

VIGIPHARM - AMIENS

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

ET DE RENSEIGNEMENT SUR LE MEDICAMENT DE PICARDIE

MEILLEURS VŒUX pour l'année 2013

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

SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A) le Dabigatran (Pradaxa®) est contre-indiqué dans les fibrillations auriculaires chez les patients porteurs de prothèses valvulaires	2
B) Réévaluation du rapport bénéfice risque du tétrazépam (Myolastan® et 14 génériques)	2
C) Réévaluation de l'anti-acnéique Diane® 35 et générique (éthinyloestradiol + acétate de cyprotérone) utilisé à 85 % hors AMM comme contraceptif oral	2
D) De nouvelles précisions sur les modalités d'utilisation de la bivalirudine (Angiox®) lors des interventions coronaires percutanées	2
E) Surveillance cardiologique lors d'une première administration de Gilenya® (fingolimod) pour la SEP	2
2- DONNÉES ACTUALISÉES CONCERNANT LE RISQUE THROMBOEMBOLIQUE DE LA CONTRACEPTION ORALE	3
3- UNE SÉRIE DE 6 CAS D'ATTEINTES HÉPATIQUES SÉVÈRES SOUS STATINES	9
4- ATTENTION AUX AINS APRÈS INFARCTUS DU MYOCARDE	9
5- UNE ÉTUDE SUR LES RISQUES DE L'ASSOCIATION ANTI-HYPERTENSEURS-AINS	10
6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	10

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

Vous pouvez consulter les anciens numéros de Vigipharm-amiens sur notre site web à l'adresse : <http://www.chu-amiens.fr/pharmaco> (inscription gratuite) rubrique Documentation pour les années 2006 à aujourd'hui ou rubrique Vigipharm pour les années 2003-2006.
Un moteur de recherche des reflets de la littérature est disponible à la rubrique Reflets de la littérature.



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



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

A) Le Dabigatran (Pradaxa®) est contre-indiqué dans les fibrillations auriculaires chez les patients porteurs de prothèses valvulaires

Cette contre-indication fait suite à la mise en évidence dans une étude clinique réalisée dans cette indication (étude RE-ALIGN) versus AVK, d'une augmentation à la fois des événements thromboemboliques et des accidents hémorragiques. Pour rappel les nouveaux anticoagulants oraux (le dabigatran mais aussi le rivaroxaban, Xarelto® et l'apixaban Equilis®) ont une indication dans la fibrillation auriculaire non valvulaire.

Point d'information ANSM et lettre aux prescripteurs de janvier 2013.

B) Réévaluation du rapport bénéfice risque du tétrazépam (Myolastan® et 14 génériques)

Celle-ci va être menée au niveau européen à la demande de l'ANSM, laquelle fait suite aux résultats d'une enquête nationale de pharmacovigilance. Celle-ci avait démarré en 2011 à la suite du signalement d'un nouveau cas d'effet indésirable cutané sévère. Au niveau national, il a ainsi pu être analysé 1 616 notifications avec ce médicament indiqué depuis 1969 dans les contractions musculaires douloureuses dont 648 cas graves. La moitié des effets indésirables rapportés étaient cutanés : 805 cas dont 305 graves. Il y avait notamment 33 syndromes de Stevens-Johnson dont un d'évolution mortelle, 33 syndromes de Lyell dont neuf mortels, 59 érythèmes polymorphes dont un mortel, 15 syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS), 5 cas de pustulose exanthématique aiguë (PEAG) ainsi qu'il y avait également de nombreux cas d'anaphylaxie 118 cas d'urticaire parfois associée à un œdème palpébral ou de la face, 21 œdèmes de Quincke, 10 angio-œdèmes, ainsi que deux chocs anaphylactiques.

Au vu de ces résultats, il est apparu qu'une réévaluation du rapport bénéfice-risque s'imposait. A noter qu'au vu d'un service médical rendu jugé insuffisant, ce médicament n'est plus remboursé depuis octobre 2011.

Dans l'attente des résultats de cette réévaluation, l'ANSM rappelle que le traitement par décontracturant musculaire est symptomatique et qu'il existe des alternatives thérapeutiques dont des prises en charge non médicamenteuses. Quand les spécialités à base de tétrazépam doivent être utilisées, l'ANSM recommande de limiter leur durée d'utilisation au strict minimum. Le traitement ne devrait pas dépasser 3 jours.

Communiqué de l'ANSM (point d'information du 11/01/13).

C) Réévaluation de l'anti-acnéique Diane® 35 et générique (éthinyloestradiol + acétate de cyprotérone) utilisé à 85 % hors AMM comme contraceptif oral

Celle-ci avait été décidée avant l'actuelle « tempête médiatique concernant les contraceptifs oraux avec progestatif de 3^{ème} et 4^{ème} génération (voir chapitre suivant).

DERNIÈRE MINUTE (en date du 30/01/13)

Les données de cette réévaluation ont abouti à une prise de position de l'ANSM. Il est conclu que le rapport bénéfice/risque de DIANE 35 et de ses 13 génériques est défavorable dans le traitement de l'acné, eu égard notamment au risque thromboembolique veineux et artériel auxquels ils exposent les femmes traitées. De surcroît, l'usage important de ces médicaments en tant que contraceptifs doit être considéré comme non conforme à l'AMM (car leur efficacité dans cette indication non démontrée au regard des critères permettant de donner une indication dans la contraception, critères reposant en particulier sur la détermination de l'indice de Pearl).

Une suspension de l'AMM de Diane 35® et ses génériques prendra effet dans un délai de l'ordre de 3 mois, délai permettant le relais vers une alternative thérapeutique.

Dans l'immédiat, il est demandé :

- aux patientes de ne pas interrompre brutalement leur traitement et de prendre rendez-vous avec leur médecin ou avec tout autre prescripteur afin de réévaluer leur prise en charge ;
- aux médecins de ne plus prescrire ces médicaments (ni initiation de traitement, ni renouvellement) ;
- aux pharmaciens de ne délivrer que les traitements minimaux nécessaires pour éviter toute rupture brutale de traitement jusqu'à ce que la patiente consulte à nouveau son médecin ou un autre prescripteur (et de délivrer des boîtes de 1 mois de traitement préférentiellement).

A l'issue de cette période de 3 mois, l'ensemble des lots présents sur le marché sera retiré.

En parallèle, ces médicaments étant autorisés dans la plupart des autres Etats Membres européens, l'ANSM doit mettre en place une procédure dite d'arbitrage au niveau communautaire, visant à retirer, suspendre ou modifier l'ensemble des AMM concernées en Europe.

D) De nouvelles précisions sur les modalités d'utilisation de la bivalirudine (Angiox®) lors des interventions coronaires percutanées

En fonction de pratiques non-conformes, ces modalités font l'objet de nouvelles précisions (dose à administrer en bolus et perfusion à mettre en place immédiatement ensuite, adaptation du schéma chez l'insuffisant rénal modéré, contre-indication chez l'insuffisant rénal sévère ou terminale).

E) Surveillance cardiologique lors d'une première administration de Gilenya® (fingolimod) pour la SEP : aussi lors de la reprise d'un traitement si celui-ci avait été interrompu et lors de la 2^{ème} dose si lors de la première administration une bradyarythmie a justifié un traitement.

2- DONNÉES ACTUALISÉES CONCERNANT LE RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE DE LA CONTRACEPTION ORALE

Il est connu de longue date que la contraception estroprogestative est à l'origine d'un sur-risque de thrombose veineuse, risque estimé à un doublement du risque spontané. Le rôle de l'éthinyloestradiol (EE) a été reconnu avec la notion d'un sur-risque pour les anciens contraceptifs contenant 50 µg d'EE par rapport à des contraceptifs moins dosés. Un seuil a pu être défini avec la démonstration qu'une contraception orale avec 35 µg d'EE était à l'origine d'un risque plus faible qu'avec 50 µg. Par contre, il n'y a pas de démonstration apportée pour une diminution supplémentaire de risque pour des niveaux plus faibles (EE inf à 35 µg).

Le rôle de la composante progestative n'est apparu qu'ensuite avec des arguments pour un risque différent d'un progestatif à un autre. Des données contradictoires ont en particulier concerné la drospirénone et avaient à l'époque été à l'origine d'une médiatisation dans les années 2002 et d'une psychose dite « pill scare » dans certains pays avec chute de son utilisation (et arrêts de contraceptions à l'origine de grossesses non désirées et d'IVG), phénomène en fait déjà rapporté pour les mêmes raisons dans les années 1995 en Grande Bretagne avec les pilules dites de 3^{ème} génération.

Les pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération avaient été promues pour leur intérêt (en fait non démontré de façon indiscutable) vis-à-vis des saignements menstruels, de la dysménorrhée, des syndromes prémenstruels, des migraines cataméniales et surtout de l'acné.

Pour rappel, tableau (page suivante) des principales formes de contraception orale actuellement sur le marché.

Estro-progestatifs sur le marché dans l'indication contraception orale

Génération du progestatif	DCI	Nombre de phases	spécialités
1 ^{ère}	Noréthistérone	3	Triella® EE = 35 µg
2 ^{ème}	Lévonorgestrel	1	Minidril® EE = 30 µg Ludéal® EE = 30 µg Zikiale® EE = 30 µg Leeloo® EE = 20 µg Lovavulo® EE = 20 µg Optilova® EE = 20 µg
		2	Adépal® EE = 30 µg puis 40 µg Pacilia® EE = 30 µg puis 40 µg
		3	Trinordiol® EE = 30 µg puis 40 µg puis 30 µg Amarance® EE = 30 µg puis 40 µg puis 30 µg Daily® Gé EE = 30 µg puis 40 µg puis 30 µg Evanecia® EE = 30 µg puis 40 µg puis 30 µg
	Norgestrel	1	Stediril® (EE = 50 µg)
3 ^{ème}	Désogestrel	1	• 150 µg + 20 µg EE : Mercilon®, Cycléane 20®, Desobel Gé 150/20®, Ethinylestradiol Biogaran 150/20®, • 150 µg + 30 µg EE : Varnoline® et Varnoline® continu Desobel Gé 150/30®, Desogestrel Ethinylestradiol Biogaran/Zentiva 150/30®
	Gestodène	1	• 60 µg + 15 µg EE : Melodia®, Minesse®, Sylviane®, Edenelle®, Gestodene Ethinylestradiol Biogaran/Teva/Arrow/Zentiva 60/15® • 75 µg + 15 µg EE : Harmonet®, Meliane®, Carlin® 75/20, Efezial 75/20®, Felixita 75/20®, Gestodene Ethinylestradiol 75/20®, Actavis/Arrow/Biogaran/EG/Ranbaxy/Ratiopharm/Sandoz/Teva/Zentiva/Zydus • 75 µg + 30 µg EE : Minulet®, Moneva®, Carlin® 75/30, Efezial 75/30, Félixita 75/30, Gestodène Ethinylestradiol 75/30, Actavis/Arrow/Biogaran/EG/Ranbaxy/Ratiopharm/Sandoz/Teva/Zentiva/Zydus
		3	Phaeva®, Tri-Minulet®, Perléane®
	Norgestimate	1	Cilest®, Effiprev®
		3	Tricilest®, Triafermi®
	Chlormadinone	1	Belara®
4 ^{ème}	Drospirénone	1	• 3 mg + EE 30 µg Jasmine®, Drospibel®, Drospirenone, Ethinylestradiol 3 mg/30 µg Biogaran • 3 mg + EE 20 µg Jasminelle – Bélanette – Drospibel 3 mg/20 µg – Drospirenone Ethinylestradiol 3 mg/20 µg Biogaran et avec 7 jours de placebo Jasminelle continu – Drospirenone Ethinylestradiol 3 mg/20 µg Biogaran continu. Avec 4 jours de placebo Yaz - Rimendia

Ne figure pas dans ce tableau **DIANE 35** associant 35 µg d'EE et 2 mg d'acétate de cyprotérone (et ses 10 génériques) dont l'indication n'est pas la contraception orale mais le

« traitement de l'acné chez la femme », d'efficacité modérée et n'apparaissant qu'après plusieurs mois de traitement) même s'il existe une très large utilisation hors AMM comme contraceptif (85 % des cas environ). Avec cette association entre éthinyloestradiol et acétate de cyprotérone (progestatif anti-androgène), avait été rapportées des données qui comme pour les pilules dites de 3^e et 4^e génération mettaient en évidence un surcroît de risque thrombo-embolique veineux. Une évaluation de cette problématique est en cours à l'ANSM (voir le chapitre « Infos... » en début de ce Vigipharm).

Autres contraceptifs oraux :

- avec estrogène autre que l'éthinyloestradiol : estradiol + normogestrol Zoely®, valérate d'estradiol + dienogest Qlaira®
- progestatifs seuls lévonorgestrel (2^{ème} génération) = Microval® et désogestrel (3^{ème} génération) = Cérazette® et Desogestrel 75 µg® Actavis/Biogaran/Mylan/Teva.

ÉTUDES RÉCENTES CONCERNANT LES ÉVÉNEMENTS THROMBO-EMBOLIQUES VEINEUX

Trois études pharmaco-épidémiologiques portant sur des populations importantes ont abouti à relancer les questions sur la problématique du risque thrombo-embolique veineux des pilules contenant des progestatifs dits de 3^{ème} et 4^{ème} génération.

La première étude a analysé les données de la UK General Practice Research Database

(base de données des généralistes anglais utilisée dans de nombreuses études pharmaco-épidémiologiques) concernant les femmes de 15 à 44 ans, sans facteur de risque thrombo-embolique majeur, ayant initié une contraception orale avec une pilule contenant 30 µg d'EE en association à la drospirénone ou au lévonorgestrel, entre mai 2002 et septembre 2009 (1).

61 cas d'accident thrombo-embolique veineux dit idiopathiques (sans facteur identifié de risque de thrombose) ont été identifiés sur la période, et ont été appariés à 215 contrôles.

Un risque relatif apparaît multiplié par 3,3 pour les utilisatrices d'une pilule contenant de la drospirénone par rapport aux utilisatrices d'une pilule au lévonorgestrel (incidence d'accidents thrombo-emboliques veineux était de 23,0 pour 100.000 femmes-années (IC 95 % 13,4 – 36,9) avec la drospirénone contre 9,1 pour 100.000 femmes-années (IC 95 % 6,6-12,2) avec le lévonorgestrel).

La seconde étude a été réalisée à partir de données de la société américaine

PharMetrics (programmes de gestion et de financement des soins). Elle a pris en compte toutes les femmes de cette base de données de 15 à 44 ans ayant reçu une pilule à base de drospirénone ou de lévonorgestrel après le 1^{er} janvier 2002 (2).

Au total, 186 cas d'événement thrombo-embolique veineux ont été identifiés qui ont été appariés à 681 contrôles et il a été mis en évidence un **risque relatif multiplié par 2,3 chez les utilisatrices de la drospirénone par rapport aux utilisatrices du lévonorgestrel** (incidence de ces événements de 30,8 pour 100.000 femmes-années sous drospirénone contre 12,5 sous lévonorgestrel).

La troisième étude porte sur la base de données populationnelle danoise (3). Elle

concerne une cohorte de 8 010 290 femmes suivies (15 – 40 ans) entre 2001 et 2009, parmi lesquelles 4 307 ont développé un premier événement thrombo-embolique veineux (confirmé dans 2 947 cas).

Les auteurs se sont efforcés d'éliminer certains biais présents dans une évaluation réalisée antérieurement.

Les conclusions de cette étude sont que par rapport à l'absence de contraception orale, les pilules contenant 30 à 40 µg d'éthinyloestradiol étaient associées à un risque 2,9 fois plus élevé de thrombo-embolie veineuse avec le lévonorgestrel 6,6 fois avec le désogestrel, 6,2 fois avec le gestodène et 6,4 fois avec la drospirénone.

Par rapport aux **pilules contenant du lévonorgestrel** prises comme groupe de référence, et après ajustement en fonction de la durée d'utilisation, le **risque thrombo-embolique veineux était 2,2 fois plus élevé avec celles contenant du désogestrel, 2,1 fois plus élevé pour le gestodène et 2,1 fois plus élevé pour la drospirénone**. Le risque avec les pilules contenant ces trois progestatifs

est de 10 événements thrombo-emboliques veineux pour 10.000 femmes-années en moyenne. Les auteurs ont calculé que 2.000 femmes prenant des pilules au désogestrel, gestodène ou à la drospirénone devraient passer à une pilule au lévonorgestrel, pour qu'un événement thrombo-embolique veineux soit évité en un an.

Cette étude confirme par ailleurs l'absence de sur-risque thrombo-embolique avec les pilules uniquement progestatives et les dispositifs intra-utérins (DIU) libérant des hormones.

Les deux premières études ont été incluses dans une évaluation menée par l'Agence Européenne du Médicament qui a conclu que ce risque était plus élevé avec les pilules dont la composante progestative est la drospirénone qu'avec les autres, tout en considérant que ce risque était faible.

L'évaluation du risque thrombo-embolique veineux apparaît très dépendante de la prise en compte ou non des facteurs de risque de thrombose et tout particulièrement de la recherche des mutations génétiques en particulier concernant le facteur V Leiden (4).

UNE ÉTUDE RÉCENTE SUR LE RISQUE DE THROMBOSE ARTÉRIELLE

Le risque concerne également la survenue d'accidents de **thrombose artérielle** (AVC, infarctus du myocarde). Ceci a été confirmé récemment par Lidegaard et coll. à partir de la base de données populationnelles danoise sur une cohorte de 1 626 158 femmes âgées de 15 à 49 ans suivies pendant 15 ans avec pendant cette période d'observation 3 311 AVC ischémique (21,4/100 000 patients-années) et 1 725 infarctus du myocarde (10,1/100 000 patients-années) (5).

Après ajustement (sur l'âge, le niveau d'éducation, l'année, et les facteurs de risque), par rapport aux femmes sans contraception, les risques relatifs (RR) d'AVC ischémique et d'IDM parmi les femmes utilisant une contraception estro-progestative dosée entre 30 et 40 µg en éthinylestradiol étaient compris entre 1,40 et 2,20 pour l'AVC ischémique et 1,33 et 2,28 pour l'IDM, selon le progestatif associé. Pour une contraception faiblement dosée en estrogènes (20 µg), les risques relatifs étaient de 1,60 (IC 95 entre 1,37 et 1,86) pour les AVC ischémiques et 1,40 (IC 95 : 1,07 à 1,81) pour les infarctus du myocarde. Pour une contraception fortement dosée (50 µg), les risques relatifs étaient de 1,97 (IC 95 : 1,45 à 2,66) pour les AVC ischémiques et 3,73 (IC 95 : 2,78 à 5,00) pour les infarctus du myocarde.

Les différences observées en fonction des progestatifs associés n'étaient pas significatives. L'utilisation d'un anneau vaginal ou de patch transdermique était associée à un risque plus important d'AVC ischémique (respectivement multiplié par 2,5 et 3,2) mais les différences avec les autres contraceptions estro-progestatives n'étaient pas significatives.

Il est important de noter que les femmes n'utilisant plus de contraception hormonale avaient un risque thrombotique artériel comparable à celui des femmes n'en ayant jamais utilisé ce qui écarte l'hypothèse d'un effet à long terme des contraceptions hormonales sur ce risque.

Il faut ajouter qu'une augmentation du risque thrombotique artériel n'a été observée avec aucune des pilules progestatives pures.

Les auteurs concluent que parmi 10 000 femmes traitées par éthinylestradiol à 20 µg pendant un an, 2 présenteront une thrombose artérielle et 6,8 une thrombose veineuse.

ANALYSE DE CES DONNÉES PAR LES AUTORITÉS RÉGLEMENTAIRES

Le 1^{er} octobre 2012, l'ANSM a fait état de l'analyse de la question par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Il est fait état d'un « **risque de thrombose veineuse deux fois plus élevé chez les femmes utilisant un contraceptif oral combiné (COC) de 3^{ème} génération (contenant du désogestrel ou du gestodène) ou un COC contenant de la drospirénone (COC de 4^{ème} génération) que chez les femmes utilisant un COC de 2^{ème} génération contenant du lévonorgestrel** ».

Ce risque est considéré comme **rare**, mais en l'absence d'études comparatives montrant un bénéfice supplémentaire pour les pilules de 3^{ème} génération et pour les pilules contenant de la

drospirénone, la prescription par des pilules de 2^{ème} génération contenant du lévonorgestrel est recommandé en première intention, lorsqu'une contraception orale estroprogestative a été choisie.

Il est également précisé que le risque de thrombose veineuse (phlébite, embolie pulmonaire) avec les COC, est un effet indésirable bien connu, rare mais grave, maximal la première année d'utilisation ou lors d'une reprise d'un COC après interruption. Ce risque est deux fois plus élevé pour les COC contenant du désogestrel ou du gestodène (COC de 3^{ème} génération) ou de la drospirénone par rapport aux COC contenant du lévonorgestrel (COC de 2^{ème} génération).

En France, les prescriptions de COC de 3^{ème} génération et de COC contenant de la drospirénone sont en augmentation régulière. Ces pilules représentaient environ 50 % en 2010.

Le risque peut être ainsi quantifié. Par année, il concerne

- **0,5 et 1 femme pour 10 000 femmes non utilisatrices de pilules,**
- **2 femmes pour 10 000 utilisatrices de COC à base de lévonorgestrel (2^{ème} génération),**
- **3 à 4 femmes pour 10 000 utilisatrices de COC à base de désogestrel ou de gestodène (3^{ème} génération) ou à base de drospirénone (COC dite de 4^{ème} génération).**

- Dans environ 2 % des cas, les accidents thromboemboliques veineux sont d'évolution fatale.

- Pour comparaison, le risque de thrombose veineuse est de **60 cas pour 10 000 femmes** au cours de la grossesse.

- **Ce risque est plus élevé lors de la première année de prescription.**

De façon à minimiser le risque de thrombose veineuse (et artérielle) il est recommandé :

- **d'initier une contraception orale par COC de 2^{ème} génération contenant du lévonorgestrel,**
- **de ne pas interrompre les autres COC en l'absence de facteur de risque identifié (antécédents familiaux, tabagisme)**
- **de rechercher des facteurs de risque cardiovasculaire pour le risque de thrombose artérielle.**
- **d'informer les femmes de ce risque (et des signes cliniques évocateurs).**

La Haute Autorité de Santé (HAS) a été saisie fin 2011 d'une demande de réévaluation de l'ensemble des pilules contraceptives de troisième génération (remboursées ou non).

La première inscription au remboursement d'un contraceptif de ce type est récente puisqu'elle remonte à septembre 2009 avec Varnoline Continu®. Elle a été suivie en 2010 par d'autres spécialités et leurs génériques, le remboursement ayant été proposé pour améliorer l'accès à la contraception. Les pilules de 4^{ème} génération n'ont jamais été proposées pour un remboursement.

La Commission de Transparence de l'HAS (CT) avait évalué les COC de 3^{ème} génération en 2002 avec la conclusion d'un service médical rendu important. En 2007, ce SMR important avait été confirmé mais il avait été alors conclu au fait qu'ils ne devaient être prescrits qu'en deuxième intention (après des contraceptifs de première ou deuxième génération) (premières données alors disponibles concernant un surrisque d'événements thrombo-emboliques veineux).

L'inscription au remboursement fin 2009 et début 2010 de pilules de 3^{ème} génération s'est accompagnée d'un bond de leurs ventes en 2010. Leur part de marché était de 32 % (contre 1,5 % pour celles de première génération, 50 % pour celles de deuxième génération et 16,5 % les plus récentes, dites pilules de quatrième génération).

Dans son avis d'août 2012, la CT considère que le rapport efficacité/effets indésirables des COC de 3^{ème} génération est « faible » (alors qu'il était considéré comme « important » en 2007) au regard des données actualisées qui confirment un surrisque d'événements thrombo-emboliques veineux par rapport aux contraceptifs oraux de 1^{ère} génération et de 2^{ème} génération.

Ce sur-risque et l'absence d'avantage démontré en termes de tolérance clinique pour les femmes exposées aux contraceptifs oraux de 3^{ème} génération par rapport aux plus anciens conduisent la CT à estimer que le SMR de ces pilules est insuffisant ce qui implique le principe de leur **déremboursement**. Celui-ci a été décidé en septembre 2012 pour être mis en application le 30 septembre 2013. Cette période transitoire a été raccourcie avec une date avancée au 31 mars 2013.

Il est parallèlement **demandé par l'HAS comme par l'ANSM (6, 7) de ne prescrire les pilules de 3^{ème} génération qu'en 2^{ème} intention et de réaffirmer l'absolue nécessité de rechercher l'existence de facteurs de risque de thrombose** tout en redisant qu'une pilule de 3^{ème} génération jusque là bien tolérée chez une femme utilisatrice depuis une longue période ne doit pas être interrompue brutalement et que la poursuite de celle-ci doit faire l'objet d'une évaluation au cas par cas en envisageant un changement de contraceptif oral ou un autre mode de contraception.

Il est par ailleurs rappelé qu'il n'y a **aucune démonstration d'un bénéfice des pilules de 3^{ème} génération sur les effets indésirables comme l'acné, la prise de poids, les nausées, les mastodynies, la dysménorrhée, l'aménorrhée et les méno-métrorragies**, bénéfice qui avait été mis en avant pour ces pilules. Il n'y a par ailleurs aucune différence d'efficacité contraceptive entre ces différents types de pilules : index de Pearl nombre de grossesses pour 100 femmes sous contraception pendant un an ; < 1 pour toutes ces pilules (sauf bien sûr si oublié).

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a été saisie par le Ministère de la Santé et l'ANSM de l'inscription dans l'AMM des pilules de 3^e/4^e génération de la restriction de leurs indications.

Enfin, à l'occasion de la tempête médiatique générée par le risque thrombotique accru des contraceptifs « nouvelle génération », **un reproche fait au système français de recueil des effets indésirables médicamenteux est la sous-notification de ceux-ci par les professionnels de santé**, sous-notification d'autant plus marquée lorsque, comme pour la contraception orale, il s'agit d'un effet indésirable connu pour la classe thérapeutique.

AU TOTAL

- Le risque thrombo-embolique veineux est connu et confirmé avec la contraception orale (multiplié par un facteur 2).
- Il apparaît différent entre les pilules dites de 1^{ère}/2^{ème} génération et celles de 3^{ème}/4^{ème} génération sans qu'il y ait de bénéfice démontré pour ces dernières, lesquelles peuvent cependant être utiles en cas de mauvaise tolérance des 1^{ère}/2^{ème} génération.
- L'instauration d'une contraception estro-progestative impose la recherche systématique de facteurs de risque de thrombose veineuse et artérielle (antécédents familiaux et personnels, tabagisme, situations à l'origine d'une immobilisation prolongée, HTA, bilan lipidique et glycémique et mutations génétiques (thrombophilies), si elles sont connues, en fait recherchées seulement à l'occasion d'un accident de thrombose et repose en première intention sur les 1^{ère}/2^{ème} génération).
- En cas de prise d'une pilule de 3^{ème}/4^{ème} génération il convient de ne pas arrêter brutalement cette contraception.
- Il existe d'autres moyens de contraception au moins aussi efficaces.
- Enfin, **DÉCLARER EN PHARMACOVIGILANCE TOUS LES CAS DE THROMBOSE ARTÉRIELLE ET VEINEUSE QUEL QUE SOIT LE TYPE DE PILULE (même rétrospectivement) .**

1- Parkin L et al. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospiridone or lévonorgestrel : nested case-control study base on UK General Practice Research Database (GPRD). BMJ 2011 ; 342 : d2139.

2- Susan S.J et al. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing lévonorgestrel : case-control study using United States claims data. BMJ 2011 ; 340 : d2151.

3- Lidegaard O et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses : Danish cohort study, 2001-9. BMJ 2011 ; 343 : d6423.

4- Manzoli L et al. Oral contraceptives and venous thromboembolism. A systematic review and meta-analysis. Drug Saf 2012 ; 38 : 191-205.

5- Lidegaard O et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. N Engl J Med 2012 ; 366 : 2257-66.

6- Haute Autorité de Santé

Contraceptifs oraux estroprogestatifs : préférez les « pilules » de 1^{ère} ou 2^{ème} génération – Fiche Bon Usage du Médicament 2012

7- ANSM

Contraceptifs oraux combinés (COC) et risque de thrombose veineuse : Préférer les pilules de deuxième génération contenant du lévonorgestrel – Lettre aux professionnels de santé 21/12/2012.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/contraceptifs_oraux3gfichebum.pdf

3- UNE SERIE DE 6 CAS D'ATTEINTES HÉPATIQUES SÉVÈRES SOUS STATINES

La problématique des atteintes hépatiques sous statines n'est pas simple. Toutes les élévations de transaminases ne traduisent pas nécessairement une hépatotoxicité médicamenteuse. Elles peuvent en particulier s'observer dans le cas d'atteintes musculaires. Des élévations modérées peuvent exister en début de traitement et évoluer favorablement si le traitement est poursuivi. A l'opposé (et assez exceptionnellement) il peut s'agir d'une réelle hépatotoxicité. Cette problématique avait été discutée lors de la journée régionale de pharmacovigilance de 2010 (Dr CADRANEL).

Des hépatites médicamenteuses sévères sont donc possibles comme le rappelle des cas rapportés par une équipe islandaise. Sur la série de 6 cas, 3 étaient liés à la simvastatine (20 mg/j) et 3 à l'atorvastatine (2 fois 10 mg/j, 1 fois 40). Les délais de survenue étaient variables (20 – 120 j). Deux évolutions ont été fatales et une transplantation hépatique a été réalisée 1 fois. Les 3 autres cas ont été d'évolution favorable mais avec dans les 3 cas la notion d'une réintroduction positive (reprise de l'étude avec réapparition de l'atteinte hépatique).

