucoup plus faible au moins en première intention (25 mg) alors que la posologie d'Aldalix® proposée dans le RCP est de 1 à 2/j (soit 50 à 100 mg). Par ailleurs, la dose de spironolactone doit être adaptée à l'évolution de la kaliémie.

Les résultats de cette enquête ont été évalués en 2011 par la Commission Nationale de Pharmacovigilance puis le 22 mars 2012 en Commission d'AMM (verbatim de cette présentation sur le site de l'ANSM de même que le compte-rendu de la Commission Nationale de Pharmacovigilance). Ces deux instances se sont prononcées (à l'unanimité moins une abstention pour la première et à l'unanimité pour la seconde) sur le caractère négatif du rapport bénéfice-risque de cette combinaison fixe. Ceci justifie l'arrêt programmé de la commercialisation d'Aldalix® annoncé pour l'ANSM début novembre qui prendra effet définitif le 1^{er} février 2013. La combinaison fixe « Aldalix » disparaît mais tant la spironolactone que le furosémide reste des médicaments majeurs en pathologies cardiovasculaires.

6- QU'EST-CE QUI S'EST DIT LORS DE LA 10^{ème} JOURNÉE RÉGIONALE DE PHARMACOVIGILANCE ?

La 10^{ème} journée régionale de pharmacovigilance s'est tenue le 18 octobre et a connu un succès tout à fait comparable à celui de l'année dernière à savoir une participation près de 250 médecins et pharmaciens.

Les thèmes abordés cette année reprenaient pour une part la thématique de l'année dernière à savoir la **prescription médicamenteuse chez les patients âgés** et la **prévention chez eux du risque iatrogène**.

Dans une première communication, le Professeur Pierre Jouanny a évoqué le cas des **MÉDICAMENTS AYANT DES EFFETS ANTICHOLINERGIQUES**. Ceux-ci correspondent à une part importante des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées (dont M.L Laroche avait présenté la problématique l'année dernière à ces mêmes journées). Parmi ces médicaments, il convient de citer les **antidépresseurs imipraminiques**, les **neuroleptiques phénothiaziniques** (Largactil®, Nozinan®...), les **hypnotiques** ayant des effets anticholinergiques comme **Noctran®**, **Théralène®**..., les **antihistaminiques H1** dont plus particulièrement l'**Atarax®**, les **antispasmodiques anticholinergiques** (par définition) de type **Ditropan®**, **Détrusitol®** et **Vésicare®**. De nombreux autres médicaments ont des propriétés anticholinergiques comme les **anti-nauséux**, les médicaments utilisés comme **anti-rhinites**, **anti-tussifs**, **anti-vertigineux**... Si l'on s'intéresse aux médicaments les plus fréquemment prescrits, on va retrouver parmi ceux-ci en 16^{ème} place le **Topléxil®**, en 43^{ème} place le **Fervex®**, en 44^{ème} l'**Atarax®**, en 49^{ème} le **Donormyl®** qui sont des médicaments dont les effets anticholinergiques sont importants. Pour rappel, ces médicaments ayant des propriétés anticholinergiques sont par ailleurs contre-indiqués dans l'hypertrophie bénigne de la prostate, le glaucome et de façon relative dans la bronchite chronique. Le risque majeur est souvent méconnu est le risque **d'atteinte des fonctions cognitives** par ces médicaments ayant des propriétés anticholinergiques. Une évaluation réalisée récemment dans le service de Gériatrie a apprécié le nombre de médicaments anticholinergiques et surtout la **charge anticholinergique** (basée sur un score qui, pour chaque médicament, fait état du niveau de cette charge). Les médicaments ayant la

charge la plus élevée dans cette étude étaient respectivement **l'amitriptyline (Laroxyl®), l'hydroxyzine (Atarax®), la paroxétine (Déroxat®) et l'oxybutynine (Ditropan® et autres spécialités)**. Des médicaments anticholinergiques sont retrouvés dans 50 % des cas lors de l'hospitalisation en Gériatrie puis ce chiffre s'élève encore lors de l'hospitalisation mais si l'on s'intéresse au score celui-ci reste relativement stable avec un choix de médicaments à activité anticholinergique plus faible. L'étude a montré également une **relation claire entre la charge anticholinergique et l'apparition d'un syndrome confusionnel**.

La présentation suivante (Pr Colette Dufour) à fait état de la nécessité évidente de **RÉDUIRE LE NOMBRE DES MÉDICAMENTS CHEZ LES PERSONNES AGÉES** en se posant la question de savoir s'il s'agit là d'un objectif pertinent et réaliste. Cette problématique est posée depuis longtemps pour de multiples raisons. Un nombre significatif de médicaments prescrits est à l'origine d'un risque accru **d'interactions** médicamenteuses, d'effets indésirables en particulier liés à une **plus grande sensibilité des patients âgés** à leurs effets et aux modifications pharmacocinétiques à l'origine de leur **accumulation**. Enfin, le risque de prescription de trop nombreux médicaments peut être à l'origine d'inobservance des traitements pour des médicaments réellement utiles.

Les médicaments dont la prescription s'avère excessive concernent plus particulièrement **les hypnotiques** comme cela a été rapporté récemment (cf mise au point dans ce numéro), les français prescrivant 3 à 5 fois plus de ces médicaments que leurs voisins européens. En pratique, **3,5 millions de patients sont traités en permanence de manière chronique par des benzodiazépines** (1/3 des plus de 65 ans et **40 % des plus de 85 ans**). Il s'agit là d'un enjeu de santé publique pour lequel des campagnes de sensibilisation tant du corps médical que du grand public se sont répétées au cours des dernières années sans améliorer très sensiblement la situation. Des prescriptions sont également trop importantes avec un risque iatrogène non justifié pour les **anti-inflammatoires non stéroïdiens**, pour les **inhibiteurs de la pompe à protons**, pour les **neuroleptiques** en général. A l'opposé certains médicaments insuffisamment utilisés sont représentés par la vitaminothérapie D, les antidépresseurs (dépression non reconnue en tant que telle), certains traitements cardiovasculaires comme les IEC, les bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque ou les anticoagulants chez les patients présentant une fibrillation auriculaire.

A l'occasion de cas cliniques, il apparaît clairement qu'une réduction du nombre de médicaments prescrits est souvent souhaitable et possible. Des échanges ont eu lieu sur la possibilité souvent bien réelle d'alléger les ordonnances des patients âgés.

A ensuite été présentée par le Professeur Marcel Peltier la question que posent les **NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX** dont les **promesses** sont **évidentes** mais dont les **risques doivent être connus, pris en compte et posent quelques interrogations**.

Les anti-vitamines K sont disponibles depuis une cinquantaine d'années et sont largement utilisés (par près d'un million de patients). Ils représentent la première cause d'effet indésirable grave en particulier après 65 ans. Le maniement de ces antivitamines K est difficile du fait de la **grande variabilité intra et inter-individuelle** de la relation dose réponse des anti-vitamines K et de l'existence d'un **index thérapeutique étroit** avec un paramètre qu'il importe de mesurer régulièrement, **l'INR**. Les promesses des nouveaux anti-coagulants sont à priori leur plus grande sécurité et leur plus grande facilité de maniement avec a priori moins d'interactions médicamenteuses, peu ou pas d'interaction alimentaire, une pharmacocinétique relativement stable d'un patient à l'autre, une efficacité rapide et une élimination rapide, et enfin l'absence de tout contrôle biologique. Néanmoins la prudence s'impose du fait que les patients doivent recevoir comme pour les anti-vitamines K une **information claire sur les modalités pratiques du traitement**, l'explication que tout oubli de doses affecte l'efficacité du produit, la nécessité de reconnaître les **premiers signes hémorragiques** en particulier **après 75 ans** en cas **d'insuffisance rénale** et pour les patients de **petits poids** (inférieur à 50 kg), en cas **d'association avec des médicaments à risque** ou de **pathologies associées**. Le niveau d'anti-coagulation peut être évalué selon des modalités non encore parfaitement définies mais il n'existe actuellement **pas de test biologique de routine qui soit validé à ce jour**. Enfin se pose un problème majeur qui est celui de la prise en charge de patients en cas de chirurgie urgente ou de syndrome hémorragique du fait de **l'absence d'antidote**.

Le Docteur Nadine Petitpain a fait un point très complet sur un sujet d'actualité dans le domaine de la pharmacovigilance. Il s'agit des **ACCIDENTS ANAPHYLACTIQUES LIÉS AUX CURARES DANS LE CONTEXTE DE L'ANESTHÉSIE GÉNÉRALE**. Il s'agit de loin de la 1^{ère} cause d'accidents

anaphylactiques paranesthésiques (60 % selon des données portant sur la période de 1997 – 2004). Depuis 3 à 4 ans, les cas rapportés en pharmacovigilance **augmentent de façon significative** (avec quelques séries de cas consécutifs). La **sévérité** de ces accidents anaphylactiques apparaît également augmenter (4 % des cas notifiés sont d'évolution fatale). Le nombre de notifications est variable d'un Centre Régional de Pharmacovigilance à l'autre (le CRPV d'Amiens fait partie des CRPV ayant reçu le plus grand nombre de notifications). **Deux curares** sont responsables du plus grand nombre d'accidents. Il s'agit d'abord (et surtout) du **suxaméthanium (Célocurine®)**. Vient ensuite le **rocuronium (Esméron®)** dont la responsabilité dans ce type d'accidents semble actuellement réaugmenter (le rocuronium était le principal curare impliqué au début des années 2000).

L'un des points actuellement discuté est celui des **différences d'un pays à l'autre en Europe** et sur le rôle possible de **l'exposition à une substance sensibilisante pouvant expliquer une réaction anaphylactique dès une première exposition**. La **pholcodine** est un candidat sérieux pour un tel rôle, avec des analogies de structures et surtout des informations venant de Scandinavie. En Suède où cette molécule a été retirée du marché en 1989, la prévalence des IgE spécifiques à la pholcodine et au suxaméthonium a chuté de façon parallèle. Par ailleurs, l'incidence des chocs anaphylactiques aux curares était très nettement plus élevée en Norvège où la pholcodine était toujours sur le marché. Dans ce pays, le retrait du marché des antitussifs à base de pholcodine décidé ensuite était associé à une baisse très nette des chocs aux curares... La discussion est en cours car **toutes les données actuellement disponibles et qui ont fait l'objet d'une réévaluation au niveau européen ne sont pas parfaitement convergentes**. Une étude (ALPHO) va démarrer prochainement en France sur cette thématique, étude à laquelle le CHU d'Amiens va participer.