J Hepatol 2012 ; 96 : 374-80. Hepatotoxicity associated with statins. Reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. Bjornsson et coll.

4- ATTENTION AUX AINS APRES INFARCTUS DU MYOCARDE

Une étude menée sur les bases de données de la population danoise confirme que la prise d'AINS chez des patients ayant présenté un infarctus du myocarde présente un risque de récurrence d'accident coronarien qui persiste au moins pendant 5 ans.

L'étude a porté chez des patients âgés de plus de 30 ans qui ont fait un premier infarctus du myocarde entre 1997 et 2009. 99 187 patients (âge moyen 69 ans, 64 % d'hommes). 46 608 (44 %) de ces patients ont eu au moins une prescription d'AINS après leur sortie de l'hôpital. Au cours du suivi, ont été enregistrés 36 747 décès ainsi qu'un total de 26 693 décès liés à un accident coronarien et récurrences d'infarctus du myocarde d'évolution non fatale. Après ajustement sur l'âge, le sexe, l'année, les comorbidités et le statut socio-économique, la prise d'un AINS quel qu'il soit, était associée à un risque accru de décès coronariens (+ 59 %) et de récurrence d'infarctus non fatal (+ 30 %) au bout d'un an par rapport aux patients comparables n'ayant pris aucun AINS. Le risque reste significativement accru sur une période de suivi de 5 ans. Ce sur-risque concerne tous les AINS mais plus particulièrement le diclofénac (Voltarène®...)

Eviter la prise d'AINS chez les patients ayant fait un infarctus

Un plus faible risque qui ne ressort pas de cette étude a été proposée dans d'autres publications en faveur du naproxène par rapport au diclofénac. A titre d'exemple, Ray et coll. avaient

fait soit un infarctus soit un syndrome coronaire aigu où il était rapporté un risque de décès coronariens ou d'infarctus d'évolution non fatale non modifié pour le naproxène, augmenté de 67 % pour l'ibuprofène et de 86 % pour le diclofénac ainsi que pour les coxibs.

Schjerning Olsen A-M et al. Long-term cardiovascular risk of NSAID use according to time passed after first-time myocardial infarction : a nationwide cohort study. Circulation 2012. 126 : 1955-63.

5- UNE ÉTUDE SUR LES RISQUES DE L'ASSOCIATION ANTI-HYPERTENSEURS-AINS

Celle-ci a été réalisée à partir des données de la base nationale de pharmacovigilance sur les données rassemblées entre 2008 et 2010. Sur cette période, 11 442 notifications d'effets indésirables ont été rapportés chez des patients sous antihypertenseurs dont 517 correspondaient à une association de ces médicaments avec la prise d'un AINS. La population la plus concernée par la survenue d'un effet indésirable associé à une telle association était celle des femmes polymédiquées. Dans 125 cas, le traitement comportait l'association d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine (IEC ou sartans) et d'un diurétique. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était une insuffisance rénale aiguë.

Fournier J-P et coll. Drug interactions between antihypertensive drugs and nonsteroidal anti-inflammatory agents : a descriptive study using the French Pharmacovigilance Database. Fund Clin Pharmacol 2012.

6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

BEVACIZUMAB (Avastin®) Nécrose laryngée ORL Premier cas publié. Chez une femme de 46 ans traitée pour un adénocarcinome bronchique. 3 semaines après le début du traitement (en association avec paclitaxel) enrouement permanent puis épisodes d'aphonie. Plaques blanchâtres au niveau des cordes vocales avec télangiectasies au niveau supraglottique. Mise en évidence de phénomènes de nécrose au niveau des cordes vocales. Ann Oncol 23 : 276-8 2012 Bevacizumab-induced laryngeal necrosis. Hartl DM et coll.
BEVACIZUMAB (Avastin®) Perforation intestinale Hépato-gastro-entérologie Chez une femme de 53 ans dans le cadre du traitement d'un cancer du sein mais (a priori) sans métastases intestinales. 13 jours après le début de traitement (en association avec gemcitabine et oxaliplatine), douleurs abdominales aiguës, abdomen tendu, fièvre, pneumopéritoine et ascite. Mise en évidence de perforations à la fois jéjunales et iléales. Inv New Drugs 29 : 1500-3 2011 Bevacizumab-induced small bowel without intraabdominal metastases. Lecarpentier et coll.
BLEOMYCINE (Bléomycine Bellon®, Bléomycine Téva®) Pneumopathie interstitielle Pneumologie Associée à une sclérodémie dans le cadre d'un traitement d'une maladie de Hodgkin. Après 6 cures incluant la bléomycine, fièvre, troubles ventilatoires avec troubles de la diffusion de CO. Diagnostic de pneumopathie interstitielle affirmé par radio, scanner, lavage broncho-alvéolaire et biopsie pulmonaire transbronchique. Association à des oedèmes des membres supérieurs avec lésions de sclérodémie. Evolution lentement favorable à l'arrêt. J Dermatol 39 : 482-4 2012 Case of bleomycin induced scleroderma. Inaoki et coll.
CARBAMAZEPINE (Tégrétol®...) Réactions cutanées Dermatologie Série de 10 femmes et 5 hommes (22-75 ans) qui ont présenté des réactions cutanées avec la carbamazépine (dont des syndromes d'hypersensibilité, des syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell). Evolution favorable dans tous les cas à l'arrêt de la carbamazépine. Nombreux arguments en relation avec la gène HLA A*3101. J Dermatol 39 : 594-601 2012 HLA-A31 strongly associated with carbamazepine-induced adverse drug reactions but not with lymphocyte proliferation in a japanese population. Niihara et coll.
CEFAZOLINE (Génériques) Neurotoxicité Neurologie Chez un patient en insuffisance rénale terminale (en dialyse péritonéale) et malgré des doses adaptées à l'état de la fonction rénale, confusion et myoclonies. L'arrêt de plusieurs médicaments potentiellement responsables n'ayant pas eu d'effet, le rôle de la cefazoline a été envisagé et sa posologie réduite, entraînant une amélioration. Parallèlement mise en évidence des concentrations circulantes excessives. J Gen Int Med 28 : 5477 2011 Cephalosporin neurotoxicity in end stage disease. Lee et coll.
CLARITHROMYCINE (Zéclar®) Interaction Responsable d'un syndrome sérotoninergique dans les suites de l'ajout (5j) d'un traitement par clarithromycine pour suspicion de pneumopathie bactérienne à un traitement antérieur par fluocétine (Prozac®) Avec clonies, tremblements, tachycardie, accès de fibrillation auriculaire puis rigidité musculaire, hyperthermie, sueurs profuses. Evolution rapidement favorable à l'arrêt des deux médicaments. Rôle de la clarithromycine par le biais d'un inhibiteur enzymatique. Acute Med 10 : 206-8 2011 Serotonin syndrome. An unusual cause of acute confusion and fever in the elderly. Misselbrook et coll.

CLARITHROMYCINE (Zéclar®, Naxy®) Psychose Neuro Psychiatrie Chez une fille de 13 ans traitée pour l'aggravation d'une sinusite chronique. Apparition rapide d'agitation, irritabilité, trouble du sommeil puis syndrome confusionnel avec hallucinations visuelles et auditives, propos incohérents, alternance de périodes d'agitation et de ralentissement. Evolution favorable à l'arrêt. Przegląd Lekarski (Pol) 68 : 560-1 2011 Psychosis induced by the treatment with clarithromycin. A case report. Trzebiatowska et coll.
CLARITHROMYCINE (Zéclar®...) Interaction Avec la simvastatine chez une femme de 74 ans. Dans les suites de l'ajout au traitement de clarithromycine (avec amoxicilline et oméprazole pour une infection à <i>Helicobacter pylori</i>), faiblesse musculaire sévère avec marche devenue impossible. Elévation des transaminases et de façon très marquée des CPK. J Gen Int Med 26 : 5374 2011 When good drugs behave badly. Nadka et coll.
CLINDAMYCINE (Dalacine®) Néphrite interstitielle Néphrologie Chez un patient de 70 ans diabétique traité pour une infection à SARM d'ulcères de jambes. Dans les 3 jours, sensation de fatigue, myalgies et mise en évidence d'une augmentation de la créatininémie. Mise en évidence d'une hématurie avec éosinophiles dans les urines. Evolution favorable à l'arrêt avec récupération rapide d'une fonction rénale normale. Pharmacotherapy 31 : 439e-440e N° 10, oct 2011 2012 Clindamycin induced acute kidney injury is this for renal ? Bansal N et coll.
CLINDAMYCINE (Dalacine®) Ulcère de l'oesophage Hépto-gastro-entérologie Rapporté chez un homme de 24 ans qui a pris le dernier de ses comprimés le soir alors qu'il était allongé dans son lit. Une heure plus tard, douleur thoracique de survenue brutale et qui a duré, aggravée par la déglutition et résistant à la prise d'un IPP. Patient examiné 6 jours plus tard. Mise en évidence endoscopique d'une ulcération de 1,5 – 2cm de diamètre isolée au niveau du bas de l'oesophage. Evolution spontanément favorable et endoscopie réalisée 6 semaines plus tard, normale. Rappel à cette occasion de la nécessité de prendre les comprimés avec de l'eau et pas en position allongée. Endoscopy 43 (suppl 2) : E383. 2011 Clindamycin-induced esophageal ulceration. Wagenwoot GHU et coll.
CLOZAPINE (Leponex®) Interaction Avec le millepertuis (« herbe de la St jean ») chez une patiente dont la schizophrénie s'est aggravée après l'introduction de cette phytothérapie. Mise en évidence dans cette observation d'une baisse très marquée des concentrations de clozapine qui avaient été mesurées antérieurement avec la même posologie. Conséquence de l'effet inducteur enzymatique de ce médicament. Ther Drug Mon 27 : 121-3 2012 Interaction of St John's wort (hypericum perforatum). Van Straber et coll.
CODEINE (Codéfan...) Mastocytose bulleuse Dermatologie Poussée bulleuse chez un nourrisson de 4 mois dans les suites immédiates de la prise de codéine pour des soins douloureux, bulles rapidement extensives. Diagnostic alors posé de mastocytose cutanée. La dégranulation des mastocytes peut être provoquée par de nombreux médicaments dont les morphiniques. Arch Ped 19 : 722-5 2012 Mastocytose bulleuse diffuse du nourrisson : une forme clinique rare. Deverrière G et coll.
COTRIMOXAZOLE (Bactrim®) Interaction Avec la phénytoïne ayant pour conséquence une encéphalopathie (avec aphasie, spasticité, hypertonie avec clonies). Elévation marquée des phénytoïnémies. Rôle du sulfamethoxazole pour défixer la phénytoïne de l'albumine plasmatique et du triméthoprim pour inhiber son métabolisme (CYP2C9) ? Can J Neurol Sci 38 : 792-4 2011 A case of phenytoin-induced encephalopathy in a mathematician with stage IV NSCLS. Repe C et coll.
DABIGATRAN (Pradaxa®) Rectorragies Hépto-gastro-entérologie Chez des patients âgés (79 et 84 ans) dans le cadre de traitements (110 mg 2/j) pour fibrillation auriculaire. Dans un cas, notion d'une dégradation simultanée de la fonction rénale par déshydratation. Dans un cas INR mesuré à 14 et dans l'autre à 7,5. Ann Pharmacother 48 : e14 2012 Rectal bleeding and hemostatic disorders induced by dabigatran etexilate in 2 elderly patients. Bene et coll.
DABIGATRAN (Pradaxa®) Hémorragie digestive Hépto-gastro-entérologie Chez une femme de 66 ans traitée pour fibrillation auriculaire avec notion d'une insuffisance rénale modérée mal évaluée. Après 2 mois de traitement (150 mg x 2/j), épistaxis et hématémèse. Transfusion et traitement par PPSB + hémodialyse. A pu quitter l'hôpital après 47 jours d'hospitalisation. La dose n'était pas adaptée et le traitement peut-être contre-indiqué. Ann Pharmacother 46 : e10 2012 Dabigatran-induced gastrointestinal bleeding in an elderly patient with moderate renal impairment. Wychowski MK et coll.
DOCETAXEL (Taxotère®) Diarrhée Hépto-gastro-entérologie Observation chez une femme de 39 ans dans le cadre du traitement adjuvant d'un cancer du sein. Diarrhée sévère à l'issue de la 3ème cure. Evolution favorable après modification du protocole de chimiothérapie excluant le docétaxel. Clin Breast Cancer 12 : 145-6 2012 Synchronous bilateral breast cancer in a patient. Tonyali et coll.

DOCETAXEL (Taxotère®) Syndrome mains pieds Neurologie Chez une femme de 65 ans traitée pour un cancer de l'oesophage (avec cisplatine). Deux semaines après la 2ème cure, érythème et douleurs des paumes des mains, des doigts et des plantes des pieds puis brûlures et impossibilité à marcher du fait de la sévérité des douleurs. Desquamation des paumes des mains et des plantes des pieds. Evolution favorable en quelques semaines après l'arrêt, traitements émollients et dermocorticoïdes. Acta Oncol 51 : 534-6 2012 Hand and foot syndrome associated with docetaxel treatment. Stravodinou et coll.
DOXYCYCLINE (Tolexine®) Pneumopathie interstitielle Pneumologie 2 cas (une femme de 58 ans et un homme de 20 ans) après respectivement 2 et 1 mois de traitement. Dyspnée et toux amenant à mettre en évidence l'atteinte pulmonaire. Lymphocytes dans un cas et éosinophiles dans l'autre dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire. Evolution assez rapidement favorable dans les 2 cas. Réapparition dans un cas lors de la reprise du traitement. Fund Clin Pharmacol 25 : 62 2011 A rare adr of doxycycline : interstitial pneumonitis. Jonville-Bera et coll.
ERGOTAMINE (Gynergène®) Syndrome coronaire aigu Cardiovasculaire Chez une patiente migraineuse de 62 ans hospitalisée en urgence pour douleur rétrosternale après prise de 0,75 mg/j depuis la veille (faible dose). Tachycardie avec ondes T négatives en précordiales. Biomarqueurs cardiaques positifs. Diagnostic retenu de spasme coronaire, coronarographie normale. Exp Clin Cardiol 17 : 43-4 2012 An unusual cause of chest pain. Acute coronary syndrome following administration of ergotamine tartrate. Okattucu et coll.
FUROSEMIDE (Lasilix®) Néphrocalcinose Néphrologie Survenue chez une femme de 58 ans sous furosémide depuis 10 ans (120 mg/j) (œdèmes des membres inférieurs). Exploration d'une dégradation de la fonction rénale. Mise en évidence d'une hypokaliémie, d'une calciurie augmentée, d'un taux élevé de PTH et à la radio d'une néphrocalcinose bilatérale associée à des formations kystiques dans les régions corticales et cortico-médullaires du rein. Evolution favorable des anomalies biologiques à l'arrêt du traitement. Kidney Int 80 : 536 2011 Furosemide-associated nephrocalcinosis and renal cysts. Uza T et coll.
GEMCITABINE (Gemzar®) Syndrome hémolytique et urémique Uro Néphrologie Chez un homme de 76 ans traité pour un cancer du poumon métastatique non à petites cellules. Après 6 mois, détérioration de la fonction rénale, hypertension, thrombopénie, protéinurie, hématurie. Diagnostic confirmé par biopsie rénale. Mise sous hémodialyse et traitement par plasmaphérèse inefficace. Nécessité du recours à une splénectomie permettant une amélioration du SHU (normalisation des plaquettes et des taux de LDH) mais sans récupération de la fonction rénale. Am J Case Rep 13 : 89-91 2012 Gemcitabine-induced hemolytic anemia syndrome. Sadjadi et coll.
HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquenil®) Toxicité rétinienne Ophtalmologie 15 cas chez des patients âgés de 35 à 85 ans (6 pour PR, 4 pour lupus, 2 pour syndrome de Sjögren, ...). Traitement institué depuis 5-30 ans lorsque l'atteinte rétinienne a été mise en évidence (avec en particulier scotomes, modifications pigmentaires de la rétine, troubles de la vision des couleurs...). Eye 25 : 1535-45 2011 Humphrey visual field finding in hydroxychloroquine toxicity. Anderson C et coll.
IMATINIB (Glivec®) Insuffisance cardiaque Cardiovasculaire Chez un patient de 77 ans traité dans les suites d'un traitement chirurgical d'une tumeur stromale du tube digestif. Deux semaines après le début du traitement, vomissements puis après 3 semaines, oedèmes des membres inférieurs et dyspnée de repos. Cardiomégalie sur le plan radiologique avec épanchement pleural. Arrêt du traitement et mise sous diurétiques. Evolution favorable. Anti-cancer drugs 23 (suppl 1) : 515-7 2012 Congestive heart failure in a 77 year-old woman receiving adjuvant treatment with imatinib for a large gastric gastrointestinal stromal tumour. Pulido et coll.
INFLIXIMAB (Remicade®) Pneumopathie interstitielle Pneumologie Chez une femme de 29 ans traitée pour une maladie de Crohn. Après une 2ème cure, installation d'une dyspnée d'aggravation ensuite progressive avec toux non productive, sueurs nocturnes. Pas d'amélioration sous antibiothérapie. A la radio, infiltrats bilatéraux des lobes moyens et inférieurs. Lavage broncho-alvéolaire : lymphocytes à prédominance T de type CD8 surtout. Biopsie inflammation non spécifique. Nécessité d'une oxygénothérapie. Evolution favorable de l'hypoxie après arrêt du traitement et corticothérapie. J Med Sci 344 : 75-8 2012 Infliximab-induced nonspecific interstitial pneumonia. Sen et coll.
ITRACONAZOLE (Sporanox®) Interaction Cas documenté chez une femme de 53 ans traitée par lénalidomide (Revlimid®) pour myélome de survenue d'une neutropénie fébrile dans les suites de l'introduction d'un traitement par itraconazole. Mise en évidence d'une majoration très importante des concentrations de lénalidomide mesurées en HPLC. Possibilité de reprendre la même dose ensuite (sans antifongique) avec des concentrations alors mesurées comme étant dans la zone thérapeutique. Am J Haematol 87 : 338-9 2012 Drug interaction between lenalidomide and itraconazole. Takahashi et coll.
LANSOPRAZOLE (Lanzor®) Polypes digestifs Hépto-gastro-entérologie Chez un patient traité au très long cours (plus de 5 ans) par cet IPP, dyspepsie d'aggravation progressive avec épigastralgies très gênantes. Mise en évidence de nombreux polypes pédiculés du corps et du fundus gastriques d'aspect inflammatoire. Amélioration symptomatique dans les quelques mois suivants l'arrêt du traitement. Réduction du nombre et de la taille des polypes lors d'une endoscopie réalisée à distance de l'arrêt. Arch Surg 147 : 575-9 2012 Fundic gland polyps. Obokhare et coll.

LANSOPRAZOLE (Lanzor®) Carcinome gastrique Hépatogastro-entérologie Chez un homme de 49 ans recevant cet IPP depuis plus de 15 ans dans le cadre d'un reflux gastro-œsophagien. Dysphagie, perte de poids, dyspepsie. Mise en évidence d'une formation tumorale au niveau d'une hernie hiatale. Mise en évidence à l'histologie d'une hyperplasie cellulaire entérochromaffine classée carcinome neuroendocrine. Rôle d'une hypergastrinémie prolongée ? Scand J Gastroenterol 47 : 64-7 2012 Gastric neuroendocrine carcinoma after longterm use of proton pump inhibitor. Jianu et coll.
LEVOFLOXACINE (Tavanic®) Hypoglycémie Métabolisme Série de 11 cas (8 femmes, 3 hommes de 40-96 ans) chez des diabétiques. Délai souvent court des hypoglycémies après introduction de levofloxacin (2-7 jours). Eur Ger Med 3 : 181-3 2012 Severe hypoglycemic associated with levofloxacin in elderly diabetic inpatient. Lertxundi et coll.
LISINAPRIL (Prinivil®, Zestril®...) Eruption cutanée lichénoïde Dermatologie Après 2 semaines de traitement chez une femme de 62 ans, éruption prurigineuse avec aspect réticulé au niveau des lèvres, des paumes des mains et du dos avec papules et plaques. Infiltrat lymphocytaire à la biopsie. JAMA 306 : 2267-8 2011 Acute onset reticulated white lip. Shackelson et coll.
LISINAPRIL (Zestril®) Angio-oedème intestinal Hépatogastro-entérologie Chez une femme de 67 ans traitée depuis 5 ans pour HTA, apparition de douleurs abdominales à type de crampes avec nausées, vomissements et diarrhée. Au scanner, lames d'ascite et épaississement de la paroi du jéjunum proximal de type inflammatoire. Quatre jours après l'arrêt du lisinopril, disparition complète des anomalies inflammatoires au scanner et amélioration plus lente puis disparition de la symptomatologie. J Pharm Practice 24 : 564-7 2011 Possible angiotensin converting enzyme inhibitor induced small bowel angioedema. Haines et coll.
LITHIUM (Téralithe®) Interaction Suggérée avec le coca-cola. A propos du cas d'un homme de 58 ans traité pour une maladie bipolaire depuis 5 ans par le lithium. Avec 900 mg/j trois mois plus tôt, ses lithiémies se situaient entre 0,44 et 0,90 mM/l. Nécessité d'une augmentation des doses de lithium et malgré celle-ci, lithiémies inférieures à 0,10 avec une prise de 1125mg. Notion alors d'une prise sur cette période de 3 litres de coca-cola zéro/jour. Après arrêt de celle-ci, remontée en 5 jours des lithiémies à 0,5 en 8 jours. Rôle de l'effet diurétique de la caféine ? J Clin Psychopharmacol 31 : 543-4 2011 Low serum lithium associated with immoderate use of coca cola zéro. Kralovek et coll.
MEGESTROL (Mégace®) Méningiome Neurologie Quatre cas chez des femmes traitées pour sarcome de l'utérus (46-62 ans). Après 12-19 ans de traitement. Mise en évidence au niveau des méningiomes de récepteurs à la progestérone. Onze méningiomes chez une de ces femmes, 1 à 3 chez les autres. World Neurosurg 76 : e16-20 2011 Intracranial meningioma in patients with uterine sarcoma treated with long-term megestrol acetate therapy. Gruber et coll.
MOXIFLOXACINE (Izilox®) Rhabdomyolyse rhumatologie Encore jamais rapportée avec ce médicament (ici dans le cadre du traitement d'une infection urinaire sur sonde urinaire). Après 4 jours, oligurie et coloration brunâtre des urines. Augmentation des CPK et hyperkaliémie. Evolution favorable après arrêt du traitement. Int Care Med 38 : 725 2012 Moxifloxacin-induced rhabdomyolysis. Sanjith et coll.
NATALIZUMAB (Tysabri®) Infection à mycobactéries atypiques Pneumologie Chez un patient fumeur traité par natalizumab depuis 3 ans (43 administrations), mise en évidence sur un cliché de thorax d'anomalies du lobe supérieur du poumon gauche. Au scanner aspect d'inflammation granulomateuse. Mise en évidence lors de prélèvements réalisés lors d'une bronchoscopie de <i>M.Kansasii</i>. Evolution favorable sous traitement antituberculeux après arrêt du Tysabri®. Amélioration nette des images pulmonaires au bout de 2 mois. Treat Res Multiple Sclerosis 2012 Abstract P535.
OMEPRAZOLE (Mopral®...) Réaction anaphylactique Décrite chez une femme de 37 ans après la prise orale de 20 mg d'oméprazole (traitement déjà pris antérieurement) de nausées, vomissements, dyspnée avec sifflements, urticaire. Prick tests positifs. Après prise orale test de 5 mg, urticaire, nausées, hypotension artérielle. Evolution favorable sous corticothérapie. Tests intradermiques également positifs pour pantoprazole. IgE totales élevées. Eur Ann Allergy Clin Immunol 42 : 71 2010 Anaphylaxis to omeprazole. Dias JG et coll.
OMEPRAZOLE (Mopral®...) Hypomagnésémie, hypocalcémie Métabolisme Chez un homme de 69 ans traité au long cours (15 ans) par cet IPP, hospitalisé dans les suites d'une crise convulsive généralisée. Déficit en magnésium profond avec réapparition d'une hypomagnésémie malgré recharge i.v. puis orale jusqu'à ce que le traitement par oméprazole soit interrompu. Thérapie 67 : 191-2 2012 Hypomagnésémie et hypocalcémie induites par l'oméprazole. Lefort A et coll.

OMEPRAZOLE (Mopral@...) Hypomagnésémie Métabolisme Après traitement de plusieurs années, diarrhées, vomissements, crampes musculaires, allongement du QTc. Mise en évidence d'une hypocalcémie et d'une hypomagnésémie. Nécessité d'un arrêt du traitement pour obtenir une remontée de la magnésémie sous supplémentation. Baisse à nouveau lors de la reprise de l'IPP. BMJ 343 : e5087 2011 Elusive cause of hypomagnesaemia. Swaminathan et coll.
PEMETREXED (Alimta@) Méningite aseptique Neurologie Premier cas rapporté. Patient de 54 ans traité pour un cancer du poumon non à petites cellules. Au bout d'une semaine après l'administration initiale, hospitalisation pour fièvre, éruption érythémateuse généralisée, troubles de conscience, céphalées. PL : leucocytes avec 14 % de neutrophiles et glycorachie. Bilan infectieux négatif. Evolution rapidement favorable. Acta Oncol 51 : 309-400 2012 Pemetrexed-induced aseptic meningitis. Shah BK et coll.
PERINDOPRIL (Coversyl@) Diarrhée Hépatogastro-entérologie Par angio-oedème intestinal chez une femme traitée depuis 3 ans (10 mg/j). Association à des douleurs abdominales et à un oedème de la face et des lèvres (apparu dans un 2ème temps). Evolution favorable à l'arrêt. La localisation intestinale des angio-oedèmes n'est pas toujours évoquée (ici elle l'a été du fait de l'association à un oedème de la face) mais des cas intestinaux isolés ont déjà été rapportés. Emergency Med Australasia 24 : 207-8 2012 Angiotensin converting enzyme inhibitor and visceral angio-oedema. Chuah et coll.
PHOLCODINE (dans Biocalyptol@, Dimétane@, Respilène@...) Allergie Allergologie Patient de 47 ans ayant présenté une réaction systémique sévère 15 jours après prise de Biocalyptol@ avec dyspnée, prurit, oppression thoracique. Avait présenté quelques mois plus tôt un épisode de prurit palmaire puis généralisé après prise d'un autre sirop à base de pholcodine (Dimétane@). Prick-tests positifs pour plusieurs sirops à base de pholcodine. IgE positifs pour plusieurs curares ammonium quaternaires (suxamethonium, rocuronium, pancuronium). Rev Fr Allergol 52 : 402-4 2012 Sensibilisation masquée aux curares chez un patient allergique à la pholcodine. Touraine et coll.
POLYSTYRENE SULFONATE DE CALCIUM (Kayexalate@) Perforation colique Hépatogastro-entérologie Chez une femme de 78 ans insuffisance rénale chronique après prise de Kayexalate@ (pour hyperkaliémie). Prise en charge pour douleurs abdominales, abdomen tendu. Aggravation rapide des douleurs, mise en évidence d'un pneumopéritoine. Laparotomie, mise en évidence d'une nécrose du sigmoïde avec perforation. Mise en évidence à la biopsie de cristaux de Kayexalate@. NDT Plus 4 : 402-3 2011 Colonic necrosis and perforation due to calcium polystyrene sulfonate in an uremic patient. Akagun et coll.
PRISTINAMYCINE (Pyostacine@) Interaction Responsable d'une défaillance multiviscérale d'évolution fatale par intoxication à la colchicine. Patiente de 75 ans traitée par pristinamycine pour érysipèle. Instauration parallèlement d'un traitement par Colchimax@ pour un épanchement péricardique. Après 3 jours de traitement (4 mg de colchicine en tout) détérioration de l'état clinique, ictère, confusion, insuffisance respiratoire, insuffisance rénale persistant à un taux significatif après hémofiltration. Association contre-indiquée +++. Presse Med 41 : 441-2 2012 Décès après coprescription de pristinamycine et de colchicine. Nisse et coll.
RITONAVIR (Norvir@) Interaction Avec la triamcinolone administrée par voie épidurale pris pour une pathologie neurologique avec pour résultat un syndrome de Cushing. Démonstration par un test à l'ACTH d'une suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Rôle du ritonavir comme inhibiteur enzymatique. A ajouter aux nombreuses interactions. Consulter le RCP (Vidal) : l'un des médicaments avec le plus d'interactions répertoriées. Am J Med Sci 344 : 72-4 2012 Ritonavir and epidural triamcinolone as a cause of Cushing's syndrome. Albert NE et coll.
SIMVASTATINE (Zocor@, Lodalas@) Rupture tendineuse Rhumatologie Chez un patient diabétique de 62 ans. Douleurs et gêne marquée au niveau du genou amenant à diagnostiquer une rupture du tendon du quadriceps qui a dû être traité chirurgicalement. La simvastatine qui était prise depuis 3 ans a été interrompue. Plusieurs semaines plus tard, reprise du traitement. Douleurs alors au niveau du tendon quadricepsal contre latéral. Arrêt définitif. Gen Int Med 26 : 5673 2011 Spontaneous tendon rupture as a rare side effect of statin use. Ganta A et coll.
SORAFENIB (Nexavar@) Interaction Cardiovasculaire Chez un patient traité pour carcinome hépatocellulaire. Sous traitement, prise de poids et installation d'une HTA pour laquelle de la félodipine a été prescrite. HTA contrôlée mais apparition d'une anorexie et d'une perte de poids associées à une élévation très significative des concentrations de sorafenib (x 3 par interaction). L'HTA est la conséquence de l'effet anti-angiogène du sorafenib. Inv New Drugs 29 : 1511-4 2011 Pharmacokinetic interaction involving sorafenib and the calcium channel blocker felodipine in a patient with hepatocellular carcinoma. Goma C et coll.
SULFADIAZINE (Adiazine@) Lithiase rénale Néphrologie Dans le cadre du traitement par sulfadiazine i.v. pour toxoplasmose cérébrale. 2 jours après la 4ème cure de 4 semaines, insuffisance rénale aiguë et colique néphrétique. Mise en évidence de calculs au niveau des uretères et de la vessie. BMJ Case Rep on-line 21 sept 2012 Sulfadiazine-induced renal stone in a 63-year old HIV-infected man treated for toxoplasmosis. Mc Gettigan et coll.

SUNITINIB (Sutent®) Perforation intestinale Hépato-gastro-entérologie Deux cas chez des patients dans le cadre du traitement d'un cancer du rein. Tableau de péritonite. Perforation du colon ascendant dans un cas, du jéjunum dans l'autre. Conséquence de l'effet anti-angiogénique du sunitinib. Int J Clin Oncol 17 : 412-6 2012 Two cases of bowel perforation associated with sunitinib treatment for renal cell carcinoma. Hoshino et coll.
TETRAZEPAM (Myolastan®) Allergie de contact Dermatologie Dix observations chez des patients de 21-61 ans dans le cadre d'une activité professionnelle de soignants. Exposition «aéroportée» de tétrazepam en écrasant des comprimés pour des patients ayant des difficultés de déglutition. Patch-tests positifs. J Eur Acad Dermatol Venereol 26 : 680-4 2012 Airborne contact dermatitis to tetrazepam in geriatric nurses. A report of 10 cases. Landeck L et coll.
VARENICLINE (Champix®) Eruption cutanée Dermatologie Après 8 jours de traitement (selon le schéma posologique recommandé), prurit et éruption érythémato-papuleuse progressivement diffuse. Evolution favorable avec corticothérapie. Complication rare de ce traitement de la dépendance tabagique. Australas J Dermatol 53 (suppl 1) : 55-6 2012 Cutaneous reactions to varenicline (Champix). A rare but serious complication. Wright et coll.
VORICONAZOLE (Vfend®) Périostose Osseux Nouvelle observation ici chez une femme de 42 ans traitée au long cours pour infection fongique oculaire. Après 4 mois de traitement, douleurs musculo-squelettiques diffuses sévères. Périostose des os longs documentée par imagerie incluant scintigraphie. Evolution favorable à l'arrêt. Eur J Nuclear Med Mol Imag 39 : 375-6 2012 Voriconazole-induced periostosis. Roussier et coll.
VORICONAZOLE (Vfend®) Douleurs osseuses Périostose Osseux Trois cas chez des femmes traitées au long cours (100 – 226j) dans le cadre d'une hémopathie maligne et d'une greffe de moelle. Association dans les 3 cas d'une altération modérée de la fonction rénale attribuée à la ciclosporine. Elévation des phosphatases alcalines et concentrations de fluor trouvées élevées dans les 2 cas où ce dosage a été réalisé. Douleurs osseuses diffuses qui ont disparu rapidement à l'arrêt. Appositions périostées en imagerie. Blood 120 : 2390-4 2012 Reversible skeletal disease and high fluoride serum levels in hematologic patients receiving voriconazole. Gerber et coll.
ZOLMITRIPTAN (Zomig®) Infarctus du myocarde Cardiovasculaire Chez une femme de 45 ans faisant 1 à 2 crises migraineuses / semaine, traitée par zolmitriptan depuis 6 ans. 4h après la prise de 5 mg du triptan pour une crise migraineuse typique, douleur rétrosternale constrictive de survenue brutale. Diagnostic d'infarctus du myocarde. Cardiol J 19 : 76-8 2012 Zolmitriptan-induced myocardial infarction. Kocanglu 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) Augmentation du risque de pancréatites sous incrétinomimétiques. Nouvelle évaluation des données par la FDA	2
B) Le misoprostol n'a pas d'indication dans le déclenchement du travail	2
C) L'allopurinol peut être responsable d'effets indésirables cutanés sévères	2
D) Bivalirudine (Angiox®) : rappel du schéma thérapeutique de son administration lors des interventions coronaires percutanées	3
E) Evolution des ventes de contraceptifs estroprogestatifs de 3 ^e et 4 ^e génération	3
F) Prochaine évaluation au niveau européen de l'intérêt de restreindre l'utilisation des pilules de 3 ^{ème} et 4 ^{ème} génération (en 2 ^{ème} intention)	4
G) Le risque thrombo-embolique concerne aussi le patch contraceptif Evra®	4
H) Précisions sur la procédure de suspension de Diane® 35 (et ses génériques)	4
I) Point d'information de l'ANSM sur les compléments alimentaires à base de levure de riz rouge	4
J) Restrictions d'indication pour Colimycine poudre et solvant pour solution injectable	5
2- PRINCIPAUX MÉDICAMENTS POUVANT ÊTRE RESPONSABLES D'ANÉMIE HÉMOLYTIQUE	5
3- STATINES ET EFFETS INDÉSIRABLES OCULAIRES	6
4- RÉÉVALUATION AU NIVEAU DE L'EUROPE DE LA SÉCURITÉ CARDIOVASCULAIRE D'EMPLOI DE LA DOMPÉRIDONE (MOTILIUM®)	7
5- 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

Vous pouvez consulter les anciens numéros de Vigipharm-amiens sur notre site web à l'adresse : <http://www.chu-amiens.fr/pharmaco> (inscription gratuite) rubrique Documentation pour les années 2006 à aujourd'hui ou rubrique Vigipharm pour les années 2003-2006. Un moteur de recherche des reflets de la littérature est disponible à la rubrique Reflets de la littérature.



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



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

A) Augmentation du risque de pancréatites sous incrétinomimétiques. Nouvelle évaluation des données par la FDA

De nouvelles données dans ce domaine (non encore publiées) sont à l'origine d'une nouvelle évaluation par l'agence américaine concernant un possible risque accru de pancréatites et d'altérations cellulaires précancéreuses (métaplasie du canal pancréatique) avec les incrétinomimétiques utilisés dans le diabète de type 2.

Les nouvelles données s'appuient en particulier sur l'examen d'un petit échantillon de tissus pancréatiques prélevés sur des patients décédés de causes non déterminées. Les médicaments de cette classe sont notamment les incrétinomimétiques [analogues du GLP-1 exénatide (Byetta®) et liraglutide (Victoza®)] ainsi que des inhibiteurs de la DPP-4 qui inhibent la dégradation du GLP-1 (Trajenta®, Onglyza®, Januvia®, Galvus®...)

L'agence souligne qu'elle n'a pas tiré de conclusions nouvelles sur la sécurité d'emploi des incrétines, mais qu'elle souhaite juste informer du travail qu'elle lance en la matière. Elle recommande aux patients de continuer à prendre leur médicament comme il a été prescrit avant d'en discuter avec un professionnel de santé. Ces derniers sont invités à continuer à utiliser les médicaments en accord avec les recommandations en vigueur. La FDA relève avoir déjà signalé au public des cas rapportés post-AMM de pancréatite aiguë, dont certains ont conduit à des décès, associés à l'utilisation de l'exénatide et de la sitagliptine. Très récemment, une étude à paraître dans le JAMA Internal Medicine, citée par la FDA, apporte de nouveaux arguments concernant le risque de pancréatite avec les antidiabétiques agissant sur la voie du GLP-1, en mettant en évidence dans une cohorte de patients américains un **doublement du risque**.

B) Le misoprostol n'a pas d'indication dans le déclenchement du travail

Le misoprostol, analogue de synthèse de la prostaglandine E1 correspond d'une part au Cytotec® indiqué dans les ulcères digestifs en particulier induits par les AINS ou en prévention de ceux sous AINS en présence de facteurs de risque, d'autre part au Gymiso® indiqué en cas d'interruption médicale de grossesse en association avec la mifépristone (Miféquine®) avant le 49^{ème} jour.

L'ANSM a pris connaissance d'un usage hors AMM de Cytotec® en obstétrique pour déclencher l'accouchement à partir de 37 semaines d'aménorrhée. Or, à ce jour, il n'y a pas de données de sécurité d'emploi qui permettent d'être assuré d'un rapport bénéfice/risque favorable du Cytotec® dans cette indication (déclenchement de l'accouchement), quelle que soit la voie d'administration. Cette utilisation hors AMM peut entraîner des effets indésirables graves pour la mère comme pour l'enfant. En particulier, des effets indésirables graves ont été rapportés avec une utilisation de Cytotec® dans le déclenchement du travail comme la survenue de rupture utérine, d'hémorragies ou d'anomalies du rythme cardiaque fœtal.

Au total, si le misoprostol peut être utilisé en début de grossesse (Gymiso®) pour l'interruption médicale de grossesse jusqu'au 49^{ème} jour, il ne doit donc pas être employé plus tardivement dans la grossesse, ou dans le déclenchement du travail lors d'une grossesse normale.

Point d'information de l'ANSM sur l'utilisation hors AMM de Cytotec® pour déclencher l'accouchement (fin février 2013) et lettres.

C) L'allopurinol peut être responsable d'effets indésirables cutanés sévères

L'allopurinol (Zyloric® et 12 génériques) est un agent hypouricémiant (par inhibition de la xanthine-oxydase) sur le marché depuis plus de 40 ans et est indiqué dans le traitement des hyperuricémies symptomatiques et le traitement et la prévention des lithiases uriques (et calciques chez les patients hyperuricémiques). Ce médicament constitue la **première cause de toxidermies bulleuses graves en Europe** et l'un des principaux responsables de syndromes d'hypersensibilité (DRESS syndrome).

Une analyse des cas notifiés en France entre 2008 et 2010 a mis en évidence :

- une incidence élevée estimée (1 cas pour 2000 nouveaux patients traités de toxidermies graves à l'allopurinol incluant syndromes de Lyell, de Stevens-Johnson et DRESS survenant le plus souvent au cours des deux premiers mois du traitement, avec parfois une issue fatale)
- une prédominance féminine
- le non-respect des recommandations d'adaptation de la posologie à la fonction rénale dans environ la moitié des cas
- un lien entre posologies élevées et risque de survenue de toxidermies graves
- une utilisation hors AMM fréquente
- une prise en charge retardée due à une méconnaissance de ce risque

60 % des cas signalés pouvaient être jugés évitables en particulier en raison d'une indication non justifiée.

Il est donc rappelé la nécessité de :

- **ne pas instaurer de traitement en cas d'hyperuricémie asymptomatique**
- mettre en œuvre de nouvelles recommandations **d'augmentation progressive de la posologie** d'allopurinol (dose initiale de 100 mg/j progressivement augmentée tous les 1 à 2 mois jusqu'à atteindre la dose permettant de maintenir l'uricémie au-dessous de 420 µmol/L (70 mg/L). Il faut également tenir compte des doses maximales préconisées en fonction de la clairance de la créatinine.
- Adapter la **posologie** usuelle **en fonction de l'uricémie qui doit être régulièrement contrôlée,**
- **Connaître et informer les patients** du risque de survenue de réactions cutanées graves, incluant syndromes de Lyell, de Stevens-Johnson et DRESS en prenant en compte que ces toxidermies surviennent le plus souvent dans les 2 mois qui suivent l'instauration du traitement,
- Informer les patients de la nécessité **d'arrêter immédiatement le traitement** par allopurinol **en cas de survenue d'une éruption cutanée ou d'autres signes d'hypersensibilité,** avant même une consultation médicale. Un avis médical doit être pris rapidement, l'arrêt précoce du traitement étant à l'origine d'un meilleur pronostic de ces effets indésirables.

D) Bivalirudine (Angiox®) : rappel du schéma thérapeutique de son administration lors des interventions coronaires percutanées

Ce communiqué d'information de l'ANSM fait suite à plusieurs signalements d'**erreurs** d'administration rapportés en Europe de ce médicament destiné à la prévention des accidents de thrombose au cours des interventions percutanées coronaires au cours d'un syndrome coronaire aigu (angor instable ou infarctus du myocarde en particulier avec sus-décalage de ST). Le schéma posologique repose sur un bolus (0,75 mg/kg) suivi d'une perfusion de 1,75 mg/kg/h pendant toute la durée de l'intervention dans le cadre d'une association à l'aspirine et au clopidogrel. Contre-indication du traitement en cas d'insuffisance sévère et chez les dialysés.

Point d'information ANSM du 25/02/2013

E) Evolution des ventes de contraceptifs estroprogestatifs de 3^e et 4^e génération

L'ANSM a fait état des notifications concernant en particulier le risque thrombo-embolique veineux : de 1985 à fin 2012, 567 notifications et 13 cas de décès. Pour le mois de janvier 2013, après la diffusion des informations sur ce risque et la recommandation de privilégier les pilules de 2^e génération (informations et recommandations très fortement médiatisées), 36 nouveaux cas ont été enregistrés (31 thromboses veineuses, 5 artérielles dont 10 survenues plus de 3 mois plus tôt... et 2 décès respectivement en 1999 et 2012). Le CRPV est plus particulièrement attentif aux moyens de répertoire rétrospectivement et prospectivement de tels cas. **Merci de nous aider.**

En ce qui concerne les ventes, il a été fait état d'une baisse depuis le début de l'année de 25 % des ventes des pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération avec hausse des ventes de 16 % des 2^{èmes} générations.

F) Prochaine évaluation au niveau européen de l'intérêt de restreindre l'utilisation des pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération (en 2^{ème} intention)

A la demande du Ministère de la Santé, l'ANSM a saisi « les instances européennes pour que les AMM soient révisées dans un sens restrictif, c'est-à-dire dans un sens qui limite la prescription de ces pilules à la 2^{ème} intention ».

La saisine de l'ANSM porte sur les neuf molécules progestatives qui constituent ces deux classes de pilules : le désogestrel, le gestodène, le norgestimate, la drospirénone, la chlormadinone, le dienogest, le nomégestrol ainsi que l'étonogestrel sous forme d'anneau vaginal (Nuvaring®) et la norelgestromine sous forme de patch (Evra®).

Elle estime que le rapport bénéfices/risques de ces produits en première ligne est « clairement négatif » et que leur indication devrait être restreinte à une deuxième ligne (c'est-à-dire après l'utilisation de produits à base de lévonorgestrel).

Le PRAC (Comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance) a adressé jeudi une série de questions aux détenteurs des AMM des spécialités concernées. Les rapports d'évaluation seront présentés le 22 avril et des recommandations *a priori* proposées mi-mai.

G) Le risque thrombo-embolique concerne aussi le patch contraceptif Evra®

En octobre 2012, une réévaluation de cette forme de contraception (éthynylestradiol et norelgestromine, le métabolite principal du norgestimate, progestatif de 3^{ème} génération) a été menée au niveau européen. Cette réévaluation avait pour base plus particulièrement une publication récente menée sur la base de données populationnelles danoises (Lidegaard et coll Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception : follow-up Study BMJ 2012 ; 344). Le risque apparaît 2 fois plus élevé qu'avec les contraceptifs estroprogestatifs oraux de 2^{ème} génération.

Il est à cette occasion rappelé :

- qu'il faut privilégier les contraceptifs de 1^{ère} ou 2^{ème} génération
- qu'il faut rechercher les facteurs de risque de thrombose avant toute mise en route d'une contraception hormonale

H) Précisions sur la procédure de suspension de Diane® 35 (et ses génériques)

La suspension de cette AMM (annoncée dans le Vigipharm de janvier). Celle-ci prend effet au 22 février et ne sera plus disponible à partir du 21 mai 2013. Ce délai doit permettre de consulter pour envisager un nouveau traitement de l'acné (ou un autre moyen contraceptif), ceci de façon à assurer la continuité de la prise en charge des femmes qui prenaient ce médicament (en particulier pour une contraception).

I) Point d'information de l'ANSM sur les compléments alimentaires à base de levure de riz rouge

Nous avons évoqué il y a quelques mois dans Vigipharm les risques liés à la prise de compléments alimentaires à base de levure de riz rouge (d'utilisation traditionnelle en médecine chinoise) et largement diffusés avec des allégations thérapeutiques de maintenir un niveau normal de cholestérolémie. En effet, cette levure contient une substance, la monacoline K qui est une statine, la lovastatine, l'une des premières disponibles et toujours commercialisée aux USA, au Canada et dans plusieurs pays européens. Le risque est celui des statines lorsque les doses sont élevées ou surtout lorsque la levure de riz rouge est associée à des statines médicaments (rhabdomyolyse, atteintes hépatiques).

Point d'information ANSM du 14/02/2013. Enquête de l'ANSES (Agence de Sécurité Sanitaire en charge de l'alimentation et des compléments alimentaires).

J) Restrictions d'indication pour Colimycine poudre et solvant pour solution injectable

Pour lutter contre l'émergence de bactéries multirésistantes, l'indication de la colimycine injectable a été modifiée pour limiter son utilisation chez l'adulte et l'enfant au **traitement des infections microbiologiquement documentées dues à des bacilles à Gram négatif définis comme sensibles, lorsqu'aucun autre antibiotique n'est actif *in vitro***, notamment chez les patients atteints de **mucoviscidose** et chez les patients hospitalisés en service de **réanimation** (en particulier *Pseudomonas*, *Klebsiella* et *Acinetobacter* résistants aux antibiotiques). Il est recommandé d'utiliser cet antibiotique de recours dans le cadre d'associations pour prévenir l'émergence de résistances bactériennes.

2- PRINCIPAUX MÉDICAMENTS POUVANT ÊTRE RESPONSABLES D'ANÉMIE HÉMOLYTIQUE

Trois mécanismes peuvent expliquer la survenue d'anémies hémolytiques dues à des médicaments : mécanisme immunologique responsable de l'altération de la membrane de l'hématie, mécanisme oxydatif et enfin altération de la membrane ni immunologique ni oxydatif.

Le profil clinique de ces anémies dépend de la vitesse avec laquelle l'hémolyse se produit. Si elle est relativement lente comme cela peut être le cas en cas de phénomène immunologique, il y a généralement un délai entre l'instauration du traitement et le développement de l'anémie hémolytique (anémie progressive et diagnostic parfois posé tardivement du fait d'une fatigue, d'une pâleur, d'un ictère). Parfois, au contraire, l'hémolyse est rapide comme cela peut être le cas lorsqu'un phénomène oxydatif est en cause, avec survenue de choc et/ou insuffisance rénale aiguë.

Plus de 100 médicaments ont été mis en cause (1, 2)

Les anémies hémolytiques immunes sont rares (1 cas/million de personnes-années). Une classe de médicaments en cause est d'abord celle des **pénicillines**. Celles-ci peuvent se combiner de façon covalente sur des protéines de la membrane du globule rouge pour former des structures antigéniques sur lesquelles des anticorps circulants (surtout de type IgG) peuvent se fixer.

Des anémies hémolytiques immunes ont aussi été rapportées avec des **céphalosporines** (céfotetan, cefuroxime et ceftriaxone). Pour la ceftriaxone, la lyse est complément-dépendante en présence de ceftriaxone qui se comporte comme un haptène. Des cas ont été rapportés avec la **piperacilline/tazobactam** (Tazocilline®) en particulier chez des enfants atteints de mucoviscidose. Ces anémies sont parfois très sévères et justifient de confirmer le diagnostic par la recherche d'anticorps anti-pipéracilline (3).

Parmi les **AINS**, une place particulière est à réserver au diclofénac (Voltarène®). Des séries de cas avec test de Coombs direct positif en présence de **diclofénac** (ou de l'un de ses métabolites) ont été rapportés. De très rares cas impliquant d'autres AINS ont également été rapportés.

Parmi les agents antimitotiques, il convient surtout de citer l'oxaliplatine. Des cas isolés ont concerné le **lénalidomide** (Revlimid®) et l'**imatinib** (Glivec®) avec des tests de Coombs en présence des médicaments suspectés.

Parmi les médicaments pour lesquels l'hémolyse est le **résultat d'un stress oxydant**, il faut d'abord citer l'antipaludéen **primaquine**. Différents produits aromatiques ou non (de type hydroxylamines, nitrates, nitrites, chlorates) peuvent être en cause. Le mécanisme passe par une modification de l'hémoglobine dont l'apparition de méthémoglobine avec formation de granules insolubles les corps de Heinz. Les patients les plus sensibles sont les patients âgés et ceux **déficitaires en G6PD** (cette enzyme jouant un rôle majeur dans la régénération du NADPH coenzyme essentiel pour s'opposer aux réactions oxydatives). Les médicaments répertoriés pour des hémolyses de ce type en particulier en cas de déficit en G6PD sont le glibenclamide, le bleu de méthylène, l'acide nalidixique, la nitrofurantoïne, la primaquine et les sulfamides. Un doute existe pour un tel mécanisme avec de nombreux médicaments comme le chloramphénicol, la chloroquine, la dapsone, la ciprofloxacine...

Parmi les médicaments pouvant induire une hémolyse par un mécanisme non immunologique et non oxydatif (mécanisme inconnu), plusieurs médicaments peuvent être cités au premier rang desquels la ribavirine (Rébétol®), traitement majeur de l'hépatite C pour lequel l'anémie hémolytique est un effet indésirable fréquent, dose-dépendant. Il faut également citer (volontiers en

association avec une thrombopénie et une insuffisance rénale aiguë) les inhibiteurs de la calcineurine ciclosporine et tacrolimus, le clopidogrel, la quinine. Des cas ont été rapportés récemment avec la gemcitabine (Gemzar®) avec 4 cas rapportés dans la même institution.

Références :

- 1- Ferner RE. Drug-induced haemolytic anaemia. *Adv Drug React Bull* 2012 ; 276 : 1063-6.
- 2- Pierce A et coll. Pathology consultations on drug-induced hemolytic anemia. *Am J Clin Pathol* 2011 ; 136 : 7-12.
- 3- Kunzmann S et coll. Immune-mediated severe haemolytic erisis with haemoglobin level of 1.6 g/dl caused by anti-piperacillin antibodies in a patient with cystic fibrosis. *Infection* 2010 ; 38 : 131-4.

3- STATINES ET EFFETS INDÉSIRABLES OCULAIRES

Un certain nombre de publications font état de troubles oculaires possiblement associés à la prise de statines même si le caractère positif de leur rapport bénéfice-risque reste indiscutable dans leurs indications reconnues.

On peut citer un article remontant à 2008 et qui concernaient des effets musculaires avec des cas de ptosis ou blépharoptose (chute de la paupière supérieure) et/ou de diplopie. Les auteurs (1) ont utilisé les déclarations spontanées faites entre 1988 et 2008 au registre canadien des effets secondaires oculaires des médicaments, à l'OMS et à la FDA sur statines et ptosis, diplopie et ophtalmoplégie. Ils ont identifié 266 cas dont 23 d'ophtalmoplégie totale. Les statines les plus fréquemment concernées étaient la simvastatine avec 73 cas (dont 59 diplopies, un ptosis, 3 diplopies + ptosis et 6 d'ophtalmoplégie) et l'atorvastatine (Tahor®) avec 68 cas (dont 55 diplopies, 5 ptosis, 3 diplopies + ptosis et 3 ophtalmoplégies).

La complication oculaire arrivait en moyenne 8,3 mois après le début du traitement par statine, avec des doses situées dans les valeurs recommandées pour chaque statine. Sept patients prenaient deux statines et cinq prenaient aussi du gemfibrozil. Neuf étaient diabétiques. Les troubles se sont résolus complètement après arrêt des statines. Il s'agit là d'une forme particulière d'effet indésirable musculaire des statines.

Plus récemment, une autre étude, canadienne, basée sur plus de 6000 patients suivis sur le plan ophtalmologique, indique que la prise d'une statine pourrait être en soi un facteur de risque de cataracte, qui avance l'âge d'apparition d'une opacification du cristallin dans les mêmes proportions que le diabète de type 2 (2). En analyse ajustée sur l'âge, le sexe, le tabagisme, une PA élevée, et un diabète de type 2, l'utilisation d'une statine est associée à un risque de cataracte de 1,57 [1,15-2,13], à un risque de sclérose nucléaire de 1,48 [1,09-2,00] et un risque de cataracte sous capsulaire postérieure de 1,48 [1,07-2,04]. Il s'agit là d'une évaluation rétrospective d'une base de données, d'où des limites possibles dans les conclusions de l'étude. En ce qui concerne cette possible association entre cataracte et statines, on ne disposait jusqu'à présent que de données fragmentaires, et contradictoires. Des études animales ont mis cette association en évidence, mais à des doses de statines qui ne sont pas celles utilisées en clinique. Dans le cadre thérapeutique, les premiers essais contrôlés des statines n'ont rien montré sur le plan ophtalmologique, et quelques études de populations ont même suggéré un effet protecteur, attribué à un mécanisme antioxydant et/ou anti-inflammatoire. En 2010 cependant, des données britanniques, obtenues de manière prospective chez plus de 2 millions de patients, ont suggéré une telle association (3).

- (1) Fraunfelder et al. Diplopia, blepharoptosis and ophtalmoplegia and 3-hydroxy-3 methyl-glutaryl-CoA reductase inhitor use. *Ophtalmology*, vol.115, p 2282-85.
- (2) Machan CM, Hrynychak PH, et Irving EL. Age-related cataract is associated with Type 2 diabetes and Statin use. *Optom Vis Sci* 2012 ; 89 : 1165-1171.
- (3) Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales : population based cohort study using the Q Research database. *BMJ* 2010 ; 340 : c2197.

4- REEVALUATION AU NIVEAU DE L'EUROPE DE LA SECURITE CARDIOVASCULAIRE D'EMPLOI DE LA DOMPERIDONE (MOTILIUM®)

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a annoncé le lancement d'une nouvelle procédure de surveillance de la dompéridone (Motilium® et génériques), médicament antidopaminergique indiqué pour soulager les nausées, les vomissements, l'inconfort digestif et les brûlures d'estomac. Cette décision fait suite au signalement de nouveaux cas d'effets indésirables cardiaques, par l'Agence Belge du Médicament.

En 2011, déjà, des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies ont incité le groupe de travail Pharmacovigilance de l'Agence Européenne des Médicaments à demander une modification de la notice des produits à base de dompéridone pour que soient mentionnés ces effets indésirables et que des précautions particulières soient appliquées pour les patients à risque (en cas d'insuffisance cardiaque, d'antécédent d'infarctus du myocarde, de douleurs thoraciques et d'arythmies).

Dans les cas notifiés aux CRPV, on trouve une déclaration, il y a quelques années, concernant des accès de torsade de pointes sous Motilium®.

En France, fin 2011, l'Afssaps avait envoyé une lettre aux professionnels de santé dans laquelle elle indique que « des études épidémiologiques ont mis en évidence que l'utilisation de la dompéridone peut être associée à une augmentation du risque d'arythmies ventriculaires graves et de mort subite » et que « le risque d'arythmies ventriculaires graves ou de mort subite peuvent être plus élevés chez les patients âgés de plus de 60 ans ou chez ceux traités par des doses orales quotidiennes supérieures à 30 mg ». Elle préconisait alors de n'utiliser la dompéridone qu'à « la dose efficace la plus faible chez les adultes et les enfants ».

L'EMA va donc ré-analyser l'ensemble des données disponibles en y ajoutant les nouveaux signalements afin de ré-évaluer le rapport bénéfice-risque de la dompéridone. Elle prendra la décision de maintenir, modifier ou suspendre l'autorisation de mise sur le marché de la molécule. L'Agence Belge du Médicament a, en attendant, pris la décision de contre-indiquer la prescription de dompéridone aux patients ayant un allongement de l'intervalle QT ou souffrant d'autres pathologies cardiaques.

Communiqué de l'EMA (7 mars 2013). Review of domperidone started.