Une mise au point sur l'intérêt des modalités de **L'ÉVALUATION DE LA FONCTION RÉNALE CHEZ LES PATIENTS AGÉS** a été présentée par le Docteur Alexandre Seisowsky, représentant le Professeur Massy maintenant à Paris et qui n'a pu rejoindre la journée. **La créatininémie a ses limites** (qui apparaissent évidentes) et se pose la question du recours aux méthodes permettant d'estimer la filtration glomérulaire à savoir la **méthode Cockcroft** ou la **méthode MDRD**. Cette dernière apparaît plus fiable mais les adaptations posologiques proposées pour les médicaments reposent pour leur grande majorité sur la formule de Cockcroft.

A été présentée par le Docteur Elodie Allart (sous la direction du Dr Jean-Yves Borgne) une enquête évaluant la représentation que se font les patients des médicaments et de la façon de les utiliser aux travers des différentes sources d'information sur ceux-ci, la première d'entre elles étant ce qu'eux même ont compris des messages délivrés par leur médecin. La mise en évidence d'une mauvaise observance chez près de la moitié des patients bien qu'il apparaisse que **la moitié d'entre eux connaissent les risques potentiels liés aux médicaments**. **Le rôle de l'information du patient sur ses traitements médicamenteux** en particulier chroniques est un impératif majeur pour tout prescripteur.

Comme les années précédentes (et ceci est très fortement apprécié d'après les questionnaires de satisfaction remplis à l'issue de ces journées), ont été présentés des **CAS CLINIQUES D'EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX**. Parmi ceux-ci :

- Un cas illustratif du risque qu'il y a de sur-prescrire, ceci en particulier lorsqu'il y a plusieurs **prescripteurs successifs** ignorant les traitements déjà reçu par le patient (à propos d'un cas où coexistaient l'administration de Skenan et Aktiskenan chez un patient porteur d'un patch de Durogésic®).

- Un nouveau cas de **surdosage en colchicine**, d'évolution fatale alors qu'un signe prédictif de ce surdosage était survenu depuis quelques jours (diarrhée) mais avait été considéré comme bénin par le patient. Ce cas s'ajoute à un cas présenté l'année dernière d'interaction colchicine-ciclosporine où le même surdosage avec la même conséquence était survenu chez un patient qui là aussi avait présenté des troubles digestifs non reconnus comme annonciateurs du surdosage.

- Une enquête réalisée dans le service de médecine interne du CHU a montré le **rôle de la prise de psychotropes** et plus particulièrement des benzodiazépines dans le **risque de chute et de confusion chez les personnes âgées**. Il en est de même des **dysnatrémies** d'origine médicamenteuse.

- Un cas de **bloc auriculo-ventriculaire complet sous Aricept®** après mise en route de cet anti-cholinestérasique survenu chez un patient âgé de 87 ans d'une asthénie avec mise en évidence d'un bloc auriculo-ventriculaire paroxystique rapidement associé à des convulsions.

- Une série de 2 cas d'effet indésirable ischémique lié à la prise d'un **décongestionnant nasal** contenant de la **pseudoéphédrine**, sympathomimétique, et de **l'ibuprofène (Rhinadvil®)**. Dans un cas, il s'agissait de la survenue d'un **accident vasculaire cérébral** ischémique avec une évolution neurologique très lentement et partiellement réversible. Dans l'autre cas, il s'agissait d'une **colite ischémique** qui, elle, a été d'évolution rapidement favorable.

- Présentation d'un cas **d'allergie à la pholcodine** chez un patient qui s'est avéré avoir **présenté antérieurement des phénomènes d'anaphylaxie après une anesthésie générale avec utilisation du suxaméthonium (Célocurine®)**. Cet épisode antérieur n'avait pas fait l'objet d'une information des intervenants médicaux et il n'a été retrouvé que secondairement. En effet, l'enquête allergologique chez ce patient à l'occasion du 2^{ème} épisode avait mis en évidence des IgE positives à la fois pour la pholcodine et pour le suxaméthonium.

- Un cas de **syndrome de sevrage aux benzodiazépines** lié à une hospitalisation. La prise très ancienne d'alprazolam pour insomnie n'avait pas été mentionnée lors de l'entrée à l'hôpital et ce médicament avait été interrompu du fait de l'hospitalisation. Le diagnostic a été posé tardivement devant un syndrome confusionnel intervenu au 4^{ème} jour de l'hospitalisation avec propos incohérents, agitation, agressivité... mais avec un bilan (négatif) avant que le diagnostic ne soit posé.

- Un effet indésirable d'un IPP, le **pantoprazole (Eupantol®)** sous la forme d'une **thrombopénie** l'observation étant caractérisée par une ré-introduction du traitement dont le rôle n'avait pas été suspecté, dite positive avec réapparition de la thrombopénie qui s'était corrigée après la 1^{ère} interruption du traitement. Le passage à un autre IPP n'a pas permis d'éviter la réapparition d'une thrombopénie. Les IPP sont donc contre-indiqués chez ce patient.

- Présentation d'un cas **d'hyperkaliémie sévère** chez un patient traité par **Aldalix®** associé à un inhibiteur du système rénine-angiotensine sous la forme d'un sartan chez un patient diabétique (hyperkaliémie à 9,8) avec arrêt cardiaque lors de l'entrée à l'hôpital et heureusement d'évolution favorable (voir plus loin dans ce bulletin l'enquête de pharmacovigilance réalisée au CRPV d'Amiens sur ce médicament).

Comme tous les ans ont été présentés **LES FAITS LES PLUS MARQUANTS EN MATIERE DE PHARMACOVIGILANCE AU COURS DE LA DERNIERE ANNEE** (d'octobre 2011 à octobre 2012) :

- Risques **d'atteintes hépatiques sévères avec l'orlistat (Xenical®** et en auto-médication, **Alli®)**, mises en garde sur ce risque.

- De nouvelles **restrictions d'utilisation pour le ranélate de strontium (Protelos®)** en raison du risque de **complications thrombo-emboliques** et de **syndromes d'hypersensibilité (DRESS)**.

- Risques **d'ulcérations sévères sous nicorandil (Ikorel® et Adancor®)** (non seulement buccales et anales, mais aussi au niveau de différentes muqueuses dont la cornée et au niveau de la peau...).

- Nouvelles alertes concernant les **risques de la colchicine** dans le cas **d'associations médicamenteuses (macrolides, pristinamycine : Pyostacine® = CI formelles) ; ciclosporine, vérapamil, inhibiteurs de protéases** = associations déconseillées ; CI également dans l'insuffisance rénale sévère et doses à réduire chez les patients de plus de 75 ans.

- Des **fractures de contrainte atypiques du fémur** (après traumatisme minime ou en l'absence de tout traumatisme) **pour les traitements très prolongés en bisphosphonates**. Savoir y penser si douleurs, faiblesse ou gêne au niveau de la cuisse ou dans l'aîne.

- **Le métoprolol est maintenant contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent** (risque de troubles extrapyramidaux en l'absence de bénéfice supérieur à celui des alternatives thérapeutiques).

- En raison **du risque neurologique** (convulsions), **les suppos antitussifs contenant des dérivés terpéniques** (Trophires®, Bronchodermine®, Terpone®, Bronchorectine®) **ne doivent plus être prescrits avant 30 mois.**

- **Disparition de 2 molécules majeures** de l'arsenal thérapeutique : la **phénylbutazone** et le **méprobamate** (Equanil®, Mépronizine®).

- Réévaluation du **rapport bénéfice-risque des vasoconstricteurs nasaux** (risque d'effets indésirables graves cardiovasculaires et neurologiques centraux...) A suivre... Dans l'immédiat, des restrictions à leur utilisation.

- Il faut **limiter l'utilisation de la quinine** pour traiter les **crampes musculaires** (Hexaquine®, Quinimax®...) en raison de ses risques (hématologiques, anaphylactiques, hépatiques...). Seulement en traitement d'appoint en cas d'impact sur la qualité de vie malgré utilisation d'alternatives thérapeutiques.

- Il s'avère nécessaire de communiquer à nouveau sur les précautions visant à réduire les risques de **photosensibilité-phototoxicité** avec les **gels de kétoprofène (Kétum®, Profénid gel®).**

- La **saxagliptine (Onglyza®)** présente un risque significatif de **pancréatite** dont il faut informer les patients.

- La **minocycline** (Mestacine®, Minocyne®) s'avère présenter des **risques très supérieurs à ceux des autres cyclines.** Son utilisation doit être limitée aux infections bactériennes documentées à des souches résistantes aux autres cyclines. Sa prescription ne peut plus être qu'hospitalière.

- Le **fébuxostat (Adénuric®)**, traitement de l'hyperuricémie chronique avec dépôts d'urate présente un **risque important de réactions cutanées sévères et de réactions anaphylactiques** surtout en cas d'antécédents d'hypersensibilité à l'allopurinol (Zyloric®).

- Le **fingolimod (Gilenya®)** l'une der dernières avancées dans le traitement de la SEP dans ses formes les plus actives, présente un **risque cardiovasculaire** après la 1^{ère} prise justifiant une surveillance ECG maintenant bien défini.

- La **tianeptine (Stablon®)** est à l'origine de cas **d'abus** et de **pharmacodépendance.**

- La **trimétazidine (Vastarel®)** présente un rapport bénéfice-risque insuffisant : risque **d'effets extrapyramidaux** dont un nombre important de notifications aux CRPV d'Amiens-Picardie. **N'est plus remboursé** (service médical insuffisant). **Indication maintenant restreinte** en 2^{ème} intention comme anti-angineux.

- La **dronédarone (Multaq®)** a fait l'objet de nouvelles données négatives en termes de rapport bénéfice-risque. D'où la **limitation** importante de **ses indications et déremboursement.**

- Alertes sur les **risques d'allongement de l'intervalle QT...** et potentiellement de torsade de pointes avec le **citalopram** (Séropram®), l'**escitalopram** (Séroplex®), la **dompéridone** (Motilium®) et l'**ondansétron** i.v (Zophren®).