6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ADALIMUMAB (Humira®) Syndrome de Guillain-Barré Neurologie Dans le cadre du traitement d'une polyarthrite rhumatoïde chez un homme de 57 ans. Après 6 ans de traitement, paresthésies, hyposensibilité cutanée, sensation de faiblesse (atteinte motrice objectivée cliniquement). A l'EMG, réduction marquée de la vitesse de conduction au niveau des MI des neurones moteurs et sensitifs. Clin Exp Rheum 30 : 592 2012 Guillain-Barre syndrome following adalimumab treatment. Mangonelli S et coll
ADALIMUMAB (Humira®) Pustulose palmo-plantaire Dermatologie Deux cas chez 2 patients traités pour polyarthrite rhumatoïde. Après respectivement 2 et 3 mois de traitement. Pas d'amélioration significative après l'arrêt de l'anti-TNFalpha (mais poussée à cette occasion de la polyarthrite). Nécessité de passer au tocilizumab. Joint Bone Spine 79 : 510-3 2012 Successful effect of tocilizumab in anti-TNF-alpha-induced palmoplantar pustulosis. Rueda-Gotor et coll
BEVACIZUMAB (Avastin®) Ostéonécrose de mâchoire Os et Muscle Décrite chez un homme de 47 ans traité pour un adénocarcinome de la parotide avec métastases osseuses. Atteinte s'étant révélée 4 mois après la dernière administration de bevacizumab (pas de prise concomitante de bisphosphonates). Avec oedème, altérations de la muqueuse gingivale, douleurs très importantes et trismus. Int J Immunopathol Pharmacol 25 : 789-91 2012 Osteonecrosis of the jaws and bevacizumab therapy : a case report. Brunamonti Binello P et coll
BICALUTAMIDE (Casodex®) Gynécomastie Endocrinologie Complication bien connue de cet anti-androgène indiqué dans les cancers prostatiques, métastatiques ou localement avancés. Six mois après le début du traitement chez un homme de 60 ans, hypertrophie mammaire bilatérale douloureuse. Après arrêt du traitement, disparition des phénomènes douloureux mais persistance de la gynécomastie. N Eng J Med 367 : 1449 2012 Gynecomastia induced by cancer prostate treatment. Michalopoulos NV et coll

CISATRACURIUM (Nimbex®) Anaphylaxie Allergie Après induction anesthésique par propofol et rémifentanyl, injection de cisatracurium pour faciliter une intubation orotrachéale. Chute tensionnelle dans les 2 minutes qui suivent l'injection avec tachycardie et élévation du segment ST à l'ECG. Mise en évidence de taux élevés d'histamine et, à distance, prick-tests confirmant l'allergie sans réaction croisée avec les autres curares. Ann Fr Anesth Rea 31 : 824-5 2012 Réaction d'hypersensibilité immédiate au cisatracurium. Intérêt des tests cutanés. Monnin et coll
ENOXAPARINE (Lovenox®) Hyperkaliémie Métabolisme Série de 3 cas d'hyperkaliémie sévère (de l'ordre de 6mEq/l) dans le cadre d'un traitement de prévention de thrombose. Pas de signalement de l'association à un autre médicament potentiellement hyperkaliémiant. Difficulté à faire baisser la kaliémie avec le Kayexalate. Notion de la réélévation de la kaliémie lors de la reprise du traitement. Dans 2 cas, il est signalé la possibilité d'un traitement ultérieur par fondaparinux alors sans problème d'hyperkaliémie. Int Care Med 38 : 1904-5 2012 Severe hyperkalemia in critically ill patients with prophylactic doses of enoxaparin. Danguy et coll
ERLOTINIB (Tarceva®) Pneumopathie interstitielle Pneumologie Chez une patiente de 68 ans traitée pour un cancer du poumon. Apparition rapide après l'instauration du traitement, d'une dyspnée (au 6ème jour). Images en verre dépoli à l'imagerie. Détérioration rapide de l'état clinique malgré l'arrêt du traitement, des corticoïdes, une ventilation assistée. Extension des lésions interstitielles pulmonaires au scanner. Evolution fatale. Respiration 84 : 431-5 2012 Fatal asymmetric interstitial lung disease after erlotinib for lung cancer. Ren et coll
ETANERCEPT (Enbrel®) Lupus induit Médecine Interne Série de 3 cas, 2 avec l'éтанercept et 1 avec l'adalimumab (Humira®) chez des patients traités pour polyarthrite rhumatoïde. Article évoquant l'intérêt du rituximab (Mabthera®). Dans le 1er cas, fièvre, polyarthralgies, malaises après 7 mois d'éтанercept (+ lymphopénie et vascularite urticarienne). Evolution favorable à l'arrêt. Dans le 2ème cas, polyarthralgies, lymphopénie, anémie et protéinurie amenant à poser le diagnostic après 3 ans de traitement. Rheumatol Int 32 : 3315-7 2012 Drug-induced lupus in anti-TNF-alpha therapy and its treatment with rituximab. Diaz 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	2
A) Alerte à propos d'un décès sous cinacalcet (Mimpara®)	2
B) Réactions cutanées sévères sous télaprévir (Incivo®)	2
C) Risque de cancers secondaires hématologiques chez les patients traités par la thalidomide	2
D) De nouvelles mesures pour réduire le risque d'erreurs médicamenteuses avec le Préviscan® 20 (fluindione)	3
E) Arrêt de commercialisation d'un bêta-bloquant et rappel sur les risques à l'arrêt brutal d'un traitement bêta-bloquant	3
F) Arrêt de commercialisation du Rohypnol® (flunitrazépam)	3
G) Plan de gestion de risque avec une nouvelle spécialité contenant un sel de bismuth	4
H) L'ANSM recommande de limiter l'utilisation chez l'enfant de la codéine utilisée à titre antalgique	4
I) Vers une suspension de l'AMM de l'almitrine (Vectarion®)	4
J) Des limitations apportées à l'utilisation du ranélate de strontium (Protelos®)	5
K) Message de la FDA sur un risque de trouble du rythme sous azithromycine	5
L) Message de la FDA sur le risque de pancréatites et de « précancers » du pancréas sous incrélinomimétiques	5
2- RÉPONSES A UNE DE VOS QUESTIONS: A PARTIR DE QUELLE DOSE LE JUS DE PAMPLEMOUSSE EST-IL A RISQUE D'INTERACTION ?	5
3- CHIMIOTHÉRAPIE A BASE DE CISPLATINE ET RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUX	6
4- INCIDENCE COMPARÉE DU RISQUE D'ANGIO-OEDEME SOUS IEC, ARA-2 ET ALISKIRÈNE (Rasilez®)	6
5- LES ANTI-TNFα PEUVENT-ILS ÊTRE À L'ORIGINE DE MÉLANOMES ? RISQUE POTENTIEL MAIS A PRIORI TRÈS FAIBLE	6
6- AUGMENTATION DU RISQUE PANCREATOTOXIQUE DES INCRÉTINOMIMÉTIQUES DOCUMENTÉE DANS UNE NOUVELLE ÉTUDE	7
7- DES DONNÉES RASSURANTES CONCERNANT LA PRISE D'ONDANSETRON (Zophren®) PENDANT LA GROSSESSE	8
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**

Vous pouvez consulter les anciens numéros de Vigipharm-amiens sur notre site web à l'adresse : <http://www.chu-amiens.fr/pharmaco> (inscription gratuite) rubrique Documentation pour les années 2006 à aujourd'hui ou rubrique Vigipharm pour les années 2003-2006.
Un moteur de recherche des reflets de la littérature est disponible à la rubrique Reflets de la littérature.



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



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

A) Alerte à propos d'un décès sous cinacalcet (Mimpara®)

Au cours d'une étude en pédiatrie menée avec du cinacalcet, est survenu un décès en rapport avec une hypocalcémie sévère. Il est rappelé à cette occasion que Mimpara® ne dispose pas d'indication dans la population pédiatrique et qu'un suivi régulier de la calcémie des patients doit être effectué afin de détecter précocement l'apparition d'hypocalcémie. Mimpara® est indiqué dans le traitement de l'hyperparathyroïdie (HPT) secondaire chez les patients dialysés atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) et peut être utilisé dans le cadre d'un traitement comportant des chélateurs du phosphate et/ou des analogues actifs de la vitamine D selon les besoins. Mimpara® est également indiqué dans le traitement de l'hypercalcémie chez les patients présentant :

- un cancer de la parathyroïde,
- une hyperparathyroïdie primaire, chez qui la parathyroïdectomie serait indiquée mais ne peut être réalisée.

Lettre aux prescripteurs de mars 2003 (en accord avec l'EMA et l'ANSM).

B) Réactions cutanées sévères sous télaprévir (Incivo®)

Le télaprévir est indiqué en association à l'interféron alpha et pégylé et à la ribavirine dans le traitement de l'hépatite C chronique due à un virus VHC de génotype 1.

Au cours du développement clinique de cette molécule des éruptions cutanées sévères incluant syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS syndromes) et syndromes de Stevens-Johnson, avaient été rapportées à des taux respectivement de 0,4 % et inférieur à 0,1 %.

Récemment deux cas de réactions cutanées sévères de type nécrolyse épidermique toxique (Syndrome de Lyell) ont été rapportés, dont un d'évolution fatale.

Il importe donc **d'arrêter immédiatement le télaprévir en cas d'éruption cutanée sévère.**

Des données récentes disponibles « suggèrent que la coadministration avec le péginterféron alfa et la ribavirine peut contribuer à la survenue d'éruptions cutanées », ce qui pourrait avoir pour conséquence qu'il « peut aussi être nécessaire d'arrêter ces médicaments ».

Les patients doivent être « **informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas de survenue d'une éruption cutanée ou d'aggravation d'une éruption cutanée pré existante** ».

C) Risque de cancers secondaires hématologiques chez les patients traités par la thalidomide

Une augmentation statistiquement significative du risque de cancers secondaires hématologiques (leucémie aiguë myéloblastique (LAM) et syndromes myélodysplasiques) a été observée dans une étude en cours chez des patients présentant un myélome multiple non préalablement traité recevant l'association de melphalan, prednisone et thalidomide par rapport aux patients recevant l'association lénaïdomide (Revlimid®) dexaméthasone.

Dans cette étude, suivi médian de 22,3 mois, le risque de LAM ou syndrome myélodysplasique s'est élevé à 1,8 % dans le bras thalidomide contre 0,3 % dans le bras lénaïdomide.

Le risque associé au thalidomide augmentait au cours du temps (de 2 % après deux ans et de 4 % après trois ans).

Il faut donc prendre en compte à la fois le bénéfice attendu et le risque de ces cancers hématologiques avant d'instaurer un tel traitement, et que les patients traités doivent « être évalués soigneusement » selon le communiqué des laboratoires Celgene, avant et pendant le traitement.

Le bilan de la pharmacovigilance française du thalidomide, toutes indications confondues ne fait état que de trois cancers, dont deux hématologiques et un cutané, chez des patients traités pour myélome. Les trois patients présentaient par ailleurs d'autres facteurs de risque.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient neurologiques, thrombo-emboliques et cutanés ou sous-cutanés.

D) De nouvelles mesures pour réduire le risque d'erreurs médicamenteuses avec le Préviscan® 20 (fluindione)

Il s'agit d'un nouveau conditionnement de la spécialité qui vise à ce que chaque comprimé (quadriséable) soit facilement identifié car inséré dans une plaquette prédécoupée avec inscription du nom de la spécialité au regard de chaque alvéole du blister du nom de spécialité, de la DCI et du dosage. Le but est d'éviter les confusions avec d'autres comprimés ayant la même forme (cp quadriséable en forme de trèfle).

E) Arrêt de commercialisation d'un bêta-bloquant et rappel sur les risques à l'arrêt brutal d'un traitement bêta-bloquant

Le cartéolol (Mikélan®), bêta-bloquant indiqué dans l'HTA voit sa commercialisation s'interrompre à partir de fin mai 2013. A cette occasion, il y a un risque de rupture de la prise de bêta-bloquant en cas de non-anticipation de cette prochaine non disponibilité pour des patients traités au long cours. La dose d'un bêta-bloquant si celui-ci doit être interrompu doit être réduite progressivement (en 1 à 2 semaines), le risque en cas d'arrêt brutal est celui de la survenue de troubles du rythme graves, d'infarctus du myocarde ou de mort subite. Dans le cas présent, substituer progressivement le bêta-bloquant par un autre anti-hypertenseur ou changer de bêta-bloquant.

F) Arrêt de commercialisation du Rohypnol® (flunitrazépam)

Rohypnol® sous forme de comprimés dosés à 1 mg était indiqué (depuis 1984) dans les troubles sévères du sommeil, en cas d'insomnie occasionnelle ou d'insomnie transitoire. La commercialisation cessera à partir du 30 avril 2013 pour le modèle hospitalier et du 30 septembre 2013 en ce qui concerne le modèle vendu en ville.

Comme pour le cas du Mykélan® évoqué précédemment, cette prochaine non disponibilité doit être anticipée pour éviter le risque de rebond et surtout de syndrome de sevrage particulièrement à redouter en cas d'arrêt brutal pour cette benzodiazépine à longue demi-vie.

Il est demandé à ce que ne soit plus instauré de traitement par Rohypnol® et d'informer leurs patients sur son arrêt de commercialisation.

Il est conseillé « d'organiser l'arrêt progressif du traitement » en raison de « l'utilisation potentiellement chronique de cette spécialité chez un certain nombre de patients et de l'existence possible d'une pharmacodépendance ».

Il est notamment rappelé « qu'un traitement par benzodiazépines instauré depuis plus de 30 jours ne devra pas être arrêté brutalement mais progressivement sur quatre à 10 semaines, voire plusieurs mois selon les difficultés de sevrage rencontrées, en réduisant la dose par palier de demi-comprimé ».

« La réduction de dose sera poursuivie ensuite de manière progressive, en respectant des paliers d'une semaine. En cas de difficulté, les paliers peuvent être allongés à deux semaines ou un mois ».

L'ANSM, rappelle que le Rohypnol® a été associé à des risques d'abus, de dépendance et d'usage détourné, ce qui l'a amenée à prendre diverses mesures depuis les années 1990 pour limiter son mésusage.

G) Plan de gestion de risque avec une nouvelle spécialité contenant un sel de bismuth

En association avec l'oméprazole (IPP), le Pylera® (association de tétracycline + métronidazole + sous-citrate de bismuth potassique) est mise sur le marché dans l'éradication d'*Helicobacter pylori* et la prévention des récurrences d'ulcères gastroduodénaux chez les patients ayant un ulcère actif ou un antécédent d'ulcère associé à *Helicobacter pylori*.

Un PGR européen a été mis en place en association avec un programme national de surveillance renforcée. La procédure spécifique de déclaration à suivre en cas de suspicion d'effets indésirables d'ordre neurologiques a été détaillée aux médecins-généralistes et gastroentérologues dans une lettre du laboratoire Aptalis en date du 18 mars.

Le plan européen prévoit aussi une étude destinée à décrire le profil d'utilisation de Pylera® en France. Par ailleurs, les autorités sanitaires ont demandé une étude pharmacocinétique visant à vérifier le profil cinétique du bismuth chez les patients recevant Pylera®. Les atteintes neurologiques, notamment des encéphalopathies rapportées avec les sels de bismuth dans les années 70 « ont été particulièrement prises en compte », indique le laboratoire dans sa lettre aux médecins.

Le sous-citrate de bismuth potassique contenu dans le Pylera® est différent des sels incriminés dans les encéphalopathies observées il y a environ 40 ans, qui étaient insolubles. De plus, la quantité totale de sel de bismuth administrée est de 1 680 mg par jour au cours du traitement par Pylera® contre 5 à 20 g pour les anciens sels de bismuth. La durée de traitement n'excède pas 10 jours de Pylera® contre 4 semaines à 30 ans pour les anciens sels de bismuth.

A priori, les données de suivi obtenues aux USA où le traitement est commercialisé depuis 2007 sont rassurantes.

En cas de suspicion d'effets indésirables d'ordre neurologique associés à la prise de Pylera®, les médecins devront, dans certains cas, doser le bismuth des patients.

H) L'ANSM recommande de limiter l'utilisation chez l'enfant de la codéine utilisée à titre antalgique

« La codéine est transformée en morphine dans le foie par une enzyme hépatique, dépendant du cytochrome P450 CYP2D6. L'activité de cette enzyme peut varier en fonction du profil génétique des individus ; certains patients présentent un profil de « métaboliseurs rapides CYP2D6 », avec transformation très rapide de la codéine en morphine dont les taux s'élevant rapidement peuvent être d'un risque toxique, notamment d'insuffisance respiratoire ».

Aux Etats-Unis, des cas graves, voire mortels, de dépression respiratoire ont été rapportés chez des enfants « métaboliseurs rapides » traités avec de la codéine après une amygdalectomie ou une adénoïdectomie (quelques cas publiés cités dans les Reflets de la littérature de récents VIGIPHARM). A la suite de ceux-ci, la FDA a contre-indiqué la codéine dans le traitement post-opératoire chez l'enfant en février 2013. A la suite de ce signal, une évaluation du rapport bénéfices/risques a été conduite au niveau européen. Elle a conduit à plusieurs recommandations du Prac, que reprend l'ANSM :

- ne plus utiliser la codéine chez les enfants de moins de 12 ans
- chez les plus de 12 ans, utiliser la codéine seulement après échec du paracétamol et/ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- ne plus utiliser la codéine après amygdalectomie ou adénoïdectomie
- ne plus utiliser la codéine chez la femme qui allaite

I) Vers une suspension de l'AMM de l'almitrine (Vectarion®)

« Le Comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance (Prac) de l'EMA a recommandé la suspension de la forme comprimé de Vectarion® (almitrine) » a annoncé l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Cette information figure dans un communiqué de l'ANSM publié le 12 avril, à l'issue de la réunion mensuelle du Prac. Dans le communiqué que le Prac a lui-même diffusé à cette occasion le même jour, il n'en fait pas mention, note-t-on. Le comité avait été saisi du dossier Vectarion® par l'ANSM en novembre 2012. L'ANSM rappelle que ce médicament est commercialisé en France depuis 1982 dans l'indication « insuffisance

respiratoire avec hypoxémie en rapport avec une bronchite chronique obstructive ». Au terme de la réévaluation de ce produit, le Prac a recommandé la suspension de l'AMM qui ne sera en fait décidé que si cette recommandation est approuvée courant mai. L'efficacité du Vectarion® n'est en effet pas démontrée alors qu'il existe des préoccupations en matière de sécurité d'emploi (neuropathies périphériques et pertes de poids).

I) Des limitations apportées à l'utilisation du ranélate de strontium (Protelos®)

Le ranélate de strontium (Protelos®) a été mis sur le marché en Europe en 2004 dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Son AMM a été étendue en 2012 pour inclure le traitement de l'ostéoporose chez les hommes à risque accru de fracture. Une analyse récente des données des essais cliniques a montré un risque accru d'infarctus chez des femmes ménopausées traitées par Protelos® par rapport à celles sous placebo, sans accroissement des décès. Ces données de sécurité s'ajoutent à d'autres risques graves (thrombo-embolie et réactions cutanées graves) identifiés préalablement. Comme le Prac, le Comité européen des médicaments à usage humain (CMUH) estime que Protelos® ne devrait être utilisé que pour le traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées à risque élevé de fracture et l'ostéoporose sévère chez les hommes ayant un risque accru de fracture. En outre, ce médicament ne devrait pas être utilisé chez des patients ayant une HTA non contrôlée de manière appropriée, ni chez ceux ayant des antécédents de cardiopathie ischémique (angor ou infarctus), de maladie artérielle périphérique, ou d'AVC. Des lettres seront envoyées aux professionnels de santé pour les informer de cette mise à jour des recommandations, qui vont maintenant être transmises à la Commission européenne qui prendra une décision légalement contraignante. Le CMUH et le Prac vont en parallèle conduire une évaluation plus large du rapport bénéfices/risques de Protelos®/Osseor®. Ces recommandations s'appuient sur l'analyse de l'ensemble des données d'études randomisées ayant inclus environ 7 500 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose. Le risque d'infarctus est augmenté sous Protelos® par rapport au placebo (1,7 % contre 1,1 %) (risque relatif de 1,6). Il y a eu également un excès d'événements cardiaques graves observés avec le médicament dans deux autres études, l'une chez l'homme atteint d'ostéoporose et l'autre chez des patients atteints d'arthrose.

K) Message de la FDA sur un risque de trouble du rythme sous azithromycine

Celui-ci fait suite à une étude cas-contrôle publiée dans le New Eng J Med ainsi que d'une évaluation de l'effet de ce médicament sur l'intervalle QT. Dans l'étude publiée dans le NEJM, il apparaît qu'un traitement de 5 jours est associé à une augmentation du risque de mort cardiovasculaire par rapport à des groupes de patients sous amoxicilline, ciprofloxacine ou sans traitement.

L) Message de la FDA sur le risque de pancréatites et de « précancers » du pancréas sous incrélinomimétiques

Ce message est justifié par des données n'ayant pas fait l'objet de publication d'un excès de risque de pancréatite et de métaplasies des voies pancréatiques. Il s'agit de données de prélèvements pancréatiques réalisés chez des patients décédés sans cause reconnue. Dans cette étude, il est noté que la prise d'incrétinomimétiques (« gliptines ») est associée à un risque accru de pancréatite et de lésions cellulaires pancréatiques précancéreuses identifiées comme correspondant à des phénomènes de métaplasie des canaux pancréatiques (cf article 6 dans ce numéro).

2- RÉPONSES A UNE DE VOS QUESTIONS: A PARTIR DE QUELLE DOSE LE JUS DE PAMPLEMOUSSE EST-IL A RISQUE D'INTERACTION ?

Une dose relativement faible semble suffire à produire un effet cliniquement significatif. Il a été montré que l'ingestion de 250 ml (un verre) conduit à une perte d'activité enzymatique (CYP3A4 intestinal) de l'ordre de 45% après 4 heures et qui perdure au moins 24 heures, le temps que de nouvelles enzymes soient synthétisées.

Néanmoins, pour un jus de pamplemousse donné, il est difficile de prédire le niveau d'interaction, une grande variabilité existant entre les différentes marques ou entre les lots d'une même marque de jus de pamplemousse (variation dans la teneur en principe actif du pamplemousse, processus de pression, concentration différents, conservation, etc...) ; de même pour l'équipement enzymatique qui varie entre les individus.

En pratique, il est conseillé d'éviter la consommation de jus de pamplemousse lors d'un traitement ou de respecter un intervalle de 24h entre la consommation de jus de pamplemousse et la prise d'un médicament.

Lilja, J. J., Kivistö, K. T. & Neuvonen, P. J. Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP3A4 substrate simvastatin. *Clin. Pharmacol. Ther.* **68**, 384–390 (2000).

Lundahl, J. U., Regårdh, C. G., Edgar, B. & Johnsson, G. The interaction effect of grapefruit juice is maximal after the first glass. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **54**, 75–81 (1998).

3- CHIMIOTHÉRAPIE A BASE DE CISPLATINE ET RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUX

Une revue systématique des publications et la méta-analyse de 38 essais cliniques randomisés reposant sur une comparaison de chimiothérapie incluant l'administration de cisplatine et de chimiothérapie sans cisplatine (total de 8 216 patients) amène à conclure à un surrisque de thrombose veineuse associée au cisplatine. L'incidence de TVP est de 1,92 % (IC 95 % 1,07 – 2,76) sous cisplatine versus 0,79 % (IC 95 % 0,45- 1,13) pour les chimiothérapies sans cisplatine (risque relatif de 1,67 (IC 95 % 1,25 – 2,23). Le taux apparaît plus marqué pour les doses de cisplatine supérieures à 30 mg/m² même s'il ne peut clairement être mis en évidence de dose-dépendance du risque. Une évaluation de l'intérêt d'une prévention est posée, de même que celle d'une éventuelle susceptibilité génétique.

Seng S et coll. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 2012 ; on-line.

4- INCIDENCE COMPARÉE DU RISQUE D'ANGIO-OEDEME SOUS IEC, ARA-2 ET ALISKIRÈNE (Rasilez®)

A partir de plans de suivi systématisé du programme « mini-sentinel » de la FDA, une évaluation de l'incidence des angio-œdèmes a été réalisée sur des données 2001-2010. Cette étude a pris les bêta-bloquants comme référence (pas de notion d'angio-œdème avec cette classe thérapeutique) et a concerné 1,8 millions d'utilisateurs d'IEC, 500 000 d'ARA-2 et 5 000 d'aliskirène ainsi que 1,5 millions de patients sous bêta-bloquants. L'incidence (pour 1 000 patients-années a été de 4,38 avec les IEC, 4,67 avec l'aliskirène, mais nombre de patients très limité), 1,66 sous sartans, 1,67 sous bêta-bloquants. Seuls ressortent de cette étude épidémiologique, les IEC et l'aliskirène comme responsables d'un sur-risque d'angio-œdèmes. Des cas ont cependant été rapportés avec les sartans (cas cliniques avec une chronologie très évocatrice de leur rôle).

Toh S et coll. Comparative risk of angioedema associated with the use of drugs that target the renin angiotensin system. *Arch Intern Med* 2012 ; 172 : 1582-9.

5- LES ANTI-TNF α PEUVENT-ILS ÊTRE À L'ORIGINE DE MÉLANOMES? RISQUE POTENTIEL MAIS A PRIORI TRÈS FAIBLE

Les anti-TNF α ont été introduits en thérapeutique à la fin des années 90 et ont acquis dans un certain nombre de pathologies (polyarthrite rhumatoïde, maladies inflammatoires du tube digestif, psoriasis...) une place de choix.

Un doute existe sur la possibilité qu'ont ces médicaments dits « biothérapies » de pouvoir induire des cancers, dont des mélanomes comme dans cette observation publiée récemment (1) d'un homme de 43 ans chez qui des anti-TNF (infliximab-Humira® puis étanercept-Enbrel®) ont été introduits du fait d'une efficacité insuffisante d'autres traitements vis-à-vis d'un psoriasis en plaques sévères. Le mélanome a été diagnostiqué chez ce patient avec apparition d'un naevus qui a évolué avec apparition d'un nodule qui s'est révélé être un mélanome. Le rôle du système immunitaire et de son inhibition peut jouer un rôle déclenchant et certains travaux expérimentaux ont établi une corrélation entre des taux bas de TNF et des rechutes de mélanome.

Une vaste étude suédoise (2) de cohorte a concerné des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par anti-TNF (n=10 878) ou par un autre traitement (n=42 198). Ces patients ont été suivis en moyenne pendant 4, 8 ans et comparés à 162 743 personnes indemnes de polyarthrite, constituant le groupe témoin.

Dans le suivi de ces patients, 38 mélanomes sont apparus chez les patients traités par anti-TNF et 113 chez les patients ne recevant pas de biothérapie. Dans le même temps, 393 mélanomes étaient diagnostiqués dans le groupe témoin. Si le risque de mélanome n'est pas augmenté significativement chez les patients non traités par biothérapie par rapport à la population générale (Hazard Ratio [HR] 1,2 ; intervalle de confiance à 95 % [IC] : 0,9 à 1,5), il est en revanche augmenté de 50 % chez les patients sous anti-TNF par rapport aux patients atteints de polyarthrite mais non traités par biothérapie (HR : 1,5 ; IC : 1,0 à 2,2).

En pratique, ce risque relatif doit être interprété à la lumière du risque absolu qu'il sous-entend. Les 68 cas de mélanomes pour 100 000 patients-années observés dans le groupe traité par anti-TNF correspondent à 20 cas supplémentaires pour 100 000 patients-années. Autrement dit, s'il existe réellement un lien de causalité entre le traitement par anti-TNF et l'apparition d'un mélanome, plusieurs milliers de patients « devront » être traités pendant 1 an pour qu'un mélanome puisse être attribué au traitement par anti-TNF. Il n'est, par ailleurs, pas observé d'augmentation de l'incidence d'autres localisations de cancers dans l'un ou l'autre groupe.

Ces données, si elles ne font état que d'un risque très limité (au regard du bénéfice thérapeutique attendu) doivent cependant inciter à une certaine prudence chez les patients à haut risque, comme ceux ayant des antécédents de mélanome, chez lesquels une surveillance toute particulière devra être maintenue si un traitement par anti-TNF est entrepris.

- (1) Carlesimo M et coll. Nodular melanoma arising in a patient treated with anti-tumor necrosis factor alpha antagonists. *Int J Dermatol* 2012 ; 51 : 1234-6.
- (2) Raaschou P et coll. Rheumatoid arthritis, anti-tumournecrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma : nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ* 2013 ; 346 : f1939. doi : 10.1136/bmj.f1939.

6- AUGMENTATION DU RISQUE PANCREATOTOXIQUE DES INCRÉTINOMIMÉTIQUES DOCUMENTÉE DANS UNE NOUVELLE ÉTUDE

Il s'agit d'une étude menée sur une vaste base de données américaine (comparant 1269 patients hospitalisés pour pancréatite aiguë et 1269 patients diabétiques appariés) (1). Cette comparaison amène à conclure à un doublement du risque de pancréatite aiguë justifiant une hospitalisation. Cette conclusion persiste après ajustement sur différents facteurs possiblement confondants comme la prise ou non de metformine.

Auparavant, avait été publiée, dans *Diabetes*, une étude associant les incrétines à un risque accru de pancréatites et de métaplasie des cellules ductales (2).

Dans un communiqué, l'EMA rappelle à ce sujet que « des effets sur le pancréas ont été identifiés comme un risque possible de ces traitements durant leur évaluation initiale, du fait de leur mécanisme d'action. Depuis, la controverse sur le risque tumoral en général et pancréatique en particulier, est récurrente, alimentée par des données chez l'animal qui suggèrent un effet promoteur de tumeur des incrétines (à prendre évidemment d'autant plus en compte que le risque tumoral est augmenté chez les diabétiques), non seulement par les cas de pancréatites rapportés aux agences réglementaires du médicament mais aussi par des résultats d'études limitées qui, pour certains, signalent qu'outre le pancréas, la thyroïde pourrait aussi être un organe cible des effets indésirables des incrétines (3).

Le risque lui-même n'est donc pas à proprement parler une découverte. La nouveauté, avec les études publiées dernièrement, est qu'il n'est plus possible de récuser les signaux de sécurité au motif qu'ils sont insuffisants pour constituer des preuves.

Prolifération, dysplasie, hyperplasie

Pour fixer les idées sur le niveau de preuve actuellement disponible, les principales données du dernier papier de *Diabetes* sont les suivantes.

Il est important de prendre en compte l'existence de données en faveur d'effets de dysplasie, hyperplasie voire prolifération au niveau pancréatique.

Elles concernent une série autopsique de 8 sujets diabétiques traités par incrétines, de 12 sujets également diabétiques, mais traités sans incrétines, et de 14 contrôles non diabétiques. Dans le premier groupe, une augmentation de la masse pancréatique de l'ordre de 40 % a été constatée. Cette augmentation de masse s'accompagne d'augmentations significatives de la prolifération des cellules exocrines, et des images dysplasiques. De plus, la masse de cellules bêta, réduite d'environ 60 % chez les sujets diabétiques du second groupe, était augmentée d'un facteur 6 chez les sujets traités par incrétines. L'hyperplasie des cellules endocrines est par ailleurs significativement plus fréquente chez les sujets traités par incrétines.

- (1) Singh S, Chang H-Y, Richards TM et coll. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus : a population-based matched case-control study. JAMA Intern Med. 2013 ; 173 (7) : 534-9 : 1-6. doi : 10.1001/jamainternmed.2013.2720.
- (2) Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo et coll. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. Diabetes 2013 ; doi : 10.2337/db12-1686.
- (3) Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B et coll. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1- based therapies. Gastroenterology. 2011 Jul ; 141 (1) : 150-6. Epub 2011 Feb 18.

7- DES DONNÉES RASSURANTES CONCERNANT LA PRISE D'ONDANSETRON (Zophren®) PENDANT LA GROSSESSE

Celles-ci sont issues d'une très vaste étude de cohorte réalisée au Danemark incluant 608 385 grossesses dont ¼ étaient associées à la prise d'ondansétron pour des nausées et vomissements. Il n'a pas été mis en évidence d'excès d'avortement spontané (plutôt moins nombreux) en cas de prise de ce médicament par rapport à toute absence de prise quelque soit le terme de la grossesse. Il en est de même pour le risque d'accouchement prématuré ou d'anomalie néonatale.

Pastenak B et coll. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. N Eng J Mea. 2013 ; 368 : 814-23.

8- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

AMIODARONE (Cordarone®) Pneumopathie Pneumologie Chez un homme de 74 ans traité depuis 6 ans par amiodarone pour tachy-arythmie ventriculaire. Toux sèche et gêne respiratoire. Râle crépitants à l'auscultation. Opacités interstitielles à la radio de thorax. Atteinte interstitielle avec fibrose pulmonaire confirmée au scanner. Can Med Assoc 184 : E819 2012 Amiodarone-induced pulmonary toxicity. Hudzik et coll
AMIODARONE (Cordarone®) Pneumopathie Détresse respiratoire aiguë Pneumologie Chez une femme de 52 ans traitée par amiodarone (200 mg/j) depuis un an dans le cadre d'une TACFA. Douleurs abdominales, asthénie intense, puis dyspnée avec douleurs thoraciques. Râles crépitants dans les deux champs pulmonaires. Oedème interstitiel à la radio de thorax. Rapidement syndrome de détresse respiratoire et infiltrats pulmonaires bilatéraux persistants. Images en verre dépoli au scanner. Evolution favorable à l'arrêt du traitement (et corticoïdes). J Emerg Med 43 : e311-4 2012 Amiodarone induced acute respiratory distress syndrome masquerading as acute heart failure. Kumar et coll
BEVACIZUMAB (Avastin®) Perte de dents Stomatologie Premier cas publié (pouvant être rapporté à l'effet anti-angiogène ?). Quelques mois après majoration de la dose (dans le cadre d'un cancer colorectal). Cancer Ther 8 : 155-8 2012 A novel adverse effect Bevacizumab induced tooth loss. Holley et coll
BORTEZOMIB (Velcade®) Insuffisance cardiaque Cardiologie Observation chez une femme de 56 ans. Après 4ème cure pour son myélome, épisodes de dyspnée paroxystique nocturne, orthopnée et dyspnée d'effort. Radio : cardiomégalie et épanchement pleural. Echo : FEVG 25 %. Amélioration rapide et nette de la symptomatologie après arrêt et avec un recul important. Acta Haematol 128 : 244-7 2012 Severe heart failure after bortezomib treatment in a patient with multiple myeloma. Bockorny M et coll

BORTEZOMIB (Velcade®) Polyradiculoneuropathie Neurologie A prédominance motrice avec "microvascularite" des nerfs. Apparue 6 jours après la fin de la 4ème cure, sensations de brûlures douloureuses au niveau des MI au premier rang des symptômes. Muscle Nerve 46 : 970-7 2012 A case of peripheral microvasculitis associated with multiple myeloma and bortezomib treatment. Mauermann et coll
BORTEZOMIB (Velcade®) Neuropathie périphérique Neurologie Associée à une neuropathie végétale (avec sensations vertigineuses, syncopes). Sensations de brûlures et engourdissement des extrémités. J Pharm Technol 28 : 193-6 2012 Profound neurotoxicity and treatment response following one cycle of bortezomib therapy in an elderly male with multiple myeloma. Eaton et coll
CEFEPIME (Axepim®) Syndrome de l'homme rouge Dermatologie Dans le cadre du traitement d'une infection nosocomiale. Au 12ème jour de traitement, prurit intense et éruption érythémateuse maculopapuleuse couvrant le torse et le cou 30 minutes après la perfusion. Arrêt d'autres antibiotiques administrés de façon concomitante et réadministration de céfépime avec réapparition des mêmes symptômes. Aspect similaire à celui décrit dans le cadre du même type de réaction non IgE dépendante avec la vancomycine. Antimicrobial Agents Chemother 56 : 6387-8 2012 Red man syndrome adverse reaction following intravenous infusion of cefepime. Panos G et coll
CETIRIZINE (Zyrtec®) Atteinte hépatique Hépto-gastro-entérologie Chez une femme de 57 ans traitée pour urticaire aiguë. Après 4 semaines, douleur abdominale, diarrhée, urines foncées. Augmentation des transaminases et des phosphatases alcalines. Evolution favorable à l'arrêt et normalisation du bilan hépatique à 4 semaines. Ann Allergy Asthma Immunol 109, abst P116 2012 A case of hepatotoxicity caused by cetivizine. Subramanian A et coll
CITALOPRAM (Seroplex®, Séropram®) Torsades de pointes Cardiologie Rapportées chez une femme de 40 ans adressée aux urgences de l'hôpital pour 2 épisodes de syncope avec les 3 jours précédents : palpitations et épisodes de "tête vide". A l'ECG, allongement du QT (QTc à 535 msec). Plusieurs épisodes de torsade de pointes enregistrés pendant l'hospitalisation (kaliémie à 3,8). Le traitement par citalopram avait commencé 4 semaines plus tôt. Evolution favorable à l'arrêt et sous sulfate de Mg. Texas Heart Inst J 39 : 68-70 2012 Prolonged QTc interval and torsades de pointes induced by citalopram. Desmukh et coll
CYCLOPHOSPHAMIDE (Endoxan®) Pneumopathie interstitielle Pneumologie Dans le cadre de la prise en charge d'une glomérulo néphrite immune. Après la 3ème dose de cyclophosphamide, dyspnée d'effort, toux et mise en évidence d'une atteinte interstitielle à la radio de thorax. Evolution favorable après arrêt et sous corticothérapie. Survenue particulièrement précoce dans ce cas. CEN Case Rep 2012 Cyclophosphamide induced early-onset interstitial lung disease. Ozkok A et coll
DABIGATRAN (Pradaxa®) Hémorragie alvéolaire Pneumologie Décrite chez un homme de 70 ans traité pour TACFA. Après 2 mois, dyspnée et hémoptysie. Infiltration alvéolaire diffuse bilatérale à la radio et au scanner. Hémorragie alvéolaire diffuse confirmée histologiquement. Recours nécessaire à une ventilation mécanique et au plasma frais congelé. Int Med 51 : 2667-8 2012 Diffuse alveolar hemorrhage associated with dabigatran. Yokri K et coll
DAPTOMYCINE (Cubicin®) Thrombopénie auto-immune Hématologie Rapportée chez un patient de 64 ans traité pour sepsis. Survenue après 4 jours de cet antibiotique d'un purpura et d'une chute des plaquettes à 1000/mm3. Dans les suites, hémorragie intracérébrale compliquée. Mise en évidence d'anticorps antiplaquettes dépendant de la daptomycine. Evolution fatale. Antimicrobial Agents Chemother 56 : 6430-1 2012 A case of daptomycin-induced immune thrombocytopenia. Gregoire C et coll
DICLOFENAC (Voltarène®) Dermatose bulleuse à dépôts linéaires d'IgA Dermatologie Chez une femme de 90 ans recevant cet AINS pour des lombalgies. Après 2 semaines de traitement, éruption généralisée d'extension progressive avec des dispositions polycycliques et annulaires. Phlyctènes avec pustules avec zones de nécrose à bordure hémorragique. Biopsie. On retrouve dans les pustules des kératinocytes apoptotiques et dans le derme supérieur des infiltrats inflammatoires faits de neutrophiles et d'eosinophiles. Dépôts linéaires d'IgA le long de la membrane basale. Evolution favorable à l'arrêt du traitement et sous corticoïdes. Eur J Dermatol 22 : 713-4 2012 Linear IgA bullous dermatosis mimicking a neutrophilic dermatosis. Dietrich Nat et coll

EXENATIDE (Byetta®) Néphropathie tubulo-interstitielle Néphrologie Chez un patient diabétique de 58 ans souffrant d'une insuffisance rénale chronique modérée et d'une HTA. Deux mois après mise en route de l'exénatide, élévation nette de la créatininémie. Mise en évidence d'une protéinurie avec hématurie microscopique. Diagnostic porté à la biopsie. Diab Med 30 : 123-5 2012 Acute tubulointerstitial nephritis following treatment with exenatide. Naldalchan H et coll
FLUCONAZOLE (Triflucan®) Erythème pigmenté fixe Dermatologie Décrit chez une femme de 38 ans (dans le cadre du traitement d'une candidose vaginale). Prise du médicament de façon variable. Au bout de quelque temps, poussées de lésions érythémateuses au niveau de zones hyperpigmentées. Test de provocation orale authentifiant le rôle du fluconazole. Eur J Dermatol 22 : 693-4 2012 Fluconazole-induced fixed drug eruption imitating herpes labialis with erythema multiforme. Jensen ZN et coll
LETROZOLE (Fémara®) Infarctus du myocarde Cardiologie Chez une femme de 62 ans recevant cet anti-aromatase dans le cadre du traitement adjuvant d'un cancer du sein. Crise d'angor au 6ème jour du traitement. ECG sus-décalage de ST en inférieur. Mise en évidence à la coronarographie d'un thrombus dans la partie proximale de l'artère coronaire droite. Effet signalé comme peu fréquent dans le RCP. Int J Cardiol 160 e1-2 2012 Myocardial infarction due to coronary thrombus formation in a postmenopausal woman with breast cancer after initiation of letrozole therapy. Canpolat U et coll
LIRAGLUTIDE (Victoza®) Pancréatite Hépto-gastro-entérologie Chez un patient de 67 ans traité par cet antidiabétique depuis 5 mois. Nausées, douleurs épigastriques. Abdomen tendu à l'examen. Elévation marquée de la lipasémie et de l'amylasémie. IRM mettant en évidence un pancréas hyperthrophié et oedémateux. Evolution favorable à l'arrêt. J Pancreas 13 : 540-1 2012 Pancreatitis during treatment with liraglutide. Famularo G et coll
METHYLERGOMETRINE (Méthergin®) Spasme coronaire Cardiovasculaire Chez une femme de 44 ans traitée pour une hémorragie génitale (0,425 mg/j depuis 3-4 j). Douleur thoracique avec nausées, vomissements. Tachycardie ventriculaire à l'ECG avec sus-décalage de ST dans les dérivations antérieures. Echo : dysfonction VG et akinésie apicale. Evolution favorable avec récupération d'une fonction VG correcte. Int J Cardiol 161 : e29-30 2012 Late onset of coronary vasospasm of methylergometrine for gynecologic bleeding. Santora F et coll
MICONAZOLE (Daktarin®) Interaction Simultanément avec la ciclosporine et un antivitamine K. Traitements sans problème jusqu'à la prescription de miconazole gel oral pour une candidose buccale. Dans les 7 jours, élévation de l'INR à plus de 7 alors que celui-ci était toujours bien contrôlé auparavant. Parallèlement, élévation des ciclosporinémies. Résultat de l'effet inhibiteur des antifongiques azolés. S'en méfier en cas de prescriptions "parallèles". CEN Case Reg 1 : 55-7 2012 Interaction of miconazole oral gel with warfarin and cyclosporine in a patient with nephrotic syndrome. Tajima-Okubo R et coll
MINOCYCLINE (Mestacine®, Mynocine®) Vascularite Cardiologie Série de 5 femmes et 4 hommes qui ont présenté sous minocycline une vascularite de type périartérite noueuse. Dans 7 cas, la prise de minocycline remontait à 1-4 ans. La symptomatologie était constituée de fatigue, perte de poids, éruption, myalgies, neuropathies périphériques, HTA, insuffisance rénale... Biopsie évocatrice. Dans tous les cas, ANCA. Evolution favorable au seul arrêt du traitement dans 6 cas, avec corticothérapie et immunosuppresseurs. Sem Arth Rheum 42 : 213-21 2012 Polyarthritis nodosa-like vasculitis in association with minocycline use, a single-center case series. Kernani TA et coll
MOXIFLOXACINE (Izilox®) Thrombopénie auto-immune Hématologie Chez une femme de 39 ans traitée pour infection des voies aériennes supérieures. Avec pétéchies, ecchymoses des jambes, epistaxis. Traitement pendant 10 jours, arrêté 7 jours plus tôt. Plaquettes à 6000/mm3. Administration de concentrés plaquettaires, immunoglobulines et corticoïdes. Evolution favorable. Premier cas publié d'après les auteurs. BMJ Case Rep 2013 Drug-induced increase immune thrombocytopenia. Coker TJ et coll
MOXIFLOXACINE (Izilox®) Dyskinésies oro-faciales Neurologie Chez une femme de 58 ans traitée pour bronchite aiguë. Dans les 3 jours après mise en route du traitement, difficultés à maintenir la bouche fermée, mouvements involontaires de la langue. A l'examen, mouvements choréiques, dystonie des muscles de la face, de la langue, des lèvres et de la mâchoire. Dystonies également cervicale et des muscles de l'épaule. Pas d'anomalie des fonctions rénale ou hépatique. Diminution progressive après arrêt du traitement. Clin Neuropharmacol 35 : 292-4 2012 Orofacial dyskinesia after moxifloxacin treatment : a case with normal hepatorenal function and review of the literature. Mittal SO et coll

NITROFURANTOINE (Furadantine®) Convulsions, hyponatrémie Neurologie Chez une femme de 87 ans traitée pour une infection urinaire basse. Convulsions généralisées au 3ème jour du traitement. Mise en évidence d'une hyponatrémie avec hypo-osmolarité plasmatique, concentrations urinaires élevées de sodium et polyurie. Wiener Klin Wochensh 124 : 653-4 2012 Nitrofurantoin-induced life-threatening seizures Sultec et coll
PREGABALINE (Lyrica®) Interaction Chez un patient de 34 ans traité par la clozapine (Leponex®) pour une exacerbation psychotique et schizophrénie. Efficacité avec une concentration de clozapine mesurée à 497 mg/ml. Ajout dans un second temps de prégabaline. Huit jours plus tard, sans modification des doses de clozapine (150 mg x 21 j), les concentrations de ce neuroleptique passent à 844. Pas d'explication. Quelques jours plus tard en raison d'une majoration de la symptomatologie anxieuse, doublement de la dose de pregabaline avec au nouveau augmentation des clozapinémies (sans effet indésirable). Adaptation ultérieure des doses des deux médicaments. Argument en faveur d'une interaction encore non décrite. Pharmacopsychiatry 45 : 297-9 2012 Pregabalin-associated elevation of clozapine serum levels. Gahr M et coll
TERIPARATIDE (Forstéo®) Douleurs osseuses Hypercalcémie Osseux Rapportées chez une femme de 43 ans après administration après une fracture non déplacée de l'humérus (sous plâtre) avec pseudo-polyarthrite pendant 3 mois, d'abord douleurs osseuses d'aggravation progressive 10 mois plus tard. Mise alors en évidence d'une hypercalcémie. Ceci sans amélioration au niveau de l'humérus. Calc Tisme Int 90 : 250 2012 Failure of teriparatide in treatment of bone complication of adult hypophosphatemia. Laroche

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	2
A) Suspension de l'AMM de l'indoramine (Vidora®)	2
B) Réactions cutanées sévères et rituximab (Mabthera®)	2
C) Colles de fibrine et risque d'embolie gazeuse	2
D) Révision des posologies de médicaments antituberculeux chez l'enfant	2
E) L'anneau vaginal Nuvaring® expose aussi au risque de thrombose veineuse	3
F) Prise de position du comité européen de pharmacovigilance (PRAC) vis-à-vis de Diane 35®	3
G) Autres propositions du PRAC	3
2- CLARITHROMYCINE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE ?	3
3- DONNÉES RÉCENTES CONCERNANT LES MÉDICAMENTS DU SYSTEME RÉNINE-ANGIOTENSINE A L'ORIGINE D'UNE ACTUALISATION DES RECOMMANDATIONS SUR LEUR UTILISATION	4
4- UN NOUVEAU LOGO POUR RECONNAITRE LES MÉDICAMENTS SOUS SURVEILLANCE	5
5- MISE EN GARDE DE LA SOCIÉTÉ FRANCAISE DE RHUMATOLOGIE VIS-A-VIS DU RISQUE DE L'UTILISATION AU LONG COURS DU DICLOFÉNAC EN CAS D'ANTÉCÉDENT CARDIOVASCULAIRE	6
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**

Vous pouvez consulter les anciens numéros de Vigipharm-amiens sur notre site web à l'adresse : <http://www.chu-amiens.fr/pharmaco> (inscription gratuite) rubrique Documentation pour les années 2006 à aujourd'hui ou rubrique Vigipharm pour les années 2003-2006.
Un moteur de recherche des reflets de la littérature est disponible à la rubrique Reflets de la littérature.

DATE A RETENIR

Jeudi 7 Novembre 2013

11^{ème} Journée de Pharmacovigilance

*Le programme vous sera envoyé très prochainement mais l'un des thèmes sera :
GROSSESSE ET MÉDICAMENTS*



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) Suspension de l'AMM de l'indoramine (Vidora®)

L'indoramine est un alpha-bloquant (ayant par ailleurs des propriétés anti-sérotoninergiques, antidopaminergiques et anti-H1) indiqué dans le traitement de fond de la migraine. Des effets indésirables peuvent être observés avec ce médicament. Même s'ils sont de survenue rare, ils peuvent être sévères (trouble du rythme et de la conduction cardiaque, effets neuropsychiatriques) surtout en cas de surdosage. Une série de 55 cas d'intoxications volontaires par indoramine (sans autre prise associée) a été publiée récemment par le Centre Anti-Poison de Paris Fernand-Widal (701 mg $\pm$ 463). Etaient relevés dans cette série un allongement du QTc chez 30% des patients, une hypotension, une bradycardie et des cas de convulsions (1). Ces données de sécurité ont été confrontées aux données d'efficacité. Cette dernière apparaît modeste en particulier en tenant compte des alternatives thérapeutiques disponibles. Le retrait du marché annoncé le 13/05 prendra effet à compter du 3 juin 2013.

Information ANSM du 13/05 destinée aux prescripteurs et aux pharmaciens.

(1) Villa A.F et coll. Acute indoramin poisoning : a review of 55 cases reported to the Paris Poison Centre from 1986 to 2010. *Thérapie* 2012 ; 67 (6) : 523-7.

B) Réactions cutanées sévères et rituximab (Mabthera®)

Chez les patients atteints de maladies auto-immunes et d'hémopathies malignes, des cas de réactions cutanées sévères, tels que des syndromes de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) dont des cas d'évolution fatale et des syndromes de Stevens-Johnson ont été rapportés, avec une fréquence très rare et avec des délais variables.

En cas de survenue de réactions cutanées sévères, le traitement par Mabthera® doit être impérativement et définitivement arrêté.

C) Colles de fibrine et risque d'embolie gazeuse

Evicel®, Tissucol Kit® et Artiss® sont des colles à bases de fibrine, substance naturelle de l'organisme qui en s'agrégeant forment un caillot et contribue ainsi à l'arrêt du saignement lors d'interventions chirurgicales afin de réduire les saignements locaux voire en complément de sutures en chirurgie vasculaire.

Deux modes d'administration de ces médicaments sont possibles. Ils sont soit déposés goutte à goutte sur le tissu, soit vaporisés à sa surface à l'aide d'un régulateur de pression.

Suite à des notifications d'embolie gazeuse mettant en jeu le pronostic vital, liées à une utilisation de ces médicaments par vaporisation, il est ressorti que ces effets indésirables résultaient d'une utilisation du système de vaporisation à une pression supérieure à celle recommandée et/ou à une distance de vaporisation trop proche de la surface des tissus. Des recommandations sont faites en ce sens.

D) Révision des posologies de médicaments antituberculeux chez l'enfant

Celle-ci fait suite à la mise en évidence au niveau international de doses (établies sur la base d'une correspondance avec les doses validées chez l'adulte) qui paraissent insuffisantes, c'est-à-dire exposant au risque d'émergence de résistances et d'inefficacité thérapeutique. Ceci a abouti à une réévaluation des posologies à préconiser d'abord au niveau de l'OMS en 2008, puis au niveau européen. Ces réévaluations en fonction des données

disponibles aboutissent aux recommandations suivantes : isoniazide (INH) 10-15 mg/kg, rifampicine 10-20 mg/kg, pyrazinamide 30-40 mg/kg et éthambutol 15 à 25 mg/kg.

E) L'anneau vaginal NUVARING® expose aussi au risque de thrombose veineuse

L'anneau vaginal NUVARING® (délivrant 15 µg d'éthinylestradiol et de 120 µg d'étonorgestrel par 24 h pendant 3 semaines) expose d'après deux études pharmaco-épidémiologiques récentes à un risque de thrombose veineuse au moins identique à celui des contraceptifs oestroprogestatifs de 2^{ème} génération. Ce risque va être ajouté au RCP où il ne figurait pas jusqu'à maintenant. Il a également été rapporté une augmentation du risque de thrombose artérielle (AVC, infarctus).

F) Prise de position du comité européen de pharmacovigilance (PRAC) vis-à-vis de Diane 35®

- maintien de l'indication dans le traitement de l'acné modérée à sévère des femmes en âge de procréer avec signes d'hyperandrogénie et seulement en cas d'échec des traitements de 1^{ère} intention de l'acné
- précision du fait qu'il ne s'agit pas d'une contraception orale et qu'elle ne peut pas être associée à un contraceptif hormonal
- introduction de contre-indications et précautions d'emploi pour minimiser le risque thrombo-embolique.

Ces propositions restent à valider pour la commission européenne.

G) Autres propositions du PRAC

Le PRAC propose le retrait de l'almitrine bismésilate orale (Vectarion®). En effet, au regard des acquis scientifiques et thérapeutiques en matière de prise en charge des maladies chroniques respiratoires, son efficacité s'avère insuffisante alors que persistent des préoccupations en ce qui concerne certains effets indésirables (principalement, neuropathies périphériques et perte de poids).

Le comité européen de coordination (CMDh) à l'EMA approuve les conclusions du PRAC indiquant que les avantages de ces médicaments ne sont pas supérieurs aux risques et demande le retrait définitif des AMM dans toute l'Union européenne.

Les professionnels de santé sont invités à ne plus prescrire ces médicaments et à proposer aux patients d'autres traitements plus appropriés et recevront un courrier apportant des informations complémentaires sur ce retrait.

Cette mesure prendra effet le 25 juillet 2013.

2- CLARITHROMYCINE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE ?

C'est la question qu'amène à poser les résultats d'une base de données britanniques (appelée EXODUS-Exacerbations of Obstructive Lung Disease managed in UK Secondary care) portant sur deux cohortes de patients atteints de pneumopathie et ayant reçu au moins une dose de clarithromycine. Les données concernant ces patients ont été comparées à celles de patients n'ayant pas reçu de macrolides. Les hospitalisations pour complication cardiovasculaire et syndrome coronarien aigu (infarctus, angor instable) ont été enregistrées sur une année.

Après ajustement multivarié, les patients qui ont reçu de la clarithromycine pour poussées aiguës de BPCO avaient un risque majoré de présenter une complication

cardiovasculaire (risque de 1,5, IC₉₅ 1,13 – 1,97 soit + 50 %) ou de syndrome coronaire aigu (risque de 1,67, IC₉₅ 1,04 – 2,68). Ce risque est également majoré en cas de pneumopathie communautaire (pour les événements cardiovasculaires mais pas pour les syndromes coronariens aigus). Le risque était d'autant plus augmenté que les traitements étaient plus prolongés. Il n'était pas majoré chez les patients recevant des β -lactamines ou des cyclines pour des poussées aiguës de BPCO.

Schembri S et coll. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections : analysis of two cohort studies. BMJ 2013 ; 346.

3- DONNÉES RÉCENTES CONCERNANT LES MÉDICAMENTS DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE À L'ORIGINE D'UNE ACTUALISATION DES RECOMMANDATIONS SUR LEUR UTILISATION

① Des risques liés au double blocage complet par l'association IEC-ARA II

En janvier 2013, une méta-analyse qui a inclus 33 études contrôlées et randomisées comprenant 68 405 patients (61 ans d'âge moyen, 71 % d'hommes) traités par une association d'antihypertenseurs (IEC + ARA II) pendant 1 année en moyenne (1).

Cette étude a démontré que le double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) n'apportait pas de bénéfice sur la mortalité totale par rapport à la monothérapie (15,3 % versus 15 %). De plus, s'il n'y a pas de bénéfice chez les patients traités pour l'insuffisance cardiaque, une surmortalité apparaît même, observée dans le groupe de patients sans insuffisance cardiaque traités avec cette association (+ 7 %, p = 0,04).

Les risques suivants liés au double blocage du système rénine-angiotensine s'ajoutent à cette absence de bénéfice :

- augmentation de 66 % du risque d'hypotension,
- augmentation de 55 % du risque d'hyperkaliémie,
- augmentation de 41 % du risque d'insuffisance rénale,
- augmentation de 27 % du risque d'arrêt de traitement pour effet indésirable.

Par contre, dans le groupe insuffisance cardiaque, l'association IEC-sartans diminuaient le nombre des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (- 23 %) sans modification de la mortalité.

La première alerte d'un risque potentiel d'un blocage complet du système rénine-angiotensine avait été émise en 2008 avec l'étude ONTARET. Celle-ci avait mis en évidence que l'association telmisartan – ramipril chez des patients à haut risque cardiovasculaire sans insuffisance cardiaque, ne diminuait pas plus la morbi-mortalité que la monothérapie par ramipril. Par contre, l'association exposait ces patients à un risque accru d'hypotension symptomatique, de syncope et d'insuffisance rénale.

② Nous avons évoqué dans un VIGIPHARM-AMIENS précédent le risque lié à l'ajout d'aliskiren (Rasilez®) chez des patients diabétiques insuffisants cardiaques à un IEC ou à un sartan (étude ALTITUDE).

③ Valeurs comparées des IEC et des sartans comme traitement de 1^{ère} intention de l'HTA

Une méta-analyse a été publiée au printemps dernier dans l'European Heart Journal à ce sujet. Elle conclue à l'intérêt de l'utilisation en première ligne des IEC dans cette indication (2)

Dans cette analyse qui a porté sur 20 études de morbi-mortalité comprenant au moins deux tiers de patients traités pour HTA sur un total de 158 998 patients, 71 401 ont reçu un IEC ou un sartan (87 597 sujets constituant le groupe témoin). L'incidence des décès dans le groupe bénéficiant d'un blocage du système rénine-angiotensine était de 20,9 pour 1000 patients-années contre 23,3 chez les témoins. La mortalité totale était réduite de 5 % par rapport au groupe témoin (RR : 0,95 [IC 95 % : 0,91 – 1,00], p = 0,032), mais cette diminution de mortalité était liée au bénéfice apporté par les IEC (baisse de la mortalité de 10 %, RR : 0,90 [IC 95 % : 0,84 – 0,97], p = 0,004) alors qu'il n'y avait pas de bénéfice sur la mortalité avec les sartans (RR : 0,99, [IC 95 % CI : 0,94 – 1,04], p = 0,683).

Une autre étude donne des résultats comparables (3).

Un point d'information de l'ANSM reprend ces différentes données :

- contre-indication de l'association aliskiren – IEC ou sartan (ARA II) chez les diabétiques de type 2 et chez les insuffisants rénaux traités par ARA2, association par ailleurs déconseillée chez les autres patients,
- l'utilité du double blocage IEC-sartan est remise en cause,
- préférence pour les IEC dans le traitement de première intention de l'HTA (réserver les sartans aux patients développant une toux sous IEC).

(1) Makani H, Sripal Bangalore S, Desouza KA et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system : meta-analysis of randomised trials. BMJ 2013 ;346doi:<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f360>

(2) Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension : a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients ? Eur Heart J (2012) 33 (16) : 2088-2097. doi:10.1093/eurheartj/ehs075.

(3) Savarese G, Costanzo P, Cleland JGF et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. J Am Coll Cardiol 2013 ; 61 (2) : 131-142. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.011.

4- UN NOUVEAU LOGO POUR RECONNAITRE LES MÉDICAMENTS SOUS SURVEILLANCE

Les agences européenne (EMA) et française (ANSM) du médicament ont décidé de la création d'un nouveau logo. Ce dernier, symbolisé par un triangle noir inversé, est destiné à identifier les médicaments faisant l'objet d'une surveillance renforcée dans l'Union

européenne : 

C'est à partir de l'automne 2013 que les laboratoires pharmaceutiques commercialisant des médicaments concernés par une mesure de surveillance particulière devront reproduire le logo sur la notice et dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) destiné aux professionnels de la santé, accompagné de la phrase suivante : « ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée » correspondant à un PGR (Plan de Gestion des Risques).

L'obligation sera applicable dans les 27 États membres et concernera 103 médicaments figurant dans la première liste publiée par l'Agence européenne du médicament (EMA) le 25 avril 2013. Il s'agit principalement de traitements contenant une nouvelle substance active ou un nouveau produit biologique comme un vaccin, un médicament dérivé du sang, un anticorps monoclonal.... Viennent ensuite les médicaments pour lesquels a été mis en place une étude post AMM de surveillance.