- Rappel des **risques associés aux injections trop rapides et/ou avec dilution insuffisante de KCl** (diffusion d'affiche pour les lieux de soins concernés).

- Excès d'AVC, de complications rénales, d'hyperkaliémie avec **l'aliskiren** (Rasilez®) lorsqu'il est **associé** à un IEC ou un sartan chez les diabétiques de type 2 (des risques d'un blocage excessif du système rénine-angiotensine) et en cas **d'insuffisance rénale.**

- Remise en question du rapport bénéfice-risque des **dérivés de l'ergot de seigle** (Hydergine®, Sermion®, Iskedyl®, Vasobral®), dihydroergotamine ainsi que méthysergide (Désernyl®) : **risque de fibrose.**

- Rappel du **risque hépatotoxique du nimésulide (Nexen®)** supérieur à celui des autres AINS surtout en cas de traitement prolongé. Restriction des indications.

- Enfin, l'année a aussi été marquée par le **remplacement de l'Afssaps par l'ANSM** (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) (application de loi relative au renforcement de la sécurité du médicament du 29 nov 2011) avec **bientôt de nouvelles commissions** maintenant définies sur la base de la notion de **rapport bénéfice-risque**, ces deux aspects devraient être analysés toujours simultanément et sur celle d'un renforcement des principes de transparence, indépendance....

7- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

<p>ACICLOVIR (Zovirax®) Insuffisance rénale aiguë Néphrologie Chez un homme de 23 ans traité par voie i.v. dans le cadre d'une suspicion de méningite/encéphalite, à la dose de 10 mg/kg toutes les heures (dose très importante du fait d'une obésité morbide soit 4,4 g/j). Altération de la fonction rénale dès les 48 premières heures d'aggravation rapide. Evolution rapidement favorable à l'arrêt. La précipitation intratubulaire d'aciclovir à l'origine de l'atteinte rénale dépend manifestement des doses administrées. BMJ Case Rep (juillet) 1 - 3 2012 Acyclovir-induced acute renal failure and the importance of an expanding waist line. Seedat et coll.</p>
<p>AMLODIPINE (Amlor®) Hypertrophie gingivale Peau et muqueuses Observation chez une femme de 47 ans traitée pour HTA par 5 mg/j d'amlodipine depuis 7 mois : gonflement douloureux et saignement des gencives. A l'examen hypertrophie gingivale avec signes marqués d'inflammation. Deux semaines après le remplacement de l'amlodipine par un IEC, amélioration nette des douleurs et de l'hypertrophie gingivale. Asian J Pharm Clin Res 4 : 65-6 2011 Case report of amlodipine induced gingival hyperplasia. Jose J et coll.</p>
<p>AZACITIDINE (Vidaza®) Pneumopathie interstitielle Pneumologie Dans le cadre du traitement d'un syndrome myélodysplasique. Deux semaines après la première administration, fièvre puis quelques jours plus tard, dyspnée et toux sèche. Evolution lentement favorable sous antibiothérapie. Après nouvelle administration, réapparition de fièvre, dyspnée et toux sèche. Mise en évidence de quelques opacités à la radio et surtout aspect en verre dépoli avec opacités réticulonodulaires. Evolution favorable sous corticothérapie. Patiente asymptomatique avec recul de 9 mois. Leuk Res 30 : e 39-40 2012 Interstitial pneumonitis. An important differential diagnosis for pulmonary sepsis in haematology patients. Pillai et coll.</p>
<p>AZITHROMYCINE (Zithromax®) Événements cardiovasculaires Cardiovasculaire Augmentation du risque de décès cardiovasculaires mise en évidence dans une étude cas-contrôle de patients âgés de 30 à 74 ans ayant reçu de l'azithromycine par comparaison des patients n'ayant reçu aucun antibiotique ou ayant reçu de l'amoxiciline, de la ciprofloxacine et/ou de la lévofloxacine. Taux augmenté de décès cardiovasculaires à 5 jours avec un rapport de risque de 2,8 alors qu'aucun excès de mortalité n'était constaté avec les autres antibiotiques évalués dans cette étude. Une réévaluation des données est prévue. Le risque semble lié à un allongement de l'intervalle QT et au risque arythmogène. N Engl J Med 366 : 1881-90 2012 Azithromycin and the risk of cardiovascular death. Kay MA et coll.</p>
<p>CARBAMAZEPINE (Tégréto®) Interaction Avec la fluindione (Préviscan®), perte totale de l'anticoagulation avec INR passé de 3,3 à 1,3 après 2-3 semaines de traitement. Impossibilité d'obtenir un INR dans la zone thérapeutique malgré l'augmentation des doses de Préviscan®. Possibilité de reprendre ce traitement après arrêt du Tégréto®. Interaction décrite avec la warfarine et non encore rapportée avec la fluindione. Fund Clin Pharmacol 25 : 101-2 2012 Carbamazepine-fluindione interaction. A case report. Bauler et coll.</p>
<p>CEFEPIME (Axépim®) Etat de mal épileptique Neurologie Chez une patiente de 58 ans traitée pour ostéomyélite par céfépime et vancomycine. Développement sous vancomycine d'une insuffisance rénale aiguë à l'origine de l'arrêt de la vancomycine, le traitement par céfépime étant poursuivi sans adaptation de sa posologie (qui aurait cependant été justifiée par l'altération de la fonction rénale). Dans les 24 h qui suivent : myoclonies, altérations de la conscience puis état de mal épileptique. Curr Top Toxicol 7 : 59 - 61 2011 Cefepime-induced neurotoxicity associated with kidney injuring. French et coll.</p>
<p>CIPROFLOXACINE (Ciflox®) Thrombopénie Hématologie Chez un homme de 63 ans après 3 jours de traitement pour fièvre, frissons. Plaquettes 1 jour après le début du</p>

<p>traitement à 125 000 passant alors à 64 000. Normalisation de la numération plaquettaire dans les 2 jours suivant l'arrêt de la ciprofloxacine. Med Mal Inf 42 : 175-6 2012 Thrombopénie induite par la ciprofloxacine. Santucci et coll.</p>
<p>CLARITHROMYCINE (Zéclar®...) Déficit auditif ORL Survenu chez une patiente de 23 ans traitée dans le cadre d'une infection à mycobactéries atypiques depuis 15 semaines. L'atteinte a été rapidement réversible à l'arrêt de l'antibiotique. J Ped Otorhinolaryngol 6 : 419 - 21 2011 Another cause of ototoxicity : clarithromycin. Whittemore et coll.</p>
<p>CODEINE-PARACETAMOL (Codoliprane®, Efferalgan-codéiné®...) Apnée Troubles neurologiques centraux Pneumologie, neurologie Série de 6 nouveaux-nés qui ont présenté des phénomènes de dépression du système nerveux central avec ou sans arrêt respiratoire dans le cadre d'une exposition post-partum à des préparations associant codéine et paracétamol pris par leur mère qui les allaitait. Evolution favorable dans tous les cas avec ou sans utilisation de naloxone. The Drug Monit 34 : 378-80 2012 Post-partum maternal codeine therapy and the risk of adverse neonatal outcomes : The devil is in the details. Lam J et coll</p>
<p>CYPROTERONE (Androcur®) Interaction Avec la simvastatine qu'un patient de 71 ans prenait depuis 2 ans. Quelques semaines après l'introduction d'un traitement par cyprotérone que le patient s'était vu prescrire dans le cadre de la prise en charge d'un cancer de la prostate, faiblesse musculaire, insuffisance rénale et élévation marquée des CPK et des transaminases. Evolution favorable après arrêt des deux médicaments. NDT plus 4 : 447-8 2011 Rhabdomyolysis and elevated liver function tests. What's the underlying cause ? Thanaray et coll.</p>
<p>DABIGATRAN (Pradaxa®) Ulcération oesophagienne Hépatogastroentérologie Première publication d'une telle complication chez un patient de 79 ans ayant développé une oesophagite exfoliatrice avec ulcération au 3ème jour d'un traitement. Evolution favorable à l'arrêt. Rôle avancé par les auteurs de l'acide tartrique contenu dans les capsules. Endoscopy 44 (supl 2) : e23-4 2012 Exfoliative esophagitis and esophageal ulcer induced by dabigatran. Chada et coll.</p>
<p>DABIGATRAN (Pradaxa®) Interaction Hémorragie Hépatogastroentérologie Hémorragie digestive d'évolution fatale après une première prise chez un patient préalablement traité par propafénone (Rythmol®) et érythromycine, 2 médicaments inhibiteurs de glycoprotéine P connus pour majorer fortement les concentrations de dabigatran. Clin Toxicol 50 : 571-2 2012 Fatal gastrointestinal hemorrhage after a single dose of dabigatran. Kernam et coll.</p>
<p>DABIGATRAN (Pradaxa®) Thrombose Cardiovasculaire Rapportée chez un homme de 62 ans porteur d'une valve aortique mécanique depuis 2 ans et après remplacement d'un traitement AVK par dabigatran 150 mg 2/j et poursuite d'un traitement par aspirine du fait d'une fibrillation associée. Quelques mois plus tard, accident vasculaire cérébral embolique (plusieurs embols objectivés en IRM) avec thrombose au niveau de la valve. Comme avec les AVK, le risque des nouveaux anticoagulants n'est pas seulement hémorragique mais aussi d'inefficacité. Heart Lung Circ 21 : 53-5 2012 Thrombosis on mechanical aortic valve whilst anticoagulated with dabigatran. Stewart et coll.</p>
<p>DASATINIB (Sprycel®) Hypertension artérielle pulmonaire Cardiovasculaire Observation chez une femme de 55 ans dans le cadre du traitement d'une LMC. Traitement commencé 2 mois plus tôt. Arrêt en raison d'une fièvre puis reprise à une dose plus faible. Apparition progressive 2 ans plus tard d'une dyspnée d'effort puis d'œdèmes des membres inférieurs. Mise en évidence d'une insuffisance cardiaque de stade III. A l'échocardiographie, dysfonction VD et augmentation de la PAP (confirmée ensuite par cathétérisme). Evolution favorable à l'arrêt après traitement symptomatique puis sildénafil (Revatio®). Leukemia Res 36 : e4 - 6 2012 Reversible pulmonary arterial hypertension likely related to long-term dasatinib for chronic myeloid leukaemia. Orlandi et coll.</p>
<p>DIHYDROERGOTAMINE (Séglor®,...) Valvulopathie Cardiovasculaire Patiente migraineuse de 59 ans traitée par méthysergide (Désernil®) de l'âge de 51 à 53 ans. Le traitement est alors interrompu (retrait du marché US de la molécule). A l'échocardiographie était alors mise en évidence une</p>