L'ANSM précise qu'« en aucun cas, il ne s'agit de médicaments dangereux et il ne faut pas interrompre un traitement sans demander l'avis de son médecin ou de son pharmacien ». Dans un communiqué datant du 25 avril, l'agence précise que « tous les médicaments sont surveillés dès leur mise sur le marché. Leur inscription sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée signifie qu'ils sont surveillés de manière plus étroite que les autres ».

La liste des médicaments soumis à une surveillance renforcée devrait être actualisée tous les mois. Elle sera progressivement complétée par des médicaments identifiés par un pays comme devant faire l'objet d'une surveillance spécifique. Cette liste est d'ores et déjà disponible sur les sites internet de l'ANSM et de l'EMA.

5- MISE EN GARDE DE LA SOCIÉTÉ FRANCAISE DE RHUMATOLOGIE VIS-A-VIS DU RISQUE DE L'UTILISATION AU LONG COURS DU DICLOFÉNAC EN CAS D'ANTÉCÉDENT CARDIOVASCULAIRE

Nous avons évoqué dans Vigipharm-Amiens l'augmentation sous diclofénac (Voltarène®...) du risque de complication cardiovasculaire. Dans l'attente des résultats de l'évaluation de ce risque par le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, Comité Européen de pharmacovigilance), la Société Française de Rhumatologie a fait état des règles suivantes à respecter en ce qui concerne les AINS en général et cet AINS en particulier.

- Les AINS doivent être prescrits à la plus petite dose efficace pour la durée la plus courte possible.
- Compte-tenu de leurs effets, la prescription des AINS et en particulier du diclofénac, doit faire l'objet d'une évaluation particulière chez les patients à risque cardiovasculaire (angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral y compris l'accident ischémique transitoire, artériopathie des membres inférieurs).
- En fonction des données actuelles, le naproxène est l'AINS de choix pour un traitement au long cours chez un patient ayant présenté des événements cardiovasculaires tels qu'angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (y compris accident ischémique transitoire, artériopathie des membres inférieurs).

Au niveau du Comité de Pharmacovigilance Européen (PRAC), les conclusions d'une réévaluation de ce problème ont été proposées. Elle conclut à un risque cardiovasculaire du diclofénac comparable à celui des coxibs. Des mesures devraient être prises pour aligner les contre-indications (chez les patients ayant présenté une complication cardiovasculaire et des précautions d'emploi, chez les patients ayant des facteurs de risque) et la recommandation d'utiliser les doses les plus faibles possibles avec les durées les plus courtes possibles.

6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

5-FLUOROURACILE (Efudix®)

Encéphalopathie hyperammonémique Neurologie

Chez un homme de 53 ans traité pour cancer du colon avec métastases hépatiques. Quatre jours après la fin de la 4ème cure, nausées et vomissements, dysarthrie, somnolence et état confus. Hyperammonémie (1020 µg/dl). Evolution favorable. Possibilité de réintroduire (à dose réduite) le 5-FU pour la cure suivante.

J Med Sci 32 : 305-7 2012 5-fluorouracil and encephalopathy. A case report and literature review. Chen CT et coll

ADALIMUMAB (Humira®)

Psoriasis palmo-plantaire Dermatologie

Poussée induite paradoxalement par ce traitement que la patiente recevait au long cours pour le traitement d'un psoriasis (et associée à des douleurs sévères). Notion d'exacerbation du psoriasis par un médicament censé le traiter.

Can J Anesth 59 : 999-1000 2012 Acute pain management in an unusual case of psoriasis Eipe et coll

AMIODARONE (Cordarone®)

Atteinte hépatique Hépto-gastro-entérologie

Observation chez un patient de 64 ans ayant présenté à côté d'une insuffisance rénale et d'une thrombopénie, une atteinte hépatique aiguë avec élévation des transaminases (dans les 6-7 jours après une administration d'amiodarone iv). Rôle évoqué de l'excipient polysorbate 80.

Singapore Med J 53 : e325-7 2012 Acute amiodarone syndrome after a single amiodarone bolus. Ng et coll

AMIODARONE (Cordarone®) Interaction Avec le dabigatran chez un patient de 77 ans en ACFA et responsable d'hémorragie digestive. Le dabigatran avait été donné en relais d'AVK du fait de difficulté à maintenir l'INR dans la zone thérapeutique en association avec un traitement antérieur par amiodarone. J Pharm Technol 28 : 139-145 2012 Significant bleeding in elderly patient with atrial fibrillation due to probable interaction between dabigatran and amiodarone. Neuffer et coll
ATORVASTATINE (Tahor®) Myopathie inflammatoire nécrosante Neurologie Rapportée chez une femme de 83 ans traitée depuis 2 ans par cette statine dont la posologie n'avait été majorée récemment. Apparition de douleurs et faiblesse musculaire. Myoglobulinémie élevée, augmentation des CPK, des transaminases. Après arrêt de l'atorvastatine, persistance de la tension et de la faiblesse des muscles. IRM évocatrice d'une atteinte inflammatoire avec oedème des muscles. Biopsie musculaire : nécrose, atrophie et infiltrats inflammatoires. Evolution favorable sous corticoïdes. D'autres cas de ce type ont été rapportés mais pour des durées de traitement plus brèves. Clin Exp Rheumatol 30 : 981 2012 Atorvastatin-associated necrotising inflammatory myopathy Famularo G et coll
AZITHROMYCINE (Zithromax®) Interaction responsable d'un arrêt cardiaque Cardiologie Un patient sous méthadone qui a présenté 3 jours après mise en route d'un traitement par azithromycine pour une infection respiratoire haute, arrêt cardiocirculatoire (vraisemblable torsade de pointes) et allongement du QT. Am J Med Sci 343 : 160-2 2013 Sudden cardiac arrest in a patient on chronic methadone after the addition of azithromycin. Winton JC et coll
CABERGOLINE (Dostinex®) Psychose Neurologie-Psychiatrie Chez une femme de 44 ans dans le cadre du traitement d'un hyperprolactinome, confusion, hallucinations. Evolution rapidement favorable à l'arrêt. Patient sans antécédent de type psychotique avec terrain dépressif non pris en charge. J Neuropsych Clin Neurosci 24 : E54 2012 Cabergoline-induced psychosis in a patient with undiagnosed depression Bilal L et coll
CEFEPIME (Axepim®) Encéphalopathie Neurologie Prise en charge pour hyperthermie post-opératoire après chirurgie cardiaque, avec mouvements anormaux et coma, chez une femme de 61 ans. Dans les 3 jours de la mise en route du traitement : mouvements d'ouverture-fermeture non contrôlés des yeux, mouvements involontaires des mâchoires, mouvements dystoniques des MI puis myoclonies des extrémités avec altération de la conscience. Relation faite avec l'administration de céfépime alors interrompu. Evolution favorable. Neurology Clin Pract 1 : 73-4 2011 Cefepime neurotoxicity can mimic post-anoxic coma with myoclonic status epilepticus. Hocker et coll
CEFEPIME (Axépim®) Mouvements anormaux Neurologie Avec encéphalopathie chez une jeune fille de 14 ans traitée pour arthrite septique post-chirurgicale de hanche (1,5 g IV toutes les 12 h). Notion d'une altération de fonction rénale. D'abord troubles du comportement notés par les parents avec somnolence. Puis mouvements myocloniques bilatéraux des membres supérieurs et de l'hémiface. Mise en évidence de concentrations circulantes élevées de la céphalosporine 81 µg/ml 24 h après dernière injection, 62 au 5ème jour après celle-ci. Ped Neurol 47 : 458-60 2012 Pediatric cefepime neurotoxicity. Landgrave LC et coll.
CEFTRIAZONE (Rocéphine®) Thrombopénie immune Hématologie Décrite chez une patiente de 81 ans depuis 3 jours lorsqu'elle a développé un épistaxis, plaquettes alors à 4000/mm3. Le lendemain, pétéchies, plaquettes à 3000/mm3. Arrêt du traitement et évolution favorable. Mise en évidence d'anticorps spécifiques. Haematologia 30 : A73 2010 Characterization of ceftriaxone dependent antibodies against the platelet fibrinogen receptor (GPIIb/IIIa) in severe drug induced immune thrombocytopenia. Winterstein et coll
CETUXIMAB (Erbix®) Pneumopathie interstitielle Pneumologie Deux observations chez des hommes (62 et 65 ans) dans le cadre d'un traitement post-radiothérapie pour des carcinomes ORL. Fièvre, toux, gêne respiratoire. Association à des éruptions cutanées. Images en verre dépoli au scanner thoracique. Evolution rapidement favorable des symptômes à l'arrêt et sous corticoïdes et antibiothérapie. Dans un cas, décès par hémorragie digestive. A l'autopsie, atteinte alvéolaire diffuse. BMJ Case Rep http://dx.doi.org/10.1136/bcr-03-2012-5973 2012 A rare but severe pulmonary side effects of cetuximab in two patients. Achermann et coll
CLOPIDOGREL (Plavix®) Thrombopénie Hématologie Développée chez une femme de 73 ans, hypertendue recevant cet anti-agrégant en prévention secondaire d'un AVC. Saignements gingivaux au bout de deux semaines de traitement amenant à une thrombopénie à 24 000/mm3. Remontée lente des plaquettes après arrêt du clopidogrel. Quelque temps plus tard à la suite d'un nouvel AVC, mise en route d'un traitement par aspirine avec nouvelle thrombopénie dans les 2 semaines. Int J Clin Pharmacol Ther 51 : 228-31 2013 Thrombocytopenia induced by both aspirin and clopidogrel in the same patient. Hu Y et coll.
COLCHICINE (Colchimax®) Interaction Décrite avec la simvastatine dans le cadre du traitement d'une crise de goutte chez un patient de 84 ans traité au long cours par 40 mg/j de simvastatine. Dans les 72 heures de la mise en route du traitement à dose faible, 3 fois 1 mg/j puis 0,5 mg/jour, amélioration nette de la symptomatologie articulaire mais apparition au 6ème jour de douleurs musculaires généralisées avec faiblesse musculaire (atteinte proximale) et dysphagie. Elévation marquée des CPK. Pseudo-obstruction colique. Rôle de l'insuffisance rénale associée ? Med J Aust 197 : 332-3 2012 Myopathy and possible intestinal dysfunction in a patient treated with colchicine and simvastatin. Oh DB et coll.

DABIGATRAN (Pradaxa®) Hémorragies sévères Série française de 4 cas particulièrement sévères avec 3 évolutions fatales. Dans les deux indications : prophylaxie après chirurgie orthopédique et fibrillation auriculaire non valvulaire. Thromb Haemostasis 108 2012 Life-threatening bleeding with an unusual excessive response to dabigatran : implication for emergency surgery and resuscitation. Lillo Lelouet et coll.
DESMOPRESSINE (Minirin®) Infarctus du myocarde Cardiovasculaire Chez un patient de 55 ans porteur d'une granulomatose de Wegener. Injection de desmopressine pour améliorer l'état de coagulation avant la réalisation d'une biopsie (en raison de la mise en évidence préalablement d'un allongement du temps de saignement). Arrêt cardiaque après 60 minutes de perfusion (par infarctus du myocarde). Réanimation efficace et thrombolyse. J Mal Vas 38 : 43-6 2013 Desmopressin-related myocardial infarction in a patient with Wegener-Kaposis granulomatosis. Pape et coll.
DOCETAXEL (Taxotère®) Entérocolite neutropénique Hépato-gastro-entérologie Décrite chez une femme de 60 ans dans le cadre du traitement d'un cancer du sein. Douleurs abdominales brutales à type de coliques avec diarrhées et vomissements, après 3 cures à base de docétaxel. Neutropénie à 1300/mm3. Au scanner, épaississement de la paroi du caecum, du colon et de l'iléon. Evolution favorable à l'arrêt. J Pharm Clin 31 : 163-6 2012 Entérocolite neutropénique associée au docetaxel : un effet indésirable rare mais redoutable. Auffret M et coll.
DOXYCYCLINE (Tolexine®) Atteinte hépatique Hépato-gastro-entérologie Correspondant à un syndrome d'obstruction sinusoidale (1er cas publié). Survenue brutale de troubles abdominaux après 14 jours de traitement (par un patient éthylique de 48 ans). Augmentation des phosphatases alcalines avec transaminases normales. Mise en évidence d'une ascite et d'une hépatomégalie. Biopsie hépatique en faveur d'une maladie veino-occlusive. Am J Gastroenterol 107 : 5409 2012 Doxycycline-induced sinusoidal syndrome : a case report. Bonneviot H et coll
DRONEDARONE (Multaq®) Effet pro-arythmique Cardiovasculaire Rapporté chez un patient de 50 ans traité pour fibrillation auriculaire et flutter auriculaire. Après 6 mois de traitement, il est hospitalisé en urgence pour palpitations, nausées et dyspnée. A l'ECG, tachycardie ventriculaire à complexes QRS fins. Arguments en faveur d'un flutter auriculaire sans bloc de conduction au niveau du noeud auriculo-ventriculaire. J Cardiovasc Electrophysiol 24 : 103-4 2013 Possible proarrhythmic with dronedarone. Rosman J et coll.
ETANERCEPT (Enbrel®) Maladie de Crohn Hépato-gastro-entérologie Autre type d'effet paradoxal (les anti-TNF sont des traitements reconnus de cette pathologie), ici décrit chez un homme de 27 ans traité pour spondylarthrite ankylosante depuis 11 mois. Douleurs abdominales diffuses, diarrhée sanglante. Diagnostic à la coloscopie en faveur de l'aggravation d'une maladie de Crohn. Evolution favorable avec disparition des ulcérations muqueuses et de l'infiltration inflammatoire. Rev Med Liège 67 : 619-22 2012 Onset of Crohn's disease induced by etanercept therapy. Mrabet D et coll
GEMCITABINE (Gemzaar®) Pneumopathie interstitielle Pneumologie Cas rapporté chez un homme de 56 ans traité pour un cancer du pancréas métastatique. Après 5 cures à base de gemcitabine tous les 28 jours, dyspnée d'aggravation progressive avec palpitations. Désaturation O2, fébricule. Au scanner, images en verre dépoli prédominant au niveau des lobes inférieurs. A la biopsie, altérations diffuses des alvéoles. Evolution favorable (grâce à une détection précoce de l'atteinte pulmonaire). Anticancer Res 32 : 4147-9 2012 Gemcitabine-induced pulmonary toxicity. Chi DC et coll
HYDROXYUREE (Hydréa®) Ulcérations buccales ORL Série de 2 cas (hommes de 18 et 35 ans, traités dans le cadre de la prise en charge d'une LMC). Lésions rougeâtres ulcérées et douloureuses de la cavité buccale, de la langue et dans un cas au niveau des lèvres. Evolution rapidement favorable. Ind J Dental Res 22 : 869-70 2011 Oral lesions associated with hydroxyurea treatment. Mendonca R et coll
INTERFERON BETA (Betaferon®) Sarcoïdose rhumatologie Chez une femme de 39 ans, après 3 ans de traitement, dyspnée d'effort, arthralgies, épisodes de fébricule et éruption cutanée. Mise en évidence à l'examen de lésions de type érythème noueux au niveau des extrémités des MI, éruption maculopapuleuse des MS, synovite des poignets, oedème des MI. A la radio, adénopathies au niveau du médiastin, des hiles et nodules des lobes pulmonaires moyens et inférieurs. Augmentation de la VS, CRP et enzyme de conversion. Biopsie cutanée confirmant la sarcoïdose. Arrêt du traitement + corticoïdes : disparition de la symptomatologie et des images. Sem Arth Rheum 42 : 206-12 2012 Sarcoidosis triggered by interferon-beta treatment of multiple sclerosis : a case report and focused literature review. Chakravarty SD et coll
IPILIMUMAB (Yervoy®) Colite auto-immune Hépato-gastro-entérologie Rapportée chez une femme de 78 ans. S'étant manifestée par des douleurs abdominales et une diarrhée aqueuse. Coloscopie retrouvant une muqueuse érythémateuse, congestive, ulcérée avec à la biopsie infiltrat lymphoplasmocytaire. Nécessité d'une corticothérapie pour obtenir une évolution favorable. Am J Gastroenterol 107 abst 1172 2012 Management of ipilimumab-induced colitis with concurrent clostridium difficile infection. Martinez-Balzano C et coll
LACOSAMIDE (Vimpat®) Psychose Psychiatrie Premier cas rapporté dans la littérature chez un patient de 43 ans présentant une épilepsie résistante à différents traitements. Sept jours après mise en route de ce traitement en ajout à son traitement antiépileptique antérieur, symptômes de psychose et comportement de type paranoïde avec des hallucinations, agressivité, IRM sans anomalie. Dans les 3 jours de l'arrêt, disparition de cette symptomatologie. Clin Neuropharmacol 36 : 27-8 2013 First case of lacosamide-induced psychosis. Chatziseftanadis D et coll.

LEVOFLOXACINE (Tavanic®) Etat de mal épileptique non convulsivant Neurologie Chez une femme de 63 ans, hospitalisée pour troubles majeurs de conscience et fièvre après 10 jours de traitement d'une cystite aiguë. Décharges de type épileptiques à l'EEG. Evolution favorable à l'arrêt. EEG normalisé en 5 jours. Clin Neurol Neurosurg 714 : 1371-3 2012 Levofloxacin neurotoxicity and nonconvulsive status epilepticus. A case report. Mazzei D et coll.
LINEZOLIDE (Zyvoxid®) Angio-oedème Cardiovasculaire Associé à une urticaire chez un homme de 48 ans, hypertendu, dialysé péritoneal, traité par linezolide I.V. pour une infection sévère. Survenue de ces effets indésirables dans les 12h de la 1ère prise. Hyperéosinophilie. Evolution favorable à l'arrêt. Braz J Infect Dis 16 : 606-7 2012 Linezolid-induced angioedema and urticaria in a patient with renal failure. Yung et coll
LINEZOLIDE (Zyvoxid®) Hypoglycémie Métabolisme Rapportée chez une femme de 73 ans, diabétique sous insuline, traitée pour infection sévère d'ulcères de jambe. Au bout d'une semaine, épisodes récurrents (> 3/j) d'hypoglycémie alors que son diabète était jusque là bien contrôlé. Persistance des hypoglycémies malgré diminution de 30 % des doses d'insuline. Après arrêt du linézolide retour à un contrôle glycémique satisfaisant. Pas d'explication autre que la prise de linézolide. Br J Diab Vasc Dis 12 : 186-8 2012 Linezolid-induced hypoglycemia in a patient with type I diabetes. Walkerk et coll.
LIRAGLUTIDE (Victoza®) Angio-oedème Dans les 2 semaines de la mise en route de cet antidiabétique, gonflement brutal des lèvres, dyspnée, dysarthrie. Recevait par ailleurs un IEC qui a été interrompu (effet indésirable bien connu avec cette classe de médicaments). Persistance des phénomènes de dyspnée. Le liraglutide dont l'introduction récente a été alors prise en compte est arrêtée entraînant la disparition des troubles respiratoires et de l'oedème de la face. J Invest Med 61 : 375 2013 A new consideration when angioedema strikes a diabetic. Vandiver I et coll.
LISINAPRIL (Zestril®) Angio-oedème intestinal Hépto-gastro-entérologie Mimant une urgence chirurgicale. Patiente de 49 ans admise aux urgences pour nausées et violentes douleurs abdominales (seul traitement = lisinopril pour HTA). Distension abdominale à la radio, oedème de l'intestin grêle et ascite au scanner, suspicion d'ischémie intestinale. Laparotomie ne montrant aucune anomalie autre que l'ascite séreuse et un intestin grêle oedémateux. A la reprise de l'interrogatoire, le traitement par le lisinopril s'est avéré avoir démarré 3 jours avant le début des douleurs abdominales. Evolution rapidement favorable à l'arrêt de l'IEC. Am J Emerg Med 30 : 1607-12 2012 Unnecessary surgery for acute abdomen secondary to angiotensin converting enzyme inhibitor use. De Graaff et coll
MESALAZINE (Pentasa®) Pneumopathie interstitielle Pneumologie Chez une femme de 45 ans traitée pour colite ulcéreuse. Recevait ce traitement depuis 10 mois (avec efficacité sur sa colite ulcéreuse). Survenue d'une toux non productive depuis 10 jours, d'une fièvre depuis 24 heures lorsqu'elle est hospitalisée pour dyspnée sévère avec cyanose. Râles crépitants aux deux bases. Infiltrats réticulonodulaires diffus avec opacités interstitielles. Images en verre dépoli au scanner. Evolution favorable à l'arrêt. Pneumon 25 : 320-4 2012 Acute interstitial lung disease in a patient with ulcerative colitis. Case report and literature review. Fouka E et coll.
METHYLERGOMETRINE (Méthergin®) Spasme coronaire Chez une femme de 44 ans dans le cadre du traitement d'un saignement gynécologique. Hospitalisée pour nausées, vomissements et douleurs thoraciques. A l'ECG, tachycardie ventriculaire avec élévation du segment ST dans les précordiales latérales et antérieures. A l'échocardiographie, akinésie ventriculaire et FEVG à 35 %. Evolution favorable. Int J Cardiol 161 : e29-30 2012 Late-onset of coronary vasospasm after administration of methylergometrine for gynecologic bleeding. Sauvage F et coll.
MOXIFLOXACINE (Izilox®) Thrombopénie Hématologie Chez une femme de 39 ans traitée pour une infection des voies aériennes supérieures. Apparition après 7 jours de traitement de pétéchies, ecchymoses et épistaxis. Premier cas publié de thrombopénie immune avec cet antibiotique. BMJ Case Rep on-line 2013 Drug-induced immune thrombocytopenia due to moxifloxacin. Coker TJ et coll.
NEVIRAPINE (Viramune®) Hépatite Hépto-gastro-entérologie Deux cas d'évolution fatale chez des femmes enceintes infectées par le VIH (traitement d'introduction récente en association avec ténofovir et lamivudine). J HIV Med 13 : 196-7 2012 Maternal deaths following nevirapine based antiretroviral therapy. Bera A et coll.
NICORANDIL (Adancor®, Ikorel®) Fistules, perforations et ulcères digestifs Hépto-gastro-entérologie Série de 21 cas (15 hommes, 6 femmes de 58-92 ans) colostomie nécessaire dans 12 cas, ileostomie dans 2 cas. 18 patients ont présenté des ulcères au niveau des stomies, 6 des ulcères péri-anaux. Différents types de fistules (colo-vésicales, recto-vaginales, colo-vaginales...). Evolution favorable dans les 2 à 6 mois de l'arrêt. Complications sur des lésions de diverticulose ? Question de rapport bénéfice-risque ? Br J Dermatol 167 : 1048-52 2012 Nicorandil do the dermatological and gastrointestinal risks outweigh the benefits? Smith VM et coll
NICORANDIL (Adancor®, Ikorel®) Ulcérations coliques Hépto-gastroentérologie Chez un homme de 84 ans traité pour angor depuis 5 ans. Dans les suites de la survenue d'un infarctus, rectorragies sous aspirine et clopidogrel qui vont être interrompus. Malgré cet arrêt, nouveaux épisodes de rectorragies justifiant la réalisation d'une coloscopie qui retrouve une ulcération du colon transverse. Evolution favorable après l'arrêt du nicorandil. Eur Ger Med 3 : 320 2012 Colonic ulceration following nicorandil therapy. Rance C et coll.

NITROFURANTOINE (®) Pneumopathie interstitielle Pneumologie Série de 3 cas chez des patients (2 femmes et 1 homme, 55-88 ans) traités au très long cours en prévention d'infections urinaires (4-9 ans). Toux, dyspnée amenant au diagnostic bien confirmé par radiographie de thorax et scanner. Evolution favorable dans 2 cas après arrêt du traitement et corticothérapie. Persistance du besoin d'une oxygénothérapie au long cours dans le 3ème cas. Prim Care Resp J 21 : 337-41 2012 Nitrofurantoin-induced lung disease and urinary tract infections. Madani et coll.
OMEPRAZOLE (Mopral®...) Interaction Avec le méthotrexate, série de 2 cas, l'un avec l'oméprazole, l'autre avec son isomère, l'esoméprazole (Inexium) avec démonstration d'une réduction de la clairance rénale du méthotrexate (dans le cadre du traitement de lymphomes). Oncologist 17 : 550-4 2012 Accumulating evidence for a drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors. Bezabeh S et coll.
OXALIPLATINE (Eloxatine®) Pneumopathie Pneumologie Chez un patient de 61 ans (traitement FOLFOX d'un cancer de l'estomac). Après 3ème cure, toux, fièvre et dyspnée d'aggravation progressive. Crépitations des bases. Amélioration fonctionnelle sous antibiotiques et corticoïdes. Disparition de l'atteinte pulmonaire sous traitement FOLFIRI (excluant de fait le rôle du fluorouracile). Curr Drug Saf 7 : 179-82 2012 Oxaliplatin induced lung toxicity. Prochilo T et coll.
PANTOPRAZOLE (Eupantol®) Néphropathie interstitielle aiguë Néphrologie Chez un homme de 73 ans après 2 mois de traitement. Hospitalisé pour asthénie intense et nausées. Mise en évidence d'une insuffisance rénale sévère alors que la fonction rénale antérieure était normale. Amélioration transitoire après arrêt de différents traitements et réhydratation puis réélévation des chiffres tensionnels. Protéinurie et leucocyturie. Diagnostic de néphrite interstitielle aiguë à la biopsie rénale. Evolution favorable à l'arrêt. Can Med Assoc J 185 : 56-9 2013 Pantoprazole-induced acute interstitial nephritis. Klaessen et coll.
RALTEGRAVIR (Isentress®) DRESS Syndrome Dermatologie Chez une femme de 46 ans, 2 mois après une modification de la prise en charge de l'infection VIH avec introduction du raltégravir, fièvre, éruption diffuse (lésions érythémato-papuleuses sur 70 % de la surface corporelle), adénopathies, ictère, insuffisance rénale, hyperéosinophilie. Evolution favorable dans les 2 semaines de l'arrêt. Scand J Inf Dis 44 : 802-3 2012 Raltegravir-induced DRESS syndrome. Loubergue P et coll.
RASBURICASE (Fasturtec®) Anémie hémolytique Hématologie Chez un nouveau-né traité pour réduire une hyperuricémie. Conséquence vraisemblable de l'effet oxydant de ce médicament chez ce nouveau-né ayant une variante homozygote de déficit en G6PD. Evolution fatale. Pediatrics 131 : e309-12 2013 Lethal Effect of a single dose of rasburicase in a preterm newborn infant. Zaramella et coll.
RISPERIDONE (Risperdal®) Allongement de l'intervalle QT Cardiovasculaire Chez une femme de 37 ans prise en charge pour une schizophrénie traitée par ailleurs par escitalopram. Au 4ème jour du traitement par rispéridone, allongement du QTc à plus de 500 msec. Arrêt du traitement suivi du raccourcissement du QT. Lors d'une reprise ultérieure de rispéridone, ré-allongement du QT (malgré une réduction posologique). Pas de réapparition de l'allongement du QT avec d'autres neuroleptiques donnés ultérieurement chez cette patiente. Pas de mutation génétique telle que celles observées dans le QT long congénital. BMC Psychiatry 12 : n° 220 2012 Selective acquired long QT syndrome upon risperidone treatment. Lazarezyk MJ et coll.
RITODRINE (PréPar®) Oedème pulmonaire Chez une femme enceinte de 29 ans, prise en charge pour une menace d'accouchement prématuré à 25 semaines. Traitement efficace sur les contractions utérines mais apparition d'une dyspnée de repos. Oedème pulmonaire confirmé à la radio de thorax. Biologiquement hémodilution. Int Med 52 : 155 2013 Pulmonary edema complicating ritodrine infusion in a patient with premature labor. Kinura M et coll.
RITONAVIR (Norvir®) Interaction Interaction Deux cas d'interaction avec triamcinolone administrée par voie épidurale pour hernie discale avec pour conséquence syndrome d'hypercorticisme. Pain Phys 15 : 489-93 2012 Iatrogenic hypercorticism complicating triamcinolone acetone injections in patients in HIV on ritonavir-boosted protease inhibitors. Fessler et coll.
SITAGLIPTINE (Januvia®) DRESS syndrome Dermatologie Premier cas publié chez une femme de 66 ans recevant cet antidiabétique depuis 3 semaines. Eruption, oedème de la face et des extrémités, purpura, érythrodermie, adénopathies, hyperéosinophilie, insuffisance rénale aiguë. Diab Metab 38 : 571-3 2012 Drug reaction with eosinophilia and systemic symptom (DRESS) in a patient taking sitagliptin. Sin C et coll.
TERBINAFINE (Lamisil®) Pancréatite aiguë Hépatogastro-entérologie Rapportée chez un patient de 38 ans recevant cet antifongique depuis 4 jours avec apparition de douleurs abdominales, tachycardie, paroi abdominale tendue. Elévation des lipases. Aspect "d'inflammation" du pancréas en imagerie. Evolution favorable dans les 3 jours de l'arrêt. Rôle possible chez ce patient d'un surdosage. Am J Gastroenterol 107 : S 126 2012 Terbinafine-induced acute pancreatitis. Kholi D et coll.

TIROFIBAN (Agrastat®) Thrombopénie Hématologie Deux cas (hommes de 47 et 73 ans) dans le cadre de la prise en charge d'un infarctus du myocarde. Cas compliqués d'hémoptyses sévères. Remontée des plaquettes dans les suites de l'arrêt. Reprise possible de l'héparine et du clopidogrel qui étaient associés et dont la réintroduction n'a pas entraîné de réapparition de la thrombopénie. Int J Haematol 56 : 370-5 2012 Severe thrombocytopenia and alveolar hemorrhage represent two types of bleeding tendency during tirofiban treatment. Elciagli OC et coll.
USTEKINUMAB (Stélara®) Arthrite psoriasique Rhumatologie Survenue chez deux patients (38 et 43 ans) recevant ce traitement (anticorps anti-IL 12/23) pour la prise en charge d'un psoriasis en plaques. Atteintes articulaires survenues respectivement 4 et 15 semaines après mise en route du traitement. Pas d'atteinte articulaire avant le début de celui-ci. Br J Dermatol 168 : 210-2 2013 Inflammatory arthritis following ustekinumab treatment for psoriasis. De Souza A et coll.
VEMURAFENIB (Zelboraf®) Accélération du développement d'une leucémie Cas décrit chez un homme de 76 ans avec accélération du développement d'une leucémie myélo-monocytaire avec N-RAS mutation (dans le cadre du traitement d'un mélanome métastatique). Parallélisme du nombre des globules blancs avec la prise puis l'arrêt et la reprise du vemurafenib. N Engl J Med 367 : 2316-21 2012 Progression of RAS-mutant leukemia during RAF inhibitor treatment. Callaban et coll.
VERAPAMIL (Isoptine®) Interaction Intéraction Avec le dabigatran (Pradaxa®), le verapamil étant administré préalablement. Dabigatran introduit depuis 2 mois pour une ACFA non valvulaire (150 mg 2 fois/jour). Hématome responsable d'un syndrome aigu du canal carpien et retrouvé lors du geste chirurgical. Orthopedics 35 : 1286-9 2012 Atraumatic acute carpal tunnel syndrome in a patient taking dabigatran. Sibley FA 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	2
A) Nouvelle alerte et nouvelles restrictions concernant l'utilisation du ranélate de strontium (Protelos®)	2
B) Des recommandations et des fiches conseils pour éviter le risque de fausse route et malaise lors de l'administration d'Uvestérol D et d'Uvestérol vitaminé ADEC chez les nourrissons	2
C) L'Agence Européenne du Médicament (EMA) considère que les risques cardiovasculaires du diclofénac sont identiques à ceux des coxibs	3
D) Le PRAC recommande par ailleurs la suspension des AMM des solutions de perfusion contenant de l'hydroxyéthylamidon	3
2- QUESTIONS POSÉES SUR UN ÉVENTUEL RISQUE D'INTERFÉRENCE DES AINS AVEC L'EFFICACITÉ DES ANTIDÉPRESSEURS	3
3- RISQUE D'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUE MAJORÉ EN CAS DE PRISE D'AINS PAR DES HYPERTENDUS RECEVANT UNE ASSOCIATION DIURÉTIQUE + IEC OU ARA II	4
4- CONTROVERSES ET ARGUMENTS EN FAVEUR D'UN RISQUE PANCRÉATOTOXIQUE DES INCRÉTINOMIMÉTIQUES	4
5- 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**

Vous pouvez consulter les anciens numéros de Vigipharm-amiens sur notre site web à l'adresse : <http://www.chu-amiens.fr/pharmaco> (inscription gratuite) rubrique Documentation pour les années 2006 à aujourd'hui ou rubrique Vigipharm pour les années 2003-2006.
Un moteur de recherche des reflets de la littérature est disponible à la rubrique Reflets de la littérature.

DATE A RETENIR

Jeudi 7 Novembre 2013

11^{ème} Journée de Pharmacovigilance

Le programme vous sera envoyé très prochainement



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) Nouvelle alerte et nouvelles restrictions concernant l'utilisation du ranélate de strontium (Protelos®)

Au-delà des risques thrombo-emboliques veineux et du risque de réactions cutanées sévères (syndromes de Stevens Johnson et syndromes de Lyell), il est apparu (après réévaluation des données de sécurité de ce médicament, incluant les résultats d'essais cliniques) que l'utilisation de ce médicament exposait à une majoration du risque cardiovasculaire. Ainsi dans les essais contrôlés menés contre placebo chez des femmes ménopausées présentant une ostéoporose, l'incidence des infarctus du myocarde était de 1,7 % sous ranélate de strontium contre 1,1 % sous placebo (augmentation significative du risque relatif de 60 %). La même constatation a été faite dans deux autres études, l'une chez l'homme ostéoporotique l'autre dans l'arthrose (ne correspond pas à une indication reconnue). Cette augmentation du risque d'infarctus pourrait être la conséquence de l'augmentation du risque thrombotique.

L'information médicale (RCP) a donc été modifiée :

- au niveau des indications maintenant limitées au traitement de l'ostéoporose sévère :
 - o chez les femmes ménopausées à risque élevé de fracture,
 - o chez les hommes à risque élevé de fracture.
- le traitement doit être instauré uniquement par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de l'ostéoporose et la décision de prescrire Protelos® doit reposer sur une évaluation individuelle de l'ensemble des risques pour chaque patient.
- Protelos® est désormais contre-indiqué chez les patients présentant ou ayant des antécédents de pathologie cardiaque ischémique, d'artériopathie périphérique et/ou de pathologie vasculaire cérébrale ainsi que chez les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée.

Il est également recommandé aux prescripteurs :

- d'évaluer le risque cardiovasculaire de leur patient avant d'initier tout traitement par Protelos®, risque à réévaluer à intervalles réguliers, tenir compte des facteurs de risque cardiovasculaire avant de prescrire,
- d'arrêter le traitement par Protelos® si le patient développe une pathologie cardiaque ischémique, une artériopathie périphérique, une pathologie vasculaire cérébrale ou si l'hypertension artérielle n'est pas contrôlée.

B) Des recommandations et des fiches conseils pour éviter le risque de fausse route et malaise lors de l'administration d'Uvestérol D et d'Uvestérol vitaminé ADEC chez les nourrissons

A la suite de fausses routes, malaises chez des nourrissons en particulier nouveau-nés prématurés et nourrissons de moins de 1 mois, il a été élaboré des fiches conseils concernant la bonne façon d'administrer ces produits fiches qui doivent être remises aux parents lors de la prescription à un nourrisson.

Principales recommandations

- toujours administrer le produit avant la tétée ou le biberon
- utiliser exclusivement la pipette doseuse pour administration orale fournie dans la boîte (Seringoutte)
- prélever à l'aide de la Seringoutte la dose prescrite
- diluer cette dose avec 2 ml de lait dans une tétine adaptée. Si l'enfant est allaité au sein, la dilution peut se faire soit dans le lait de la mère, soit dans de l'eau,
- prendre l'enfant éveillé, l'installer en position semi-assise au creux du bras, la tête reposée sur le bras,
- laisser l'enfant téter doucement la tétine, lui retirer la tétine une fois vide, puis lui donner le sein ou le biberon,
- ne pas allonger l'enfant immédiatement après l'administration.

Des illustrations explicitent ces recommandations.

C) L'Agence Européenne du Médicament (EMA) considère que les risques cardiovasculaires du diclofénac sont identiques à ceux des coxibs

Nous avons évoqué dans le Vigiparm de mai 2013, la mise en garde de la Société Française de Rhumatologie sur ces risques.

Le Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'Agence européenne du médicament (PRAC) vient de conclure après évaluation des données disponibles que les effets cardiovasculaires du diclofénac administré par voie générale (comprimés ou injections) sont similaires à ceux des coxibs (1). Ce constat d'équivalence est particulièrement vérifié quand le diclofénac est administré à forte dose (150 mg/j) et au long cours.

Le Comité conclut que le rapport bénéfice/risque du diclofénac continue d'être favorable à condition de respecter les mêmes précautions qu'à l'égard de la prescription d'un coxib pour minimiser le risque d'événement thrombotique artériel.

En pratique, le diclofénac ne devrait pas être prescrit aux patients présentant une pathologie cardiaque ou circulatoire, un antécédent d'infarctus ou d'AVC. La prescription en cas de facteurs de risque cardiovasculaire : hypertension, diabète, hypercholestérolémie, tabagisme, devra aussi faire l'objet de précautions.

L'EMA estime que le diclofénac pourrait provoquer 3 infarctus (IDM) supplémentaires par an pour 100 000 personnes traitées à risque modéré, faisant passer le taux d'incidence de 8/1000 personnes/an à 11/1000 personnes/an (2). Toute en précisant que le risque cardiovasculaire absolu avec tout AINS dépend des facteurs de risque sous-jacents.

L'avis du PRAC sera examiné par le Groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées – Human (CMDh) lors de sa réunion des 24-26 juin 2013. Les professionnels de santé recevront une lettre avec des informations détaillées.

(1) Communiqué de presse de l'EMA, 14 juin 2013.

(2) Coxib and traditional NSAID Trialists (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects on non-steroidal anti-inflammatory drugs : meta-analyses of individual participant data from randomised trials. The Lancet, Early Online Publication, 30 may 2013. doi:10.1016/S0140-6736(13)60900-9

D) Le PRAC recommande par ailleurs la suspension des AMM des solutions de perfusion contenant de l'hydroxyéthylamidon

L'hydroxyéthylamidon est très utilisé dans le traitement du sepsis ou d'autres situations où des patients en état critique nécessitent un remplissage vasculaire (brûlures, traumatismes). Trois études comparatives récentes ont en effet montré que par rapport à des solutions de remplissage « de type cristalloïdes », il était associé à une augmentation du risque d'atteinte rénale nécessitant le recours à la dialyse, deux de ces études montrant également une élévation de la mortalité.

2- QUESTIONS POSÉES SUR UN ÉVENTUEL RISQUE D'INTERFÉRENCE DES AINS AVEC L'EFFICACITÉ DES ANTIDÉPRESSEURS

Des rapports ont déjà fait état d'une moindre efficacité des antidépresseurs (en particulier des inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine) lors de la prise d'AINS. Deux publications font état d'études menées sur cette problématique.

Dans une étude réalisée aux Etats-Unis et portant sur 1528 patients ambulatoires, les auteurs confirment « l'association entre une exposition aux AINS et un plus grand risque de résistance aux antidépresseurs » (Odds ratio = 1,55 [1,21 – 2,00] ; intervalle de confiance : 95 %). Observée aussi dans l'exploitation des données de l'étude STAR*D, cette association apparaît seulement chez les sujets sous AINS classiques, mais ne se retrouverait pas chez ceux traités par d'autres AINS, inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 ou coxibs. La résistance au traitement antidépresseur semble liée à « l'utilisation prolongée d'AINS », mais non à « l'utilisation intermittente » de salicylates ou d'inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2. Si l'analyse des données disponibles « suggère

fortement » que « les taux de rémission d'une dépression peuvent être améliorés en évitant certains anti-inflammatoires » (notamment en cas d'automédication avec des AINS en vente libre), des données supplémentaires sont nécessaires pour confirmer la validité de cette conclusion.

Shelton RC. Does concomitant use of NSAIDs reduce the effectiveness of antidepressants ? Am J Psychiatry 2012 ; 169 : 1012-5.

Gallagher PJ et coll. Antidepressant responses in patients with major depression exposed to NSAIDs : a pharmacovigilance study. Am J Psychiatry 2012 ; 169 : 1065-72.

3- RISQUE D'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUE MAJORÉ EN CAS DE PRISE D'AINS PAR DES HYPERTENDUS RECEVANT UNE ASSOCIATION DIURÉTIQUE + IEC OU ARA II

Une vaste étude épidémiologique canadienne menée sur la base de données des médecins généralistes britanniques bien connus GPRD (qui s'appelle maintenant CPRD, Clinical Practice Research Database) quantifie ce risque. Sur une cohorte de 487 372 patients traités pour HTA suivis pendant 6 ans, 2 215 cas d'insuffisance rénale aiguë (IRA) ont été enregistrés soit 7/10 000 personnes-années. L'utilisation d'AINS chez les patients ayant une monothérapie par diurétique ou par IEC ou ARA II n'était pas associée à une augmentation du risque d'IRA. Par contre, la même prise d'AINS associée à une bithérapie diurétique + inhibiteur du système rénine-angiotensine (IEC ou ARA II augmentait le risque d'IRA de 31 %). Ce risque ressort majoré dans les 30 premiers jours de l'association (+ 82 % pour cette période) et n'est par contre pas plus significatif après 90 jours d'association. Dans un éditorial du numéro du même BMJ, il est signalé que ce risque est peut-être sous estimé du fait de la non prise en compte des AINS utilisés en auto-médication (ex ibuprofène).

Au total, savoir bien peser les indications des AINS chez les hypertendus traités par ce type d'association. Le surrisque d'IRA peut s'expliquer par la relative dépendance du fait du traitement diurétique (même dans ses conditions d'utilisation dans l'HTA), du débit de filtration glomérulaire au système rénine-angiotensine (partiellement bloqué par les IEC ou les ARA II) et les prostaglandines (que vont bloquer les AINS).

Lapi F et al. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury : nested case-control study. BMJ 346 : e8525, 8 jan 2013.

Nitsch D et al. Safety of coprescribing NSAIDs with multiple antihypertensive agents. BMJ 346 (2 pages), 8 jan 2013.

4- CONTROVERSES ET ARGUMENTS EN FAVEUR D'UN RISQUE PANCRÉATOTOXIQUE DES INCRÉTINOMIMÉTIQUES

Les incrétinomimétiques, qu'ils s'agissent des inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) ou les analogues de la GLP-1 (exénatide Byetta® et liraglutide Victoza®) sont des médicaments antidiabétiques dont l'utilisation est maintenant large. Depuis le début de l'utilisation de ces traitements, s'est posée la question de leur risque pancréatotoxique. Ce risque reste controversé car essentiellement basé sur des notifications de pharmacovigilance même si, dans nombre de ces notifications, l'imputabilité de ces médicaments puisse être retenue que ce soit sur des critères chronologiques ou sémiologiques. Les données des essais cliniques sont limitées même si des différences d'incidence des pancréatites aiguës ont pu être objectivées, par exemple avec le liraglutide (7/4257 contre 1/2381 avec le comparateur) (1), la plupart des essais contrôlés ne permettant pas de conclure en particulier avec les analogues de la GLP-1 (2). Depuis 2010, des données expérimentales s'accumulent cependant en faveur d'un impact potentiel de ces médicaments sur le pancréas. Il s'agit en particulier de la mise en évidence en cas d'exposition au long cours d'animaux à ces médicaments, de pancréatites chroniques dites de bas grade et asymptomatiques. D'autres données en faveur d'un potentiel d'atteintes du pancréas exocrine sont maintenant disponibles, en faveur d'un rôle important des récepteurs au GLP-I qui existent en nombre au niveau des voies pancréatiques. La stimulation de ces récepteurs induit des phénomènes inflammatoires et prolifératifs (3).

Dans la mesure où les arguments s'opposent sur des risques qui sont présentés par certains comme exceptionnels voire non démontrés et un bénéfice clinique majeur attendu, la revue de référence en diabétologie, Diabetes Care a organisé dans son dernier numéro (encore disponible seulement on-line) un débat (« point-contrepoint ») sur le sujet avec un éditorial posant bien la

problématique puis deux articles de revue des arguments opposés d'experts l'un sur les données concernant les risques, l'autre sur les bénéfices des incrétinomimétiques (3, 4, 5).

En ce qui concerne les risques (4), l'analyse des données expérimentales amène à considérer l'existence d'un mécanisme plausible pour la survenue d'une pancréatite aiguë chez les patients exposés à ces médicaments. La prolifération des canaux pancréatiques pourrait conduire à leur occlusion (en particulier en cas de lésions dysplasiques préexistantes). Cette occlusion générerait une hyperpression qui, en agressant les cellules acineuses, les activerait et libérerait les enzymes qu'elles contiennent.

Pour les auteurs de cette mise au point, le risque de pancréatite aiguë ne serait en outre que « la partie émergée de l'iceberg ». Ils craignent que ces médicaments ne soient à l'origine d'une prolifération canalaire infraclinique, d'une métaplasie acino-canalaire, et de pancréatites subcliniques dans une proportion bien plus élevée de patients.

Pour ces experts, les incrétinomimétiques augmenteraient de plus le risque de cancer du pancréas de la même façon que les estrogènes augmentent celui de cancer du sein. Il ne s'agit pas de substances cancérogènes mais elles se comportent comme des facteurs de croissance donc, si on les met en présence de lésions dysplasiques, « le développement accéléré d'un cancer serait possible ».

Ces experts évoquent par ailleurs le risque que les incrétinomimétiques puissent avoir le même type d'action pro-proliférative sur des lésions précancéreuses de la thyroïde.

Dans un autre article de la même revue, sont cités, à l'opposé, les avantages de cette classe thérapeutique qui, d'après les experts qui les détaillent, doivent être pris en compte et opposés à un risque jugé insuffisamment documenté.

L'efficacité sur le contrôle glycémique, sans risque d'hypoglycémie ni prise de poids associés, neutralité ou peut-être bénéfice des agonistes du GLP-1 sur le risque cardiovasculaire par différents mécanismes : perte de poids induite, baisse de la pression systolique qui peut s'expliquer par une amélioration de la fonction endothéliale, augmentation de la natriurèse, possible baisse du taux de lipoprotéines riches en triglycérides.

Dans un article tout récent disponible encore seulement on-line (5) évoqué dans le Vigipharma d'avril, Butler et coll. faisaient état de données sur des pancréas humains provenant de dons d'organes de diabétiques (8 sous incrétinomimétiques et 12 sous d'autres anti-diabétiques) et de 14 patients non diabétiques. Dans cette étude, était mise en évidence une augmentation de 40 % de la masse des tissus pancréatiques exocrine et endocrine par rapport aux diabétiques ne recevant pas d'incrétinomimétiques. Cette hypertrophie était associée à une hyperplasie des cellules exocrines, des cellules β et à glucagon. La masse des cellules β était multipliée par 6 par rapport aux diabétiques ne recevant pas cette classe thérapeutique (chez lesquels elle était diminuée de 60 % par rapport aux non diabétiques). Enfin, des micro-adénomes pancréatiques ont été caractérisés chez 3 des 8 patients sous incrétinomimétiques ainsi qu'une tumeur neuro-endocrinienne.

Enfin, il convient de prendre en compte dans ce débat que la démonstration du bénéfice de ces médicaments en terme de prévention cardiovasculaire reste à apporter. Tout récemment, les laboratoires BMS et Astra-Zéneca ont diffusé des résultats préliminaires concernant une étude menée avec la saxagliptine (Onglyza®), l'étude SAVOR-TIMI 53 : Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus. Cette étude n'a pas pu démontrer de supériorité de la saxagliptine par rapport au placebo sur un critère composite associant les décès cardiovasculaires, les infarctus du myocarde non mortels ou les AVC ischémiques non mortels chez des diabétiques de type 2 présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire. Les résultats complets de cette étude seront présentés au Congrès de la Société Européenne de Cardiologie le 2 septembre 2013.

Au total, il apparaît de plus en plus difficile de récuser les signaux de sécurité au motif qu'ils sont insuffisants pour constituer des preuves irréfutables. Il convient donc de faire remonter le maximum d'informations que ce soit par la notification des effets indésirables de ces médicaments (merci de vos déclarations de pharmacovigilance) et d'autre part, de disposer d'avantage d'informations issues d'études pharmaco-épidémiologiques comme celle aux USA (cf Vigipharma d'avril) et celles de différents pays européens dont la France lesquels résultats seront connus

prochainement). Ceci pourra être le cas avec une étude financée par la Commission Européenne baptisée SAFEGUARD envisageant les différents aspects de sécurité de cette classe thérapeutique (mais ne visant pas lors de sa conception, spécifiquement le risque pancréatique).

Au niveau des autorités réglementaires européennes comme américaines, ces points font l'objet d'une enquête actuelle. Les résultats de cette enquête associés aux données de bénéfice vont éventuellement déboucher sur des recommandations. Dans l'état actuel, il est rappelé qu'aucune modification des recommandations actuelles d'utilisation de ces médicaments n'a été prise.

1- Parks M et coll. Weighing risks and benefits liraglutide. The FDA's review of a new antidiabetic therapy. N Engl J Med 2010 ; 362 : 774-7.

2- Alves C et coll. A meta-analysis of series adverse events reported with exenatide and liraglutide : acute pancreatitis and cancer. Diab Res Clin Pract 2012 ; 98 : 271-84.

3- Gale AE et coll. GPL-1 based therapies and the exocrine pancreas ; more light or just more heat ? Diabetes 2012 ; 61 : 986-8

4- Butler PC et coll. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies. Are the GPL-1 therapie safe ? Diabetes care (on-line may 6, 2013).

5- Nauck MA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies. The benefits by far outweigh the potential risks. Diabetes care (on-line may 6, 2013).

6- Butler AE et coll. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon producing neuroendocrine tumors. Diabetes 2013. <http://dx.doi.org/10.2337/db12-1686>.

5- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ADEFOVIR (Hepsera®) Ostéomalacie Osseux Responsable d'une fracture du col du fémur chez un homme de 62 ans. En rapport avec un syndrome de Fanconi sous adéfovir dans le cadre du traitement depuis 5 ans d'une hépatite B Hospitalisé en raison d'une douleur de la hanche. Diagnostic à la radio d'une fracture du col du fémur ainsi que d'une fracture du tibia avec aspect "d'oedème" osseux. Biologie : hypophosphorémie, élévation des phosphatases alcalines, protéinurie avec augmentation de la phosphaturie, de la calciurie, de N- acétylglucosaminidase et de bêta-2-microglobuline (tubulopathie proximale). Disparition de la tubulopathie après remplacement par entécavir. Diagn Pathol 7 : 108 2012 Pathological femoral fractures due to osteomalacia associated with adefovir dipivoxil treatment for hepatitis B : a case report. Taraka M et coll.
ADENOSINE (Adénoscan®) Bronchospasme Pneumologie Chez un homme de 29 ans sans aucun antécédent pneumologique dans le cadre d'une prise en charge en unité de soins intensifs cardiologiques pour une tachycardie supraventriculaire. Administration I.V 6 puis 12 mg répétés une nouvelle fois du fait de la persistance du trouble du rythme. Dyspnée d'aggravation très rapide avec hypoxie. Râles sibilants diffus. Traitement par corticoïdes. Pas de nouveau symptôme respiratoire ensuite (sous flécaïnide). A J Emerg Med 30 : 2082 e 3-5. 2012 Adenosine-induced severe bronchospasm in a patient without pulmonary disease. Colli S et coll.
AMIODARONE (Cordarone®) Tachycardie ventriculaire Cardiovasculaire Liée au développement d'une hyperthyroïdie 6 mois après l'instauration du traitement avec initialement majoration des doses. Observation rappelant les deux points suivants : 1- l'hyperthyroïdie = cause d'effet pro-arythmique avec l'amiodarone. 2- effet pro-arythmique = circonstance de révélation d'une hyperthyroïdie. J Atrial Fib 5 : 7-9 2013 Amiodarone-induced thyrotoxicosis. Fluctuating RVOT and LV scar VT. Pilarisetti J et coll.
AMIODARONE (Cordarone®) Insuffisance hépatique Hépatogastro Entérologie Chez un homme de 80 ans traité par voie I.V puis orale dans les suites d'un infarctus du myocarde. Hospitalisation au bout de 1 mois pour nausées, vomissements, ictère et dyspnée. Biologiquement insuffisance hépatique et insuffisance rénale. Evolution fatale. Drug Clin Toxicol 36 : 261-2 2013 Low-dose amiodarone-induced fatal liver failure. Akbal E et coll.
AMLODIPINE (Amlor®) Lupus cutané Dermatologie Chez un homme de 62 ans qui a développé une éruption cutanée 4 semaines après mise en route de ce traitement (patient coronarien), éruption érythémateuse avec des plaques sur les bras et le thorax. Diagnostic histologique de lupus et mise en évidence d'AC anti-RO. Evolution favorable. Am J Med Sci 5 : 246-7 2013 Amlodipine-induced subacute cutaneous lupus. Ortega-Loaysa AG et coll.
ATAZANAVIR (Reyataz®) Lithiase salivaire Stomatologie Chez un patient traité par atazanavir et ritonavir dans le cadre d'une infection VIH, avec des concentrations circulantes environ 10 fois plus élevées que les concentrations thérapeutiques d'atazanavir (conséquence vraisemblable de l'inhibition enzymatique par le ritonavir, interaction non étudiée d'après le RCP de Reyataz mais non recommandée). Apparition d'une tuméfaction sous-maxillaire

douloureuse. Mise en évidence d'une obstruction du canal parotidien et d'une glande sous-maxillaire de 52 sur 30 mm. Quatre calculs de 3,4 à 5,8 mm de diamètre. Elimination d'un calcul où a pu être mis en évidence une concentration de 140 µg/g d'atazanavir. 2ème cas publié de lithiase salivaire sans antécédent de lithiase rénale ou biliaire. J Antimicrob Chemother 68 : 727-9 2013 Sialolithiasis in an HIV-infected patient treated with atazanavir/ritonavir monotherapy. Le MP et coll.
ATORVASTATINE (Tahor®) Granulomateuse cutanée Dermatologie Après 1 mois de traitement, sous la forme de plaques érythémateuses violacées de plusieurs cm de diamètre au niveau des membres supérieurs et des genoux, plaques d'aspect annulaire, fines avec des bords infiltrés. Evolution favorable à l'arrêt et réapparition des plaques à la reprise du traitement. A la biopsie, épiderme et couche cornée sans anomalie particulière mais infiltrats interstitiels périvasculaires histiocytaire avec quelques éosinophiles. Diagnostic posé de granulomateuse interstitielle cutanée. Int J Dermatol 52 : 393-4 2013 Generalized erythematous violaceous plaques in a patient with a history of dyslipidemia. Hernandez N et coll.
CEFTRIAXONE (Rocéphine®) Pustulose exanthématique aiguë généralisée Dermatologie Rapportée chez une femme de 63 ans traitée depuis 1 semaine, érythème diffus avec des pustules de 1 à 2 mm, sur le tronc, les membres, la face. Biopsie confirmant la PEAG. Evolution favorable en quelques semaines après arrêt de l'antibiotique. J Am Soc Ger 61 : s136 abstract C 25. 2013 Acute generalized erythematous pustulosis in an elderly female. Tarackal Ravindran R et coll.
CLARITHROMYCINE (Naxy®, Zéclar®) Interaction Avec le fentanyl utilisé sous forme de patch chez une patiente hémodialysée. Traitement par clarithromycine institué dans le cadre de la prise en charge d'une pleurésie, le fentanyl étant utilisé pour la prise en charge de douleurs liées aux métastases osseuses d'un cancer du sein. Hypotension, vomissements et dyspnée puis arrêt respiratoire. Evolution favorable. Reprise possible ultérieure des patchs de fentanyl. http://dx.doi.org/10.1136/bcr.02.2012.5936. BMJ Case Rep 9 juillet 2012 2012 Fentanyl-clarithromycin interaction. Cronnelly B et coll.
CLOZAPINE (Leponex®) Troubles obsessionnels compulsifs Psychiatrie Série de 3 cas (24-38 ans), troubles apparus de novo sous traitement (après 5-9 mois). Relation avec les indications schizophrénie et troubles de la personnalité. Augmentation du risque de voir apparaître ces troubles avec ce traitement chez ce type de patient ? Ther Adv Psychopharmacol 1 : 181-8 2011 Does clozapine cause or worsen obsessive compulsive. Bleakley et coll.
DABIGATRAN (Pradaxa®) Hémorragie intracrânienne Neurologie Après 7 mois de traitement (150 mg x 2) pour une fibrillation auriculaire chez un homme de 94 ans. Après chute, hématome sous dural panhémisphérique avec déplacement de la ligne médiane et compression du ventricule latéral. Concentrations de dabigatran retrouvées excessives (312 ng/ml). La dernière administration remontait à 6 h plus tôt. Décision de la réalisation d'une séance d'hémodialyse qui permet une baisse à 29 ng/ml en 3 heures avec un certain degré de réélévation ensuite. Persistance de l'hématome qui va être drainé. Persistance de troubles neurologiques. Cas permettant de confirmer que si elle est souvent difficile, la dialyse en cas de saignement sous dabigatran est possible même chez le sujet très âgé. Am J Kidney Dis 61 : 487-9 2013 Reversal of dabigatran by hemodialysis. Chang DN
DILTIAZEM (Tildiem®) Bloc auriculoventriculaire Cardiovasculaire Dissociation auriculoventriculaire avec malaises chez un patient de 88 ans ayant avant début de traitement un BAV (simple allongement de PR), hypertendu, insuffisant rénal chronique. Open Cardiovasc Med J 7 : 23-7 2013 Diltiazem-induced transient complete atrioventricular block in an elderly patient with acute on chronic renal failure. Brenes JA et coll.
DOBUTAMINE (Dobutrex®) Hyperéosinophilie Hématologie Chez une femme de 37 ans prise en charge pour une décompensation d'insuffisance cardiaque. Huit jours après traitement incluant la perfusion de dobutamine, prurit, érythème, thrombose au site de perfusion. Hyperéosinophilie. A la biopsie, myocardique : myocardite à éosinophilies. Test de transformation érythroblastique positif avec la dobutamine. Evolution favorable. J Cardiol Cases 6 : e179-82 2012 Eosinophilia associated with dobutamine allergy causes eosinophilic endomyocarditis confirmed by endomyocardial biopsies. Panasako M et coll.
DULOXETINE (Cymbalta®) Colite microscopique Hépatogastroentérologie Cas décrit chez une femme de 75 ans traitée pour dépression depuis 4 mois lorsque sont apparues diarrhée et perte de poids. Muqueuse colique macroscopiquement normale en endoscopie. Colite collagène à l'examen histologique (dépôts sous-épithéliaux de taille inférieure ou égale à 20 microns) avec infiltration lymphocytaire. Amélioration de la diarrhée dès la première semaine faisant suite à l'arrêt de la duloxetine. Ensuite, disparition totale de tout symptôme digestif et reprise de poids. J Clin Gastroenterol 47 : 89-90 2013 Development of microscopic colitis secondary to duloxetine. Bahin et coll.
ERYTHROMYCINE (Erythrocin®, Abboticine®...) Rhabdomyolyse Interaction Rhumatologie Histoire d'un patient de 85 ans chez qui est prescrit de l'érythromycine pour traiter une pneumopathie aiguë. Après quelques jours de traitement, sensation de malaise, faiblesse musculaire généralisée responsable de chutes répétées. Puis apparition d'urines foncées. Il est alors pris en considération le fait qu'il s'agit d'un patient coronarien et hypercholestérolémique traité entre autres par simvastatine. Hospitalisation et mise en évidence de CPK à plus de 23000 UI/l, LDH et transaminases très élevées. Biopsie : rhabdomyolyse nécrosante focale. Evolution rapidement favorable avec correction d'une insuffisance rénale aiguë associée à la rhabdomyolyse.