<p>atteinte valvulaire mitrale minime à type de régurgitation. Dihydroergotamine alors introduite et poursuivie pendant 6 ans. A l'échocardiographie : insuffisance mitrale sévère avec épaissement des feuillets valvulaires et insuffisance tricuspide sévère. Remplacement valvulaire. Atteinte similaire à celle observée avec les agonistes 5HT2 b type benfluorex.</p> <p>Eur J Echocardiography 12 : 880 2011 Effect of migrainal treatment on heart. Raizada et coll.</p>
<p>DILTIAZEM (Tildiem®)</p> <p>Hypertrophie gingivale Stomatologie</p> <p>Hypertrophie diffuse des gencives chez un patient de 80 ans traité depuis une dizaine d'années pour une maladie coronaire. Hypertrophie progressive avec installation de douleurs des gencives, du palais à la mastication. Inefficacité des lavages réguliers de bouche avec des solutions antiseptiques puis différents soins dentaires. L'hypertrophie gingivale n'est pas uniquement associée à la prise au long cours de dihydropyridines mais peut se voir avec les autres antagonistes calciques.</p> <p>Gen Dent 62 : 75-7 2012 Diffuse gingival enlargement. Brooks et coll</p>
<p>DONEPEZIL (Aricept®)</p> <p>Interaction</p> <p>Avec le rocuronium (Norcuron®). Curarisation inefficace chez un patient Alzheimer traité au long cours par donépézil à l'occasion d'une intervention pour hernie inguinale. Effets contradictoires des deux molécules sur la transmission cholinergique au niveau de la plaque neuromusculaire.</p> <p>Lask Aik 128 : 1001-2 2012 Interaction of donepezil with rocuronium. Pautola et coll.</p>
<p>DULOXETINE (Cymbalta®)</p> <p>Hyponatrémie Métabolisme</p> <p>Observation chez un patient de 58 ans traité avec ce médicament pour une dépression. Baisse rapide de la natrémie de 135 à 127 puis 122 responsable de troubles neurologiques centraux. Evolution favorable à l'arrêt.</p> <p>Psy Invest 9 : 83-4 2012 Rapid-onset hyponatremia induced by duloxetine in a middle age male with depression and somatic symptoms. Choi et coll.</p>
<p>DULOXETINE (Cymbalta®)</p> <p>Atteinte hépatique aiguë Hépatogastroentérologie</p> <p>Chez une femme traitée depuis 1 an (60 mg/j) et 7 semaines après une majoration posologique à 90 mg/j. Atteinte cytolytique révélée par un tableau de nausées, vomissements, douleurs de l'hypochondre droit, confusion. Avec insuffisance hépatocellulaire et hyperammoniémie. Evolution favorable.</p> <p>J Neuropsych Clin Neurosci 24 : 48-9 2012 Acute hepatic failure involving duloxetine hypochlorhyde. Yuan et coll.</p>
<p>FER (SULFATE) (Tardyferon®)</p> <p>Réaction inflammatoire bronchique Pneumologie</p> <p>Chez une femme de 84 ans après fausse route et aspiration bronchique d'un comprimé de sulfate de fer. Mise en évidence d'une réaction inflammatoire au niveau bronchique à la bronchoscopie (qui a permis de retirer les restes du comprimé). A la biopsie dépôts noirâtres au sein des zones inflammatoires de la muqueuse bronchique. Coloration brunâtre pendant 6 mois des bronches (asymptomatique) d'après les bronchoscopies qui ont été faites ensuite.</p> <p>Am J Resp Crit Care Med 185 (21 mai) abstr A2976 2012 Bronchoscopic and histological changes over time following acute ferrous sulphate tablet aspiration. Maw et coll.</p>
<p>FLUCONAZOLE (Triflucan®)</p> <p>Syndrome de Lyell Dermatologie</p> <p>Chez un homme de 28 ans traité pour une candidose buccale. Apparition très rapide (dans les 48 h) d'une éruption prurigineuse d'extension rapide. Lésions vésiculo-bulleuses et atteintes des muqueuses (conjonctives) avec fièvre. Atteinte nécrotique de 70 % de la surface corporelle. Evolution favorable à l'arrêt avec disparition complète des lésions en 3 semaines.</p> <p>J Pharmacol Pharmacother 3: 276-8 2012 Toxic epidermal necrolysis caused by fluconazole in a patient with human deficiency virus infection. George et coll.</p>
<p>LAMOTRIGINE (Lamictal®)</p> <p>Méningite aseptique Neurologie</p> <p>Deux observations, la première chez une femme de 26 ans chez qui sont apparus des symptômes pseudogrippaux avec céphalées, confusion, sensations vertigineuses puis après 5 semaines de traitement, hypotension. Insuffisance respiratoire aiguë lors d'une prémédication par midazolam pour la réalisation d'une ponction lombaire. Celle-ci qui a pu être réalisée (après réanimation) montrait un LCR normal. Ultérieurement convulsions puis évolution fatale. La 2ème patiente (38 ans) a présenté le même tableau clinique avec à la PL 78 GB/mm³, glucose 46 mg/dl et protéinorachie à 116 mg/dl. Evolution favorable. Ultérieurement reprise de lamotrigine et réapparition de céphalées, nausées, vomissements. A nouveau méningite aseptique à la PL.</p> <p>Neurology 78 : 921-7 2012 Lamotrigine and aseptic meningitis. Simms et coll.</p>

<p>METFORMINE (Glucophage®) Acidose lactique Métabolisme Observation chez une femme de 55 ans ayant nettement aggravé sa fonction rénale. Altération importante de la vigilance avec dyspnée. pH 6,60 et hyperlactatémie (20 mmol/l). Metforminémie lors de la prise en charge en réanimation très élevée. Evolution favorable. NDT Plus 4 : 399-401 2011 Extreme lactic acidosis type B associated with metformin treatment. Pikwer A et coll.</p>
<p>NICORANDIL (Adancor®, Ikorel®) Ulcérations cornéennes Ophtalmologie Chez un patient âgé de 80 ans traité depuis 8 ans par nicorandil. Après doublement de la posologie, développement d'érosions conjonctivales douloureuses. Plusieurs traitements ophtalmologiques inefficaces. Disparition des phénomènes douloureux en 3 semaines avec guérison complète des ulcérations de cornée. Clin Exp Dermatol 37 : 681-2 2012 An unusual case of nicorandil-induced conjunctival erosions. Kamath et coll.</p>
<p>NIFEDIPINE (Adalate®) Hypertrophie gingivale Stomatologie Nouvelle observation rapportée chez un homme de 49 ans traité pour HTA depuis 12 ans. Rôle possible dans ce cas d'une paralysie faciale (à l'origine d'une hygiène buccale limitée ?). Evolution favorable après modification du traitement antihypertenseur et traitements locaux dont gingivectomie et gingivoplastie. Chirurgia 25 : 105-9 2012 Drug-induced gingival hypertrophy. Santana et coll.</p>
<p>PANTOPRAZOLE (Eupantol®, Inipomp®) Pancréatite aiguë Hépatogastroentérologie Développée chez une femme de 51 ans hospitalisée en urgence pour douleurs épigastriques brutales d'irradiation dorsale. Cette patiente au cours des 4 derniers mois avait pris du pantoprazole qu'elle avait augmenté progressivement du fait de la persistance de troubles gastriques. Evolution favorable à l'arrêt avec normalisation des taux de lipase et d'amylase qui étaient montés à des niveaux particulièrement élevés. J Hosp Pharm 7 (suppl 2) : 161 2012 Protonia abuse : it hurts. Bossous et coll.</p>
<p>PRAMIPEXOLE (Sifrol®) Trouble du contrôle des impulsions. Suicide Neurologie-Psy Chez un homme de 44 ans présentant une maladie de Parkinson idiopathique juvénile. Développement d'une hypersexualité après en particulier une majoration nette des doses administrées. A l'arrêt du traitement amélioration du trouble du contrôle des impulsions puis dans un second temps suicide après prise de conscience de la problématique. J Neuropsych Clin Neurosci 23 : 32 2011 Suicide without depression after withdrawal of a dopamine agonist in a patient with Parkinson. Flament et coll.</p>
<p>ROPIVACAÏNE (Naropeine®) Convulsions Neurologie Chez un homme de 59 ans dans le cadre d'une anesthésie loco-régionale (bloc du plan abdominal transverse guidé par ultrasons) pour traitement d'une hernie inguinale. Mise en évidence de taux plasmatiques significatifs (2,8 g/ml) suggérant un passage systémique important. Br J Anesth 109 : 463-4 2012 Seizures associated with local anesthetic intoxication. Landy et coll.</p>
<p>ROTIGOTINE (Neupro®) Troubles des contrôles des impulsions Psychiatrie Dans le cadre d'une étude rétrospective portant sur 28 patients recevant ce traitement pour syndrome des jambes sans repos, 4 cas d'hypersexualité, 2 cas d'addiction aux jeux, 2 cas d'achats compulsifs et 1 de "punding" Park Related Dis 18 : 207-9 2012 Transdermal rotigotine causes impulse control disorders in patients with restless legs syndrome. Schwegmann et coll.</p>
<p>SITAGLIPTINE (Januvia®) Eruption cutanée Dermatologie Chez une femme diabétique de 62 ans chez qui ce traitement avait été ajouté pour améliorer le contrôle de sa glycémie. 15 jours plus tard, apparition de papules rougeâtres au niveau de l'abdomen s'étendant rapidement au tronc et aux extrémités. Prurit intense avec lésions de grattage. A l'histologie, aspect de spongieuse avec bulles épidermiques. Evolution favorable après arrêt du traitement et dermocorticoïdes. Test de transformation lymphoblastique et patch-tests négatifs. J Dermatol 39 : 726-8 2012 Drug eruption caused by sitagliptin, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor. Tanaka et coll.</p>

SULFASALAZINE (Salazopyrine®)

Lithiase rénale Néphrologie

Chez une patiente de 56 ans traitée pour une maladie de Crohn. Episodes de lithiase récidivante sous ce traitement. Dans les suites d'une majoration de la dose (réapparition de symptômes digestifs), insuffisance rénale aiguë anurique nécessitant le recours à la dialyse. Mise alors en évidence de cristaux dans les urines contenant de la sulfasalazine. Evolution favorable de la fonction rénale.

Clin Gastroenterol Hepatol 10 : A 32 2012 Sulfasalazine crystalluria-induced anuric renal failure. De Michele J et coll.

VIGIPHARM - AMIENS

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

ET DE RENSEIGNEMENT SUR LE MEDICAMENT DE PICARDIE

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) Rappel sur les règles de bon usage des benzodiazépines (décembre 2012)	2
B) Information relative au risque d'effets indésirables hépatiques avec Revlimid® (lénalidomide)	2
C) Rappel sur les risques d'interaction entre jus de pamplemousse et médicaments (point d'information ANSM du 29/11/12)	2
D) Mises en garde sur les décongestionnants ORL contenant un agent vasoconstricteur	3
2- MISE EN PLACE DU « PRAC » (Comité pour l'Evaluation des risques en matière de pharmacovigilance) maintenant opérationnel au niveau européen. 4 NOUVEAUX DOSSIERS: ALMITRINE (Vectarion®), DIACÉRÉINE (Art 50®, Zondar®...), BÊTA2 STIMULANTS DANS LA MENACE D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ, HDROXYETHYLAMIDON DANS LE CHOC HYPOVOLÉMIQUE	3
3- RÉDUIRE LA PRISE D'HYPNOTIQUES CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES ET SAVOIR LES DÉPRESCRIRE, UN OBJECTIF A METTRE EN PRATIQUE	4
4- MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES : EXPERTISE DE L'INSERM SUR LEUR CONSOMMATION ET LE RISQUE DE PHARMACODÉPENDANCE	4
5- ANTIDÉPRESSEURS ET GROSSESSE : UNE QUESTION DONT LA RÉPONSE N'EST PAS ÉVIDENTE	5
6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	6

La brochure VIGIPHARM est rédigée et diffusée par le CRPV et le CHU sans aide de l'industrie pharmaceutique.

Rappel : « Tout professionnel de santé ayant constaté un effet indésirable grave (soit entraînant ou prolongeant une hospitalisation, soit entraînant une incapacité ou des séquelles, soit mettant en jeu la vie du patient ou entraînant le décès) et/ou « inattendu » (non répertorié dans les mentions légales) doit en faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance » (décret du 13 mars 1995).

Impression : CHU-AMIENS



Nous attirons votre attention sur nos coordonnées qui ont changé (cf bas de page). D'avance, nous vous remercions d'en prendre bonne note.



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 ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A) Rappel sur les règles de bon usage des benzodiazépines (décembre 2012)

Ce rappel fait suite à l'analyse de l'étude appelée « Benzodem » du Pr BEGAUD faisant état d'une relation potentielle entre prise au long cours de benzodiazépines et risque de démence dont la maladie d'Alzheimer (étude évoquée dans le Vigipharm-Amiens d'octobre 2012). Par ailleurs, il est rappelé que la France est le pays d'Europe où la consommation de benzodiazépines est la plus forte. Dans ce numéro est évoquée dans le même sens la très forte consommation de benzodiazépines à visée hypnotique.

Ces règles de bon usage sont donc rappelées :

- la prescription des benzodiazépines à visée anxiolytique et hypnotique ne doit être envisagée **qu'après échec des approches non médicamenteuses**. La première prescription chez un patient est une prescription à risque qui peut entraîner le patient dans un processus de consommation de longue durée alors que l'effet thérapeutique sera épuisé.

- cette prescription doit être la **plus courte possible** et ne doit pas dépasser les durées préconisées dans le cadre de l'AMM.

- cette prescription doit être **régulièrement réévaluée** quant à son efficacité et ses effets indésirables.

- **le patient doit être informé** des risques liés à cette consommation et accompagné dans l'arrêt de sa consommation dont on sait qu'il peut être difficile quand la dépendance est installée.

L'ANSM rappelle toutefois que **les benzodiazépines ont démontré leur utilité thérapeutique en particulier en tant qu'anxiolytique et hypnotique lorsqu'elles sont correctement utilisées**.

B) Information relative au risque d'effets indésirables hépatiques avec Revlimid® (lénalidomide)

- des cas graves d'atteintes hépatiques, dont des cas d'issue fatale, ont été rapportés,

- le lénalidomide est éliminé par voie rénale. Il est important d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale afin d'éviter d'atteindre des taux plasmatiques susceptibles de majorer l'hématotoxicité ou l'hépatotoxicité du lénalidomide.

- il est recommandé de surveiller la fonction hépatique, en particulier en cas d'antécédents ou d'infection hépatique virale concomitante ou lorsque le lénalidomide est associé à des médicaments connus pour induire une toxicité hépatique, tel que le paracétamol.

C) Rappel sur les risques d'interaction entre jus de pamplemousse et médicaments (point d'information ANSM du 29/11/12)

Une information a déjà été diffusée par l'Afssaps sur ce risque en octobre 2008. Celui-ci est lié à une inhibition par des substances contenues dans le pamplemousse (deux étant bien identifiées la bergamottine et la dihydroxybergamottine), des enzymes dépendantes du CYP 3A4 et à un moindre degré d'un transporteur favorisant l'efflux de molécules de l'entérocyte vers la lumière intestinale (Pgp).

Les médicaments les plus concernés sont les statines pour l'essentiel, la **simvastatine (biodisponibilité X par 15)** et à un moindre degré l'atorvastatine, ainsi que des immunosuppresseurs à marge thérapeutique étroite (ciclosporine et tacrolimus en particulier utilisés dans la prévention du rejet de greffes).

Plus récemment, il est apparu que la dronédarone (Multaq®) et l'ivabradine (Procoralan®), des antiarythmiques, la sertraline (Zoloft®) antidépresseur ou encore le docétaxel (Taxotère®) utilisé dans le cancer du sein, peuvent voir également leurs effets indésirables majorés. Le risque pourrait aussi concerner un antagoniste calcique, la lercanidipine, la buspirone (Buspar®) et la carbamazépine (Tégréto®).

La question a été posée pour la contraception orale avec un risque accru de complications thrombo-emboliques. Ce risque reste cependant mal documenté. D'autres classes pourraient aussi être

concernées comme les triptans (cf ref concernant le naratriptan dans les Reflets de la littérature de ce Vigipharm-Amiens).

La notice des médicaments, mentionne les interactions dont le risque est documenté et l'éventuelle nécessité de s'abstenir de consommer du pamplemousse, **le fruit** comme **le jus**.

Les autres fruits ne paraissent a priori pas concernés. Voir cependant dans ce Vigipharm une référence concernant la canneberge (voir ref concernant la simvastatine), les interactions décrites avec ce fruit concernant essentiellement les AVK.

D) Mises en garde sur les décongestionnants ORL contenant un agent vasoconstricteur

Elles font suite à une mise en garde diffusée il y a un an (le 15/12/2011) sur le risque de survenue d'effets indésirables cardiovasculaires (en particulier HTA et crises d'angor) et neurologiques (convulsions, AVC). Une enquête de pharmacovigilance vient de refaire le point sur ces effets en sachant que seuls les plus graves font l'objet de notifications. Sur les 4 dernières années ont été rapportés 39 cas d'effets indésirables cardiovasculaires et 72 cas d'effets neurologiques. Un mésusage (non respect des conditions d'utilisation telles que prévues dans le RCP) apparaît fréquemment. Ce mésusage concerne **plus particulièrement les formes orales** que nasales dans les cas notifiés.

Les médicaments concernés sont par exemple des produits dans le traitement des rhumes, soit sans association comme Aturgyl® (oxymétazoline) ou avec association comme Derinox® (naphazoline + prednisolone) qui sont sur ordonnance, la spécialité Sudafed® (pseudoéphédrine) étant en automédication.

Sont concernées également plusieurs associations, non listées (en automédication), contenant de la pseudoéphédrine, dans le traitement du rhume ou dans le traitement de la rhinite comme les produits de la gamme Actifed® rhume et Humex® rhume ou Rhinadvil® et Rhinureflex® (pseudoéphédrine + ibuprofène).

Les recommandations suivantes sont rappelées :

- respecter la posologie maximale journalière et une durée maximale de traitements de 5 jours
- ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 15 ans mais aussi en cas d'hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée, d'antécédents d'AVC ou de facteurs de risque susceptibles d'en favoriser la survenue, d'insuffisance coronarienne sévère ou d'antécédents de convulsion
- ne pas associer entre eux deux de ces médicaments (même avec voies différentes) du fait de la dangerosité potentielle d'une telle association et de son inutilité.

Dans l'avis rendu par la Commission Nationale de Pharmacovigilance, il a été recommandé le passage en prescription médicale obligatoire de ces médicaments.

Toutefois l'ANSM explique qu'elle « n'envisage pas pour le moment d'appliquer de façon générale et indifférenciée cette mesure à l'ensemble des vasoconstricteurs », mais qu'elle pourrait être mise en œuvre pour « certaines spécialités faisant l'objet d'un usage détourné ».

2- MISE EN PLACE DU « PRAC » (Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance) maintenant opérationnel au niveau européen. 4 NOUVEAUX DOSSIERS : ALMITRINE (Vectarion®), DIACÉRÉINE (Art 50®, Zondar®...), BÊTA2 STIMULANTS DANS LA MENACE D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ, HYDROETHYLAMIDON DANS LE CHOC HYPOVOLÉMIQUE

Le PRAC a été mis en place au niveau de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en juillet 2012. Son but est de réévaluer le **rapport bénéfice/risque des médicaments** pour des raisons de pharmacovigilance et d'examiner les nouveaux signaux, les études de sécurité après autorisation de mise sur le marché (AMM), les rapports périodiques de sécurité, les plans de gestion de risque (PGR) et les résultats des inspections de pharmacovigilance. Chaque Etat Membre y est représenté par un ou deux délégués.