Australas Med J 6 : 112-4 2013 Life threatening rhabdomyolysis following the interaction of two commonly prescribed medications. Fablah A et coll.
ESOMEPRAZOLE (Inexium®) Hypomagnésémie Métabolisme Chez un patient de 80 ans traité au long cours pour un reflux gastro-oesophagien. Asthénie d'aggravation progressive, crampes musculaires diffuses, contractures spastiques intermittentes, signe de Chvostek. Mise en évidence d'hypomagnésémie sévère avec hypocalcémie. Recharge en Ca et Mg. Réapparition rapide après cette recharge de l'hypomagnésémie jusqu'à ce que l'ésoméprazole soit interrompue. J Am Ger Soc 61 : 877 2013 Unrevealing a life-threatening complication due to esomeprazole in an elderly patient. Sundaramarthy D et coll.
EXENATIDE (Byetta®) Interaction Avec l'hydrocortisone chez une femme de 50 ans traitée pour insuffisance surrénalienne. Après majoration de la dose d'exénatide, apparition d'hypotension, perte d'appétit, asthénie. Baisse des concentrations de cortisol. Rôle du retard d'absorption liée au ralentissement de la vidange gastrique par cet incrétinomimétique. Disparition des symptômes d'insuffisance surrénale après dissociation des prises : hydrocortisone 1 heure avant le repas et exenatide 1 heure 30 après. Diabetes Care 60 : e8. 2013 Exenatide alters absorption of hydrocortisone in a diabetic patient with panhypopituitarism iatrogenic adrenal insufficiency. Fujita Y et coll.
INDAPAMIDE (Fludex®) Tachycardie ventriculaire Cardiovasculaire Chez une femme de 63 ans qui a développé une hypokaliémie (2,8 mmol/l) sous indapamide (traitement depuis une dizaine d'années) dans le cadre du traitement d'une HTA. Hospitalisée pour palpitations, dyspnée, sensations de malaise. ECG mettant en évidence une tachycardie ventriculaire qui a été traitée par choc électrique. Dans les suites, quelques accès non soutenus de tachycardie ventriculaire. Evolution favorable après recharge en potassium. Coronarographie normale. Int J Cardiol 163 : S197-8 2013 Ventricular tachycardia secondary to indapamide induced hypokalemia. Erdotan HI et coll.
IPILIMUMAB (Yervoy®) Sarcoïdose Pneumologie Chez un patient de 57 ans traité pour mélanome malin. Apparition au bout de quelques mois de nodules sous-cutanés au niveau de membre supérieur gauche. Au scanner thoracique, mise en évidence de multiples lésions micronodulaires et réticulonodulaires des poumons et avec nodules au niveau des hiles avec fixations internes au PET-scan du fluorodeoxyglucose. Evolution favorable à l'arrêt en quelques mois. Eur Resp J 41 : 246-7 2013 Sarcoidosis complicating anti-cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4 monoclonal antibody biotherapy. Tissot C et coll.
MESALAZINE (Pentasa®) Fièvre Etat Général Chez un homme de 22 ans traité pour colite ulcéreuse depuis 10 jours : anorexie, myalgies, fièvre, CRP augmentée. Evolution favorable à l'arrêt et réapparition à la reprise du traitement sous une autre forme orale puis ultérieurement en utilisant des suppositoires de mésalazine. World J Gastroenterol 19 : 1147-49 2013 Isolated fever induced by mesalazine treatment. Slim R et coll.
MONTELUKAST (Singulair®) Cauchemars Psychiatrie Série de 24 cas (15 hommes, 9 femmes, 2 - 66 ans) qui ont présenté sous montelukast des cauchemars (délai variant entre 1 et 365 j). 14 de ces patients ont présenté également d'autres manifestations psychiatriques, hallucinations, irritabilité, agressivité. Dans la grande majorité des cas, évolution rapidement favorable à l'arrêt. Dans 3 cas, réapparition après reprise du traitement. Eur Resp J 40 : 1574-5 2012 Nightmares induced by montelukast in children and adults. Cereza G et coll.
PHENYLEPHRINE (Néosynephrine®...) Effets indésirables cardiovasculaires Cardiovasculaire Chez une femme de 49 ans ayant reçu un collyre à base de phényléphrine dans un contexte de chirurgie pour décollement de rétine, accès hypertensifs et signes de souffrance myocardique. Réflexions sur l'intérêt d'une communication entre le chirurgien et le médecin anesthésiste au cours d'un geste chirurgical quel qu'il soit. Ann Fr Anesth Rea 32 : 112-4 2013 Effets indésirables cardiovasculaires des collyres à la phényléphrine en chirurgie ophtalmologique. Kaufmann S et coll
RASBURICASE (Fasturtec®) Méthémoglobinémie Hématologie Chez un patient atteint de myelome et ayant reçu ce traitement dans le cadre d'un syndrome de lyse tumorale. Coloration brunâtre du sang artériel révélant une méthémoglobinémie à 13 % avec hémolyse. Conséquences de l'effet oxydant du peroxyde d'hydrogène libéré lors de la transformation d'acide urique en allantoiné, ici chez un patient ayant un déficit en G6PD. Am J Haematol 88 : 152-4 2013 Methemoglobinemia and hemolysis in a patient with G6PD deficiency treated with rasburicase. Soubol MB et coll.
RIFAMPICINE (Rifadine®) Lupus érythémateux Médecine Interne Chez un homme de 50 ans traité pour tuberculose pulmonaire (avec INH, pyrazinamide et éthambutol). Après 3 mois, sensations de malaise, arthralgies, éruptions de plaques scaly bien délimitées de la face, du cou, du scalp et du dos. Fièvre, pleurésie et péricardite AC antinucléaires à 1/320, lupus confirmé histologiquement. Après arrêt des antituberculeux, évolution favorable (de l'éruption en 3 mois, disparition des AC antinucléaires après quelques mois supplémentaires). Reprise du traitement antituberculeux à l'exception de rifampicine sans réapparition d'une symptomatologie lupique ou d'AC. Puis reprise de rifampicine avec reprise des symptômes. J Dermatol 40 : 233-4 2013 Rifampicin-induced lupus erythematosus. Li TH et coll.

RIVAROXABAN (Xarelto®) Eruption cutanée Dermatologie Chez un homme de 57 ans traité après chirurgie orthopédique, survenue d'une éruption érythémateuse prurigineuse d'extension progressive. Lésions maculopapuleuses avec quelques pustules. Evolution favorable à l'arrêt. J Clin Pharm Ther 38 : 159-61 2013 A case report describing a suspected rivaroxaban hypersensitivity reaction in a surgical patient. Yates J et coll.
SCOPOLAMINE (Scopoderm TTS®) Déire Psychiatrie Chez une femme de 72 ans après application d'un patch de scopolamine en raison de nausées, vomissements post-opératoires. Survenue de confusion, troubles de l'attention, désorientation, manifestations délirantes, mydriase. J Am Soc Ger 61 : s 186, abst D 9 2013 Transdermal scopolamine. Delirium right before our eyes. Lessing PN et coll.
SITAGLIPTINE (Januvia®) Angio-oedème Après 2 mois de traitement par cet antidiabétique chez un patient recevant depuis 10 ans un IEC qu'il tolérait parfaitement (périndopril). Avec atteinte laryngée responsable de manifestations respiratoires sévères. A l'examen, oedème linguo-pharyngo-laryngée avec toux, dyspnée, dysphonie, troubles de déglutition. Observation qui illustre bien le risque de la prise de gliptines (inhibiteurs de la DPP4) en association avec un IEC. Br J Anesth 109 : 827-9 2012 Treatment of life-threatening bradykinin angio-oedema precipitated by dipeptidylpeptidase-4 inhibitors and angiotensin I-converting enzyme inhibitor with prothombin complex concentrates. Millot I et coll.
SULFASALAZINE (Salazopyrine®) Pneumopathie à éosinophiles Pneumologie Chez un homme de 53 ans traité pour polyarthrite rhumatoïde (avec corticoïdes). Dyspnée d'effort après 6 semaines de traitement avec hypoxie. A la radio, images réticulonodulaires dans les deux champs pulmonaires. Biologiquement, hyperéosinophilie. Evolution favorable à l'arrêt (+ renforcement de la corticothérapie). Int J Rheum Dis 15 : e150-2 2012 A case of severe pulmonary infiltration with eosinophilia (PIE) syndrome induced by sulfasalazine. Haroon M et coll.
TACROLIMUS (Prograf®) Microangiopathie thrombotique Série de 4 cas (2 hommes, 2 femmes, 21-60 ans) les 4 fois dans le cadre d'une transplantation hépatique (avec mycophénolate et corticoïdes). Anémie avec présence de schizocytes et élévation des LDH. Dans 2 cas, confirmation à la biopsie rénale d'atteintes glomérulaires et vasculaires typique de microangiopathie thrombotique. Dans un cas, syndrome confusionnel, dans un autre, convulsions avec images d'IRM en faveur d'une leucoencéphalopathie postérieure. Evolution favorable à l'arrêt du tacrolimus avec dans un cas évolution vers une insuffisance rénale terminale. Int Med J 43 : 328-33 2013 Tacrolimus-induced thrombotic microangiopathy in orthopic liver transplant patients case reports of four patients. Nwaba A et coll.
TADALAFIL (Cialis®) Surdité Perte de mémoire ORL Deux cas rapportés à la pharmacovigilance danoise chez 2 hommes ayant pris ce médicament dans le cadre d'une dysfonction érectile. Chez le premier homme fluctuations d'intensité de l'audition dans les 4-8 heures après la prise. Dans l'autre, altérations de la mémoire entre 2 et 4 heures après la prise. Au total, dans la base de données de pharmacovigilance danoise il a été retrouvé 8 signalements de pertes d'audition et/ou acouphènes et 4 de troubles temporaires de mémoire avec des inhibiteurs de phosphodiesterase 5. Danish Pharmacovigilance Update 4 : 5 2013 Reports of adverse reactions comprising hearing loss and memory problems in association with the use of tadalafil (Cialis).
TEICOPLANINE (Targocid®) Bloc auriculoventriculaire Cardiovasculaire Rapporté chez un enfant de 31 mois traité pour bactériémie staphylococcique (dans le cadre d'une leucémie aiguë). Quinze heures après 1ère administration, bradycardie à 45 qui s'est révélée correspondre à un b.a.v complet. Mise en place d'un pace-maker. J Clin Pharm Ther 38 : 156-8 2013 Complete heart block in a patient with acute lymphoblastic leukaemia. Teicoplanin as a possible cause and review of the literature. Sharif-Yakan A et coll.
TELAPREVIR (Incivo®) Pancréatite aiguë Hépatogastroentérologie Chez une femme de 61 ans qui avait démarré 4 semaines plus tôt une triple thérapie anti-hépatite C (avec peginterféron et ribavirine), anémie puis apparition de nodules sous cutanés des membres inférieurs et des épaules dont la biopsie a révélé qu'il s'agissait d'une panniculite. Parallèlement, douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements avec augmentation des taux d'amylase et de lipase. Diagnostic porté de panniculite pancréatique provoquée par une pancréatite aiguë. Après arrêt du télaprévir, évolution favorable des symptômes digestifs et cutanés. Liver Int 33 : 648-9 2013 Adding pancreatic panniculitis to the panel of skin lesions associated with triple therapy of chronic hepatitis C. Pfandler N et coll.
THIAMAZOLE (Thyrozol®) Atteinte hépatique Hépatogastroentérologie Deux cas et revue de la littérature. Chez 2 hommes de 59 et 77 ans, les 2 fois après 2 jours de ce traitement antithyroïdien. Normalisation des transaminases dans les 2 semaines de l'arrêt. Dig Liver Dis 45 (suppl 2) S 167 abstract P 11.6 2013 Methimazole-induced acute hepatitis report of two cases and literature review. Mangone M et coll.

VANCOMYCINE (Vancocine®) Syndrome de Lyell Dermatologie Chez un homme de 35 ans après 14 jours de traitement pour un abcès avec bactériémie à staphylocoques. Plaques et phlyctènes concernant plus de 30 % de la surface corporelle. Diagnostic confirmé histologiquement. Evolution favorable sous corticoïdes et immunoglobulines. Am J Ther 20 : 223-5 2013 Toxic epidermal necrolysis after vancomycin use. A case report and discussion of management. Changela et coll.
VARENICLINE (Champix®) Psychose aiguë Psychiatrie Chez une patiente de 42 ans schizophrène qui a présenté un épisode aigu de psychose dans les suites de la mise en route de ce traitement pour sevrage tabagique. Installation dans les 5-6 jours après le début du traitement, de sensations de malaise, troubles du sommeil, irritabilité, paranoïa, puis manifestations psychotiques ayant justifié l'hospitalisation avec isolement. Evolution favorable en quelques jours après arrêt du traitement et mise sous benzodiazépines. Aust NZ Psych 46 : 1009 2012 Varenicline induced psychosis in schizophrenia. Gupta A et coll.
VILDAGLIPTINE (Galvus®) Pancréatite aiguë Hépatogastroentérologie Chez un patient diabétique de type 2, 3 semaines après ajout de cet inhibiteur de la DPP4 douleurs abdominales et vomissements, hyperamylasémie. Au scanner, pancréatite avec réaction inflammatoire péri-pancréatique (puis nécrose) suites compliquées d'ictère rapporté à une compression de la voie biliaire principale par des débris nécrotiques. Recours chirurgical nécessaire. Evolution ultérieure favorable. Cf mise au point dans ce numéro sur le risque pancréatotoxique des incrétinomimétiques. J Pancreas 14 : 81-4 2013 Acute necrotizing pancreatitis with vildagliptin. Kuntjathaya P et coll.
VORICONAZOLE (Vfend®) Bradycardie Cardiovasculaire Série de 3 cas chez des patients traités pour aspergillose pulmonaire invasive. Survenue entre 2 et 4 jours après le début du traitement d'épisodes de bradycardie sévère, symptomatique. Pas d'allongement du QTc. Evolution favorable après remplacement par un autre antifongique, la caspofungine. Int Care Med 39 : 531-2 2013 Voriconazole-induced bradycardia without QT interval prolongation. A possible non-concentration-dependent adverse effect. Perbet S 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	2
A) Risque d'entéropathies sévères et olmésetan (Olmotec®, Alteis®, Co-Olmotec®, Sevikar®, Axeler®)	2
B) Risque de fasciites nécrosantes sous Avastin®	2
C) Méthylphénidate : des mesures pour améliorer la sécurité d'emploi	3
D) Retrait de l'AMM du Vectarion® (almitrine)	3
E) Rétigabine (Trobalt®) et modifications pigmentaires des tissus oculaires	3
F) Précautions à prendre vis-à-vis de médicaments contenant des quantités excessives de phtalates	4
G) Rapport bénéfice-risque défavorable pour la bromocriptine (Parlodel®, Bromocriptine Zentiva®) dans l'inhibition de la lactation.	4
H) Problèmes de mise à disposition du Levothyrox	5
2- DIANE 35, LE RETOUR	5
3- A PROPOS DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE DU DICLOFÉNAC	6
4- CONTROVERSES SUR LE RISQUE PANCRÉATO-TOXIQUE DES INCRÉTINOMIMÉTIQUES (SUITE)	7
5- 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**

Vous pouvez consulter les anciens numéros de Vigipharm-amiens sur notre site web à l'adresse : <http://www.chu-amiens.fr/pharmaco> (inscription gratuite) rubrique Documentation pour les années 2006 à aujourd'hui ou rubrique Vigipharm pour les années 2003-2006. Un moteur de recherche des reflets de la littérature est disponible à la rubrique Reflets de la littérature.

DATE A RETENIR

Jeudi 7 Novembre 2013

11^{ème} Journée de Pharmacovigilance

Le programme vous sera envoyé très prochainement



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) Risque d'entéropathies sévères et olméstartan (Olmotec®, Alteis®, Co-Olmotec®, Sevikar®, Axeler®)

L'ANSM a lancé une alerte sur des cas graves d'entéropathies sévères associées à la prise d'olméstartan (plusieurs spécialités de l'olméstartan seul ou associé à l'hydrochlorothiazide et/ou l'amlodipine) (1). Elles se traduisent par une diarrhée chronique sévère avec une perte de poids pouvant parfois entraîner une hospitalisation prolongée. D'autres symptômes peuvent être observés : des vomissements, une déshydratation avec insuffisance rénale fonctionnelle, une hypokaliémie voire une acidose métabolique. L'entéropathie peut survenir plusieurs mois, voire plusieurs années après le début du traitement. Plusieurs cas dont certains ayant fait l'objet de publications, corroborent l'alerte lancée par l'agence de santé américaine (FDA), le 3 juillet 2013 faisant état de cas graves d'entéropathies liés à un traitement par olméstartan dont 23 cas signalés à la pharmacovigilance américaine (2) et une 2^{ème} série de 22 cas d'un centre US spécialisé (dont 18 avec mise en évidence du retour à une histologie de l'épithélium intestinal normale) (3). Une modification des résumés des caractéristiques des produits contenant cette molécule a de ce fait été décidée aux USA. Dans certains cas, les biopsies duodénales montrent une atrophie villositaire simulant une maladie coeliaque (4). Des auteurs ont rapporté une série de patients ayant une maladie coeliaque dite séro-négative (pas d'anticorps) caractéristiques de cette infection sur 19 cas, 16 étaient associés à la prise d'olméstartan (5). Des cas similaires ont été rapportés en France.

L'ANSM recommande par conséquent l'avis d'un gastro-entérologue devant des signes cliniques évocateurs d'entéropathie (diarrhée chronique sévère avec perte de poids notamment). Si aucune autre cause ne semble être à l'origine de ce tableau clinique, l'olméstartan devra être arrêté et remplacé par un autre anti-hypertenseur. L'Agence va continuer d'évaluer la sécurité de cette molécule et l'information relative à ce médicament pourrait être amenée à être modifiée en conséquence. Par ailleurs, la FDA précise qu'elle n'a pas détecté jusqu'à présent de cas d'entéropathies avec d'autres médicaments de cette classe thérapeutique (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)).

A noter qu'un cas d'entéropathie sévère sous olméstartan a été signalé au CRPV d'Amiens avec diarrhée chronique sévère résistant à tous les traitements symptomatiques proposés avec plusieurs hospitalisations pour déshydratation dont une avec insuffisance rénale aigue justifiant le recours à la dialyse et au total une perte de 20/85 kg en 6 mois malgré toutes les mesures prises dont une alimentation par sonde. Le tableau clinique et histologique était celui d'une maladie coeliaque mais sans ses caractéristiques biologiques et génétiques. L'évolution a été favorable après l'arrêt d'un traitement par olméstartan institué 3,5 ans plus tôt.

1- Cas graves d'entéropathies associés avec l'olméstartan médoxomil – Point d'information (ANSM, 12 juillet 2013)

2- FDA Drug Safety Communication : FDA approves label changes to include intestinal problems (sprue-like enteropathy) linked to blood pressure medicine olmesartan medoxomil (FDA, juillet 2013)

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

4- Dreyfus SE et coll. Spruelike enteropathy associated with olmesartan : an unusual case of severe diarrhea Case Rep Gastrointest Med 2013 ; on-line.

5- De Gaetani et coll. Villous atrophy and negative celiac serology : a diagnostic and therapeutic dilemma. Am J Gastroenterol 2013 ; 108 : 647-53.

B) Risque de fasciites nécrosantes sous Avastin®

Des fasciites nécrosantes sévères dont un certain nombre d'évolution fatale, ont été rapportées (après commercialisation mais également dans les essais cliniques). Celles-ci sont essentiellement survenues dans le cadre de complications infectieuses de plaies par retard de cicatrisation ou de perforations gastro-intestinales (ces 2 complications étant elles-mêmes liées à l'effet anti-angiogénique de la molécule). Cette information est transmise par le laboratoire en accord avec l'ANSM et l'EMA. Elle vise à savoir évoquer le rôle du médicament en cas de fasciite et à l'arrêter rapidement.

C) Méthylphénidate : des mesures pour améliorer la sécurité d'emploi

Près d'un an après avoir émis des recommandations de bon usage pour les médicaments contenant du méthylphénidate (RITALINE, RITALINE LP, CONCERTA LP, QUASYM LP) indiqués dans les troubles déficitaires de l'attention/hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus en complément des approches non médicamenteuses, l'ANSM publie un rapport rassurant quant aux risques de dérive dans son utilisation et met à disposition des patients une brochure d'information, afin de préciser aux patients ainsi qu'à leur entourage l'objectif du traitement, les modalités de prescription et de délivrance, les risques et l'intérêt d'une surveillance étroite.

L'utilisation de ces médicaments est en croissance constante depuis 2004 mais reste limitée par comparaison à d'autres pays européens ou à l'Amérique du nord. En 2011, environ 42000 patients ont eu au moins un remboursement de méthylphénidate, dont une majorité pour les 6-12 ans et de sexe masculin. La proportion des 12-18 ans, traités par ce médicament, tend à augmenter.

Le profil de sécurité du méthylphénidate expose les patients à certains effets indésirables d'ordre neuropsychiatrique, cardiovasculaire et cérébro-vasculaire. Ces risques augmentent en cas d'utilisation prolongée et imposent une surveillance régulière en particulier de la PA, de la fréquence cardiaque, de la taille et du poids, de l'humeur et comportement de l'enfant. Ces médicaments exposent également à un risque de mésusage et de dépendance.

Un suivi régulier, une réévaluation répétée de la nécessité de poursuivre le traitement (via notamment un arrêt une fois dans l'année) et le respect des conditions d'utilisation, dont la prescription initiale et le renouvellement annuel qui sont réservés aux spécialistes hospitaliers et/ou aux services hospitaliers spécialisés en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie (les renouvellements mensuels pouvant être fait par les médecins généralistes) permettent de limiter la survenue des effets indésirables graves.

En 2012, constatant qu'environ 10% des prescripteurs initiaux étaient des médecins généralistes exerçant en libéral, l'agence a également rappelé les conditions particulières de prescription et de délivrance de ce psychostimulant (faisant partie des stupéfiants) aux professionnels de santé.

Selon les données de suivi présentées dans le rapport, ces mesures semblent efficaces pour limiter les dérives d'utilisation et confirmer « la balance bénéfice/risque positive du méthylphénidate lorsqu'il est utilisé sur la base d'un diagnostic bien établi et dans le respect des conditions d'utilisation définies par l'AMM ».

D) Retrait de l'AMM du Vectarion® (almitrine)

Suite à la recommandation du Comité d'Evaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA (cf vigipharm d'avril) la suspension d'AMM du Vectarion® est maintenant officielle (retrait effectif le 25/07 avec rappel de lots à cette date). Ce médicament était indiqué dans le traitement de l'insuffisance respiratoire avec hypoxémie en rapport avec une bronchite chronique obstructive. Les effets indésirables graves suivants : anorexie, perte de poids et neuropathies périphériques qui peuvent être irréversibles, étaient toujours rapportés malgré les mesures de prévention mises en place. Par ailleurs, aucune donnée n'existait en faveur d'un bénéfice clinique à long terme.

E) Rétigabine (Trobalt®) et modifications pigmentaires des tissus oculaires

Le rétigabine est un antiépileptique récent dont les indications sont maintenant limitées puisqu'il ne peut être utilisé qu'en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles résistantes avec ou sans généralisation secondaire chez les patients épileptiques âgés de 18 ans et plus, lorsque les autres associations médicamenteuses se sont révélées inadéquantes ou n'ont pas été tolérées.

En effet, dans deux études cliniques évaluant l'effet au long cours, il a été rapporté 21 cas de modifications pigmentaires (décoloration) des tissus oculaires, la rétine avec ou non diminution de l'acuité visuelle.

Des cas de décoloration/pigmentation bleu-gris des ongles, lèvres et/ou de la peau sous traitement par rétigabine ont été également rapportés. Ces effets sont apparus avec un délai moyen de 4,4 ans (de 4 mois à 6,7 ans). Ces effets indésirables apparaissent relativement fréquents.

Une examen ophtalmologique complet (incluant un test d'acuité visuelle, un examen à la lampe à fente et un fond d'œil) devra être effectué à l'initiation du traitement et par la suite au moins tous les six mois pendant la durée du traitement.

Si des modifications de la pigmentation rétinienne ou de la vision sont détectées, le traitement par Trobalt® ne devra être poursuivi qu'après une réévaluation approfondie du rapport bénéfice/risque. De même, chez les patients qui ont développé une décoloration des ongles, des lèvres ou de la peau, le traitement par Trobalt® ne devra être poursuivi qu'après une réévaluation approfondie du rapport bénéfice/risque.

Lettre aux professionnels de santé du 25 juin 2013.

F) Précautions à prendre vis-à-vis de médicaments contenant des quantités excessives de phtalates

Les phtalates sont des excipients présents dans un certain nombre de spécialités pharmaceutiques (utilisés comme plastifiants pour enrobage gastro-résistant ou enrobant des formes LP) en particulier dans 5 spécialités où ils sont à des taux supérieurs à ceux recommandés (par rapport à un risque de toxicité documenté chez l'animal surtout sur la reproduction). Il s'agit des spécialités ACADIONE® (tiopronine, médicament proposé dans l'arthrose), ATRICAN® (ténonitroazole), médicament utilisé dans les trichomonases vaginales, PROKINYL® (métoclopramide) et ROWASA 250 et 500 mg (mésalazine) utilisé dans les maladies inflammatoires intestinales.

Il est demandé aux laboratoires commercialisant ces spécialités d'en proposer une nouvelle formulation dans un délai de 18 mois.

Dans l'immédiat, il est demandé à ce que l'utilisation de ces spécialités soit limitée chez les femmes enceintes, les femmes allaitantes et les enfants.

G) Rapport bénéfice-risque défavorable pour la bromocriptine (Parlodel®, Bromocriptine Zentiva®) dans l'inhibition de la lactation

Cette conclusion fait suite à une réévaluation de ce rapport menée au niveau de l'EMA pour l'indication « prévention ou inhibition de la lactation physiologique pour raison médicale dans le post-partum immédiat (ablactation) et dans le post-partum tardif (sevrage) ».

Les données de pharmacovigilance confirment en effet la persistance des effets indésirables rares mais graves, cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques, associés à la bromocriptine chez des femmes prenant ces médicaments pour prévenir ou interrompre la montée laiteuse après un accouchement ou une interruption de grossesse (dont 2 décès : un infarctus du myocarde et un AVC ischémique).

Ces accidents sont survenus le plus souvent en association soit à un facteur de risque vasculaire ou psychiatrique, soit à un mésusage (dosage inadapté, traitement trop long, arrêt tardif du traitement en cas de signes vasculaires ou neurologiques, association à un neuroleptique ou à un sympathomimétique, augmentation progressive de la posologie non respectée).

Sur la période 2011-12, 10 cas supplémentaires d'effets indésirables (vasculaires et psychiatriques) associés à la bromocriptine ont été retrouvés dans la base nationale de pharmacovigilance.

Dans son point d'information, rédigé avec le Collège national des gynécologues-obstétriciens français (CNGOF) et le Collège national des sages-femmes de France (CNSF), l'ANSM rappelle qu'il existe des spécialités autorisées dans l'indication inhibition de la lactation, le lisuride (Arolac®) et la Cabergoline Sandoz® homologué mais pas encore commercialisé.

Bien que ces deux médicaments soient également des agonistes dopaminergiques, les données de pharmacovigilance et de la littérature ne montrent pas d'effets indésirables graves cardiovasculaires ou neuropsychiatriques lors de leur utilisation après un accouchement ou une interruption de grossesse, contrairement à la bromocriptine.

Il est rappelé que la dihydroergocryptine (Vasobral®) ne doit pas être utilisée hors AMM dans l'inhibition de la lactation. De même, l'utilisation des diurétiques est à proscrire.

Dans la maladie de Parkinson, le rapport bénéfice-risque de la bromocriptine reste favorable.

Il est à noter que l'ex-commission nationale de pharmacovigilance avait voté à l'unanimité la suppression de l'indication de l'inhibition de la lactation pour la bromocriptine en mars 2012.

Point d'information sur la bromocriptine : le rapport bénéfice-risque n'est plus favorable dans l'inhibition de la lactation sur le site de l'ANSM le 25/07/13.

H) Problèmes de mise à disposition du Lévothyrox

Ces problèmes peuvent concerner près de 3 millions de patients en France.

Informée en juin 2013, par le laboratoire Merck Serono (principal fournisseur du marché français de lévothyroxine) de difficultés d'approvisionnement de plusieurs dosages de Lévothyrox (lévothyroxine), l'ANSM a pris, en concertation avec les Conseils nationaux des Ordres des pharmaciens et des médecins, des mesures pour assurer le maintien de la prise en charge des patients concernés.

1- Distribution des stocks disponibles contingentée afin d'assurer une répartition équitable sur tout le territoire.

2- A titre dérogatoire et temporaire, autorisation des pharmaciens à délivrer un générique lorsque la mention « non substituable » figurait