Les dossiers dont la réévaluation est décidée (les deux premiers à l'initiative de la France) :

1) **l'almitrine (Vectarion®)** avec un bénéfice non démontré et des risques avérés de neuropathies périphériques et de perte de poids. A la suite d'un processus de réévaluation du rapport bénéfice/risque au niveau de la Commission Nationale de Pharmacovigilance et de la Commission d'AMM), la France a souhaité porter ce dossier au niveau européen. Le Portugal et la France sont en charge de l'évaluation.

2) **la diacéréine**, ce produit indiqué dans le traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou a fait l'objet d'une première réévaluation en 2008. La persistance d'effets indésirables préoccupants (effets gastro-intestinaux, hépatiques et cutanés parfois sévères) et une efficacité sur la douleur et l'amélioration fonctionnelle de l'arthrose seulement faiblement démontrées sont à l'origine de cette nouvelle réévaluation.

3) **rapport bénéfice-risque des bêta 2 - stimulants dans la menace d'accouchement prématuré** (salbutamol, terbutaline c'est-à-dire Bricanyl®). Suite à une alerte lancée par l'agence américaine du médicament (FDA) et la prise en compte du risque d'effets indésirables cardiovasculaires et de décès maternels, la Hongrie a souhaité porter ce dossier au niveau européen afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque de ces produits dans l'indication précisée.

4) **réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'hydroxyéthylamidon** dans le traitement de l'hypovolémie et du choc hypovolémique en particulier lorsque ce produit est utilisé chez un patient en état de choc septique. Les solutés colloïdes contenant de l'hydroxyéthylamidon comme l'Elohes® et d'autres spécialités sont utilisés dans le traitement de l'hypovolémie et du choc hypovolémique et en particulier chez le patient en état de choc septique. Selon les résultats de plusieurs études épidémiologiques récentes, ils peuvent augmenter la mortalité lorsqu'ils sont utilisés dans le choc septique par comparaison avec les solutés cristalloïdes. Suite à ces résultats, l'Allemagne a souhaité porter ce dossier au niveau européen.

3- RÉDUIRE LA PRISE D'HYPNOTIQUES CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES ET SAVOIR LES DÉPRESCRIRE. UN OBJECTIF A METTRE EN PRATIQUE

Près d'un tiers des personnes de plus de 65 ans consomme des hypnotiques de manière chronique (consommation 3 à 5 fois supérieure à celle des autres états européens). Dans plus d'un cas sur deux, ces traitements ne sont pas indiqués comme cela a été rappelé par la Haute Autorité de Santé. De plus, les traitements sont anormalement très prolongés en moyenne de 7 mois.

Face à l'usage massif de somnifères chez les personnes âgées et au risque d'effets délétères dans cette population, la Haute Autorité de Santé a élaboré en 2006 des recommandations de bon usage pour ces médicaments mais sans succès. La consommation ne diminue pas suffisamment et de nombreuses prescriptions sont inutiles, génèrent des risques maintenant bien identifiés : dépendance, chutes et troubles de la mémoire (+ relations possibles avec la survenue de démence). Seules 10 à 20 % des plaintes du sommeil sont de véritables insomnies et peuvent relever d'un traitement par somnifères.

Devant des plaintes chroniques du sommeil, le médecin se doit de rechercher des signes associés : douleurs, anxiété, dépression ou encore problèmes urinaires, apnée du sommeil. Par ailleurs, la plainte peut s'expliquer par un changement physiologique. La personne âgée dort moins la nuit et son sommeil se répartit différemment sur la journée (siestes par exemple). Si l'usage de médicaments hypnotiques est nécessaire, le traitement doit être de courte durée, de quelques jours à 4 semaines maximum, en prévoyant l'arrêt dès la prescription. **La déprescription doit être envisagée et est possible** en sachant l'expliquer aux patients. Ceci a pu être obtenu même chez des patients de plus de 85 ans qui prenaient des benzodiazépines depuis plus de 20 ans. L'arrêt progressif permet aux personnes âgées de retrouver un sommeil naturel, plus récupérateur, même s'il est plus court ou plus fractionné.

Troubles du sommeil, stop à la prescription systématique de somnifères chez les personnes âgées ; sur le site de l'HAS depuis le 25 sept 2012.

4- MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES : EXPERTISE DE L'INSERM SUR LEUR CONSOMMATION ET LE RISQUE DE PHARMACODÉPENDANCE

Sollicitée par la Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (MILDT), l'INSERM vient d'achever une expertise collective sur la consommation de psychotropes en

France. L'objectif était d'évaluer plus spécifiquement les problèmes de mésusage et de pharmacodépendance.

Les principaux résultats rendus publics début novembre montrent une **légère augmentation de la consommation de ces médicaments** entre 2005 et 2010. Les **femmes** sont majoritairement consommatrices quel que soit l'âge (23 % versus 13 % des hommes). Enfin, les usagers de drogue, chez qui ces médicaments sont prescrits, en font souvent mésusage, surtout chez les polyconsommateurs ou ceux recourant à l'administration par voie intraveineuse. **L'utilisation détournée** des psychotropes repose sur plusieurs facteurs : nomadisme médical, « marché de rue » et achat via des « cyberpharmacies ».

En ce qui concerne le risque de pharmacodépendance, l'INSERM indique que **tous les psychotropes n'entraînent pas forcément de dépendance** et précise qu'aucune donnée n'existe sur la prévalence de la dépendance en population générale.

A l'issue de ces travaux, le groupe d'experts recommande d'informer la population générale sur les risques de pharmacodépendance et d'usage inapproprié de ces médicaments, d'améliorer la prise en charge des patients dépendants et de mieux contrôler le détournement de ces médicaments en renforçant notamment l'encadrement de la délivrance via l'extension des ordonnances sécurisées.

Dans son point d'information, l'ANSM indique que ces recommandations sont en accord avec les mesures déjà prises ou envisagées.

Ref : Médicaments psychotropes : publication de l'expertise collective de l'INSERM sur les consommations et les pharmacodépendances. Point d'information, 26/10/2012.

5- ANTIDÉPRESSEURS ET GROSSESSE : UNE QUESTION DONT LA RÉPONSE N'EST PAS ÉVIDENTE

C'est la conclusion d'une mise au point sous forme d'éditorial publiée très récemment dans la revue *Am J Psychiatry*. D'après les auteurs, il n'existe à ce jour « aucune étude prouvant que l'utilisation d'antidépresseurs durant la grossesse augmente le risque de malformation majeure ou d'anomalie génétique » déjà observé dans la population générale, et affectant « 2 % à 3 % des naissances ». La seule exception à ce constat (plutôt rassurant) concerne les travaux « suggérant une association » entre la prescription de paroxétine en début de grossesse, et un « risque accru » **d'anomalies cardiovasculaires** : communication interauriculaire ou malformations congénitales apparentées.

Globalement, les méta-analyses sur le sujet se révèlent plutôt rassurantes. Il est fait état d'une « vaste revue systématique » : s'intéressant notamment à l'âge gestationnel, au poids de naissance et au score d'APGAR chez des enfants exposés in utero à des antidépresseurs où il existe une « associations statistiquement significatives » pour ces trois paramètres, mais de faible intensité. En l'occurrence, l'âge gestationnel est réduit en moyenne de 3 jours environ, le poids de naissance de 75 grammes, et les scores d'APGAR à 1 et 5 minutes de « moins d'un demi-point ».

Ayant examiné l'incidence de l'exposition in utero aux antidépresseurs sur les étapes jalonnant le développement de l'enfant, en évaluant à la fois le comportement et le niveau cognitif à l'âge préscolaire et à plus long terme, d'autres études semblent également rassurantes.

Par contre, il existe d'après ces auteurs de « nombreuses preuves » imputant aux troubles éprouvés par la femme enceinte (« anxiété, dépression, stress, surtout en début de grossesse ») des « effets néfastes sur la maturation fœtale, sur la performance cognitive pendant la petite enfance, sur l'apprentissage et la mémoire chez les enfants âgés de 6 à 8 ans ».

Une étude très récente met en avant le risque d'hypertension artérielle pulmonaire permanente du nouveau-né après exposition in utero aux IRS. Des données contradictoires sur ce risque éventuel avaient été rapportées dans la littérature. L'étude récente dont la puissance était très importante apparaît confirmer ce risque. Il s'agit de l'analyse d'une cohorte de 1 600 000 nouveau-nés (provenant de registres populationnels de 5 pays nordiques) dont 11 014 avaient été exposés in utero à un IRS après 20 semaines de grossesse et 17 053 en début de grossesse (avant 8 semaines).

Le risque d'HTAP apparaît multiplié par 2 (IC 95 % 1,5 - 3) en cas de prise après 20 semaines par rapport à l'absence de prise, excès de risque similaire pour les IRS concernés par l'étude (fluoxétine, paroxétine, citalopram, escitalopram, sertraline). En cas de prise en début de grossesse le risque n'est que faiblement augmenté, + 40 % (OR = 1,4 IC 95 % 1 - 2).

Il existe donc un risque au moins faible de grossesse mais en valeur absolue ce risque est minime du fait de l'incidence faible des HTAP chez le nouveau-né (1 à 2 pour 1 000).

La question du traitement antidépresseur doit être évalué au cas par cas et dépend à côté d'un risque qui n'est que limité, de la prise en compte de la sévérité d'une dépression et de ses conséquences chez la femme enceinte.

Meir Steiner. prenatal exposure to antidepressants: how safe are they? Am J Psychiatry, 2012; 169: 1130-2.

Keiler H. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. BMJ 2011;344:d8012doi:10.1136/bmj.d8012. On line.

6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

<p>ALENDRONATE (Fosamax®) Syndrome néphrotique Néphrologie Après quatre mois de traitement chez un homme de 36 ans (avec de la vitamine D) pour une ostéoporose. Œdèmes des membres inférieurs d'aggravation progressive avec prise de poids conséquente (13kg). Mise en évidence d'une protéinurie massive. Arrêt du traitement et mise sous diurétiques. Evolution favorable. Protéinurie non détectable au bout de 40 jours. Osteoporosis Int 23 : 2059-62 2012 Nephrotic syndrome after oral bisphosphonate (alendronate) administration in a patient with osteoporosis. Yilmaz et coll.</p>
<p>ALISKIREN (Rasilez®) Insuffisance rénale aiguë Néphrologie Observation chez un patient de 43 ans ayant une insuffisance rénale chronique et une cardiomyopathie dilatée, qui a développé une insuffisance rénale aiguë ischémique. Initialement traité par énalapril et spironolactone. Quelques semaines après adjonction à ce traitement d'aliskiren, sensation de malaise, perte d'appétit, élévation de la créatinémie. Evolution favorable après arrêt de l'aliskiren et baisse des doses d'énalapril et de spironolactone. Observation évocatrice du rôle potentiellement néfaste de l'association de plusieurs médicaments inhibant le système rénine-angiotensine-aldostérone (pas seulement chez le diabétique). Clin Exp Nephrol 16 : 333-6 2012 Aliskiren-associated acute kidney in a patient with pre-existing chronic kidney disease cardiomyopathy. Yamanuchi J et coll.</p>
<p>ALLOPURINOL (Zyloric®) Réactions cutanées sévères Dermatologie Série rétrospective de 20 cas chez des chinois de Hong Kong (11 femmes, 9 hommes de 33 à 96 ans) qui ont développé un syndrome de Stevens Johnson (6), un DRESS syndrome (6), un syndrome de Lyell (7) ou un érythème polymorphe sévère (1). Survenue au bout de 10 - 56 jours. Amélioration symptomatique à l'arrêt mais évolution fatale dans 5 cas. Tous les patients (sauf le cas d'érythème polymorphe) ont été testés positifs par l'allèle HLA-B* 58 :01. Br J Dermatol 167 : 44-9 2012 Association between HLA-B* 58:01 allele and severe cutaneous adverse reactions with allopurinol in Han Chinese in Hong Kong. Chiu et coll.</p>
<p>ALTEPLASE (Actilyse®) Oedème angio-neurotique Immunologie Chez une femme de 74 ans traitée par un IEC (lisinopril) et qui, dans les minutes qui ont suivi une administration en bolus d'altéplase (rt-PA) dans le cadre d'une thrombolyse pour AVC, a présenté un œdème des lèvres et de la langue, résolutif en 24 heures. Rôle favorisant des IEC pour la survenue d'angio-œdèmes sous rt-PA. Neurocrit Care 16 : 440-3 2012 Angioedema after tPA what neurointensivists should know. Fugate JE et coll.</p>
<p>ARIPIPRAZOLE (Abilify®) Agranulocytose Hématologie Cas chez une femme de 76 ans qui a déjà présenté des épisodes d'agranulocytose avec différents neuroleptiques (flupentixol, halopéridol, pérphénazine, rispéridone). Après 21 jours de traitement par aripiprazole, fièvre, infiltrats pulmonaires à la radio avec leuconéutropénie sévère. Plusieurs épisodes d'infection pulmonaire et évolution fatale. Psychopharmacotherapy 19 : 76-8 2012 Fatal pneumonia during agranulocytosis in a predisposed patient treated by aripiprazole. Dabbert et coll.</p>
<p>BCG (Immucyst®) Tuberculose pulmonaire Pneumologie Après la 7ème administration de BCG intravésical (pour cancer de la vessie), malaise avec frissons. Apparition ensuite d'une dyspnée avec désaturation en O2. Radio : infiltrats pulmonaires bilatéraux. Scanner : nodules disséminés dans le parenchyme pulmonaire et images en verre dépoli. Amélioration rapide sous traitement anti-tuberculeux. Thorax 67 : 933-4 2012 Pulmonary complication of intravesicular BCG immunotherapy. Davies et coll.</p>

<p>BEVACIZUMAB (Avastin®)</p> <p>Perforation de la cloison nasale ORL</p> <p>Deux cas rapportés de cette complication liée à l'effet anti-angiogène de cet anti-VEGF (dans le cadre de cancers du sein, invasif une fois et métastatique dans l'autre). Notion de congestion nasale, de saignements de nez et mise en évidence d'une perforation de la cloison nasale de respectivement 5 et 3 mm. Réparation chirurgicale nécessaire dans le premier cas.</p> <p>Comm Oncol 9 : 259-62 2012 Nasal septum perforation induced by bevacizumab in patients with breast cancer. Chaudhary et coll.</p>
<p>BEVACIZUMAB (Avastin®)</p> <p>Eruption acnéiforme Dermatologie</p> <p>Chez un patient de 37 ans traité pour un hémangiopéricytome méningé. Papules violacées avec nodules du tronc puis se généralisant. A la biopsie, infiltrat lymphocytaire.</p> <p>Dermatol on line J 18, sept 2012 Follicular acneiform eruption induced by bevacizumab. Gavriolova et coll.</p>
<p>BEVACIZUMAB (Avastin®)</p> <p>Perforation digestive Hépato-gastro-entérologie</p> <p>Série de 37 cas dans le cadre d'une étude rétrospective d'une cohorte de 1953 patients ayant reçu cet anti-VEGF dans le cadre d'un cancer colorectal. La majorité des cas sont survenus dans les 6 premiers mois de traitement. L'effet anti-angiogène en particulier responsable d'une réduction rapide de taille de la tumeur est la principale explication de la perforation. Association dans 8 cas à une radiothérapie préalable.</p> <p>Eur J Cancer 48 : 1126-32 2012 Gastro-intestinal perforation associated with bevacizumab in metastatic colorectal cancer. Kabinavar et coll.</p>
<p>CABERGOLINE (Dostinex®)</p> <p>Valvulopathie Cardiovasculaire</p> <p>Trois cas dans le cadre d'une étude observationnelle cas-contrôle chez 338 patients atteints d'hyperprolactinisme (deux fois avec la cabergoline et une fois avec la bromocriptine, Parlodel® pendant 20 ans). Mise en évidence en échocardiographie de régurgitation aortique chez les trois patients associée à une régurgitation mitrale dans deux cas. Patients asymptomatiques. Atteintes valvulaires donc possibles avec la cabergoline malgré les doses plus faibles dans cette indication que dans celles utilisées dans le cadre d'un effet antiparkinsonien, indication non reconnue en France.</p> <p>Eur J Endoc 167 : 17-25 2012 Increased prevalence of subclinical cardiac valve fibrosis with prolactinomas on long-term bromocriptine and cabergoline treatment. Elenkova et coll.</p>
<p>CITALOPRAM (Seroplex®, Séropram®)</p> <p>Lupus cutané Dermatologie</p> <p>Chez une femme de 71 ans traitée pour dépression depuis 6 mois. Eruption d'évolution favorable à l'arrêt et dermocorticoïdes. Reprise ensuite du citalopram quelques mois plus tard. Deux jours plus tard, réapparition d'un érythème prurigineux avec phlyctènes et infiltrats au niveau du tronc avec fièvre. Données histologiques et biologiques compatibles avec un lupus cutané subaigu. Evolution favorable à l'arrêt et sous un autre anti-dépresseur (mirtazapine).</p> <p>Gen Hosp Psy 34 : 541-5 2012 Citalopram-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. First case and review concerning photosensibility in selective serotonin reuptake inhibitors. Rohrs et coll.</p>
<p>DABIGATRAN (Pradaxa®)</p> <p>Hémorragie intracérébrale Neurologie</p> <p>Chez un homme de 83 ans recevant ce traitement dans le cadre d'une fibrillation auriculaire depuis un mois (150 mg 2/j). Chute de sa hauteur avec traumatisme crânien léger. Mise en évidence d'une hémorragie intracérébrale de petite taille. Au cours de l'hospitalisation apparition d'une dysarthrie. Au scanner, progression marquée de l'hémorragie constatée précédemment. Administration de Novoseven mais l'état clinique se détériore rapidement. Progression très importante de l'hémorragie sur un nouveau scanner. Evolution fatale.</p> <p>J Neurosurg 116 : 1093-6 2012 Neurosurgical complications of direct thrombin inhibitors catastrophic hemorrhage after mild brain injury in a patient receiving dabigatran. Garber et coll.</p>
<p>DOXORUBICINE (Adriblastine®,...)</p> <p>Pneumopathie interstitielle Pneumologie</p> <p>Dans le cadre d'une chimiothérapie adjuvante pour cancer de l'ovaire. 33 jours après la première administration, fièvre. Puis après la deuxième administration fièvre, toux sèche, dyspnée sévère, crépitations à l'auscultation. En imagerie, infiltrats interstitiels alors que le scanner thoracique réalisé avant toute administration de doxorubicine était tout à fait normal. Arrêt du traitement et corticothérapie. Evolution favorable.</p> <p>Med Oncol 29 : 1255-7 2012 Interstitial pneumonitis induced by pegylated doxorubicin in a patient with recurrent ovarian cancer. Inaba K et coll.</p>
<p>DULOXETINE (Cymbalta®)</p> <p>Colite microscopique Hépato-gastro-entérologie</p> <p>Chez une femme de 50 ans traitée au long cours pour dépression. Diarrhée aqueuse avec douleurs abdominales et ballonnement. Coloscopie normale. A l'histologie, colite lymphocytaire. Evolution favorable dans les deux semaines suivant l'arrêt du traitement.</p> <p>J Clin Gastroenterol 46 : 717-8 2012 Duloxetine-induced lymphocytic colitis. Gwillim EC et coll.</p>
<p>DULOXETINE (Cymbalta®)</p> <p>Blépharoptose Ophtalmologie</p> <p>Chez une femme de 23 ans traitée pour dépression. Au 3ème jour du traitement, abaissement de la paupière supérieure gauche d'aggravation progressive obligeant la patiente à tenir sa paupière avec un doigt pour pouvoir voir correctement. La ptose était accompagnée de fasciculations. Deux jours après l'arrêt du traitement tout est rentré dans l'ordre. Pas de réapparition dans les 6 mois suivants (sous un autre antidépresseur : sertraline).</p> <p>Gen Hosp Psy 34 : e9-10 2012 Reversible ptosis probably related to duloxetine use. Ozkowe et coll.</p>

<p>ETANERCEPT (Enbrel®) Sarcoïdose Pneumologie Trois cas dans le cadre de traitement de rhumatismes inflammatoires (SPA, arthrite juvénile et PR). Après 1 à 3 ans de traitements, diverses manifestations de sarcoïdose pulmonaire et/ou extra pulmonaire. Dans un cas, réapparition sous la forme d'adénopathies cervicales après reprise du traitement par étanercept. Dans un autre cas, reprise d'un autre anti TNF (adalimumab) sans réapparition des symptômes. Rheumatol Int 32 : 1049-53 2012 Development of sarcoidosis following etanercept treatment. Skore et coll.</p>
<p>FER (SULFATE FERREUX) (Tardyféron®) Nécrose muqueuse bronchique Pneumologie Nouvelle observation chez une femme de 68 ans avec mise en évidence lors d'un PET scan (dans le cadre de la prise en charge d'un cancer du sein) d'anomalies au niveau d'une bronche avec épaississement circonférentiel et augmentation locale de l'activité métabolique. A la bronchoscopie, aspect de nécrose avec aspect brunâtre des lésions. Notion d'une fausse route avec aspiration d'un comprimé de sulfate de fer. Le comprimé a semble-t-il libéré progressivement du fer responsable d'une coloration brunâtre de la bronche avec nécrose caustique. Am J Resp Crit Care Med 186 : 460 2012 The iron lady. Grosu et coll.</p>
<p>LINEZOLIDE (Zyvoxid®) Rhabdomyolyse rhumatologie Patient de 37 ans (dans un essai clinique) traité pour une tuberculose avec BK résistant. Rôle spécifique du linézolide suggéré sur la notion d'une réintroduction positive. Clin Inf Dis 54 : 1824-7 2012 Rhabdomyolysis in a patient treated with linezolid for extensively drug-resistant tuberculosis. Carroll et coll.</p>
<p>MOXIFLOXACINE (Izilox®) Purpura thrombotique thrombopénique Hématologie Premier cas publié à l'occasion d'une reprise de traitement (après premier traitement pendant 5/6 semaines plus tôt pour sinusite). Avec hyperéosinophilie. Diagnostic d'anémie hémolytique microangiopathique. Case Rep Med n° 459140 2012 Moxifloxacin induced thrombotic thrombocytopenic purpura. Surana et coll.</p>
<p>NARATRIPTAN (Naramig®) Ischémie mésentérique Vasculaire Chez une femme de 61 ans sans antécédent cardio-vasculaire. Après prise d'une dose excessive (jusqu'à 6 cp/j de 2,5mg) en raison d'une crise migraineuse rebelle, hospitalisation en raison de violentes douleurs abdominales. Pas de diagnostic initial puis traitement symptomatique, réapparition de douleurs qui pourront être rapportées à une ischémie mésentérique qui va se compliquer de défaillance multiviscérale et nécessiter 3 interventions successives avec résection d'une partie importante du grêle ainsi que du colon droit et de la moitié du colon transverse. Rôle possible d'une interaction avec le jus de pamplemousse pris en même temps en quantité importante. Ann Fr Anesthésie Rea 31 : 472-4 2012 Ischémie mésentérique étendue associée à la prise excessive de naratriptan et de jus de pamplemousse. Gargaud S et coll.</p>
<p>ORLISTAT (Xénical®) Ulcérations buccales aphteuses Stomatologie Deux observations chez des hommes de respectivement 34 et 35 ans. Dans l'un des deux cas, l'ulcération est apparue 2-3 jours après une dernière prise d'orlistat et a disparu en une dizaine de jours. Il s'agissait de deux ulcérations profondes avec bords érythémateux de 0,5-1 cm. Tableau clinique comparable chez le deuxième patient. Dans un cas, réapparition d'aphtes dans les 3 jours de la reprise d'orlistat deux mois plus tard. Am J Health syst Pharm 69 : 1462-4 2012 Oral aphthous ulcers associated with orlistat. Sheikh-Tahor M et coll</p>
<p>PANTOPRAZOLE (Inipomp®) Pancréatite aiguë Hépatogastro-entérologie Chez un enfant de 11 ans traité pour un reflux gastro-œsophagien (traitement démarré à 40 mg/j). A partir de la 2ème semaine de traitement, nausées, vomissements, distension abdominale puis douleurs épigastriques. Evolution favorable à l'arrêt. Ther Drug Mon 34 : 242-4 2012 Ther Drug Mon 2012 34 242-4 Oral pantoprazole induced acute pancreatitis in a 1- years old child. Dan S et coll.</p>
<p>QUININE (Hexaquine®) Oedème pulmonaire Pneumologie Plusieurs épisodes avec un tableau clinique relativement sévère et nécessité d'une prise en charge en unité de soins intensifs, épisodes qui se sont révélés être rythmés par la prise de quinine pour calmer des crampes nocturnes des jambes. Plus d'épisodes d'OAP après arrêt définitif de la quinine. BMJ Case Reports 2012 Flash pulmonary edema. A rare but serious side-effect of quinine sulphate. Raine et coll.</p>
<p>RALTEGRAVIR (Isentress®) Lithiase rénale Néphrologie Chez une femme de 25 ans traitée depuis 4 ans pour une infection VIH par raltegravir, darunavir et ritonavir. Hospitalisée pour fièvre avec douleur du flan droit qui s'avèrera au scanner, liée à une pyélonéphrite obstructive droite avec un calcul de 8 mm obstructif dans les voies pyélocalicielles. A l'analyse du calcul retiré chirurgicalement, grandes quantités de raltegravir (269 µg/mg) et à un moindre degré de ritonavir (23µg/mg) et de darunavir (15,6µg/mg). Les taux sanguins de raltegravir étaient dans la zone thérapeutique. AIDS 26 : 1323-4 2012 Raltegravir-induced nephrolithiasis A case report. Vassalo et coll.</p>
<p>RIFAMPICINE (Rifadine®) Interaction Deux observations où ont pu être mises en évidence des baisses des concentrations de linézolide après adjonction de rifampicine dans le cadre du traitement d'infections osseuses staphylococques. Remontée des concentrations de linézolide après arrêt de la rifampicine et amélioration clinique. Scand J Inf Dis 44 : 548-50 2012 Decreased serum linezolid concentrations in two patients receiving linezolid and rifampicine. Hoyo I et coll.</p>

<p>RITODRINE (Prépar®) Agranulocytose Hématologie Deux cas chez des femmes traitées pour une menace d'accouchement prématuré (100µg/min) augmentés jusqu'à un maximum de 200). Baisse des GR et des GB. Dans un des cas, test de stimulation lymphocytaire positif. Evolution rapidement favorable à l'arrêt. Aucun autre médicament n'avait été pris. J Obst Gyn Res 38 : 574-7 2012 Agranulocytosis associated with intravenous ritodrine hydrochloride therapy two case reports with different mechanisms. Yanada R et coll.</p>
<p>SERTRALINE (Zoloft®) Colite microscopique Hépatogastro-entérologie Rapportée chez une femme d'une soixantaine d'années traitée pour dépression. Diarrhée s'étant installée quelques jours après l'instauration du traitement. Diagnostic de colite lymphocytaire prouvé histologiquement. Lakartidningen 109 : 38 2012 Possible connection between lymphocytic colitis and sertraline treatment. Lindh et coll.</p>
<p>SIMVASTATINE (Zocor®, Lodalas®) Interaction Rhabdomyolyse rhumatologie Chez une femme de 67 ans après consommation de grandes quantités de jus de canneberges (airelles à gros fruits rouges) depuis 2 semaines. Douleurs musculaires sévères avec faiblesse musculaire, CPK très élevées et élévation relative des transaminases. Rôle a priori d'un effet inhibiteur (à rapprocher de cas similaires avec le jus de pamplemousse ?). Clin Ger 20 : 38-42 2012 Interaction between simvastatin and cranberry juice in an elder'. Goldenberg et coll.</p>
<p>STAVUDINE (Zérit®) Pancréatite aiguë Hépatogastro-entérologie Chez un enfant de 9 ans sous traitement anti VIH (avec zidovudine, lamivudine et névirapine) depuis 3 ans. Depuis 8 mois, la zidovudine avait été remplacée par la stavudine (en raison d'une anémie). Douleurs abdominales, vomissements, mouvements anormaux et fourmillements des extrémités. Diagnostic posé de pancréatite confirmé au scanner. Ind J Pharmacol 44 : 523-5 2012 Stavudine induced acute necrotizing pancreatitis with tetany in a pediatric patient. Patel et coll.</p>
<p>SULFADIAZINE (Adiazine®) Lithiase urinaire Urologie Chez un patient infecté VIH avec toxoplasmose cérébrale. Détérioration de la fonction rénale 13 jours après la mise en route du traitement. Elévation rapide de la créatininémie. Mise en évidence de calculs dans les uretères avec hydronéphrose. Arrêt de la sulfadiazine. Evolution favorable à l'arrêt (et après néphrostomie). Int J STD and AIDS 23 : 210-2 2012 Sulphadiazine-induced obstructive renal failure complicating treatment of HIV-associated toxoplasmosis. Allinson et coll.</p>
<p>TIGECYCLINE (Tygacil®) Pancréatite aiguë Hépatogastro-entérologie A propos de deux cas dans le cadre du traitement d'une infection des tissus mous (patients de 64 et 58 ans traités pour une infection au niveau des orteils). Après respectivement 6 et 7 jours de traitement. Evolution rapide favorable à l'arrêt. Acta Belg Clin 67 : 229-32 2012 Tigecycline-induced acute pancreatitis. Marot JC et coll.</p>
<p>TOPIRAMATE (Epilex®) Somnambulisme Neurologie Cas chez une femme de 35 ans migraineuse. La 2ème nuit suivant la mise en route du traitement, après 2 heures de sommeil, se met à déambuler en état de transe. Récidive lors des nuits ultérieures. Disparition de ces manifestations à l'arrêt du traitement. J Clin Sleep Med 8 : 197-8 2012 Topiramate-induced somnambulism in a migraineur. A probable idiosyncratic adverse effect. Mathew</p>
<p>VENLAFAXINE (Effexor®) Hypertriglycéridémie, pancréatite Métabolisme, hépatogastro-entérologie Chez un homme de 30 ans, après trois mois de traitement, hospitalisation pour douleurs abdominales et vomissements, tachypnée. Mise en évidence d'une pancréatite hypertriglycéridémique. Après arrêt du traitement (et plasmaphérèse) les triglycérides sont passés de 43 mmol/l à 2,4 en trois jours avec disparition des douleurs abdominales, des vomissements et des signes de pancréatite. BMJ Case Rep 14 2012 Plasma exchange in the management of hypertriglyceridaemic pancreatitis triggered by venlafaxine. Sevastin et coll.</p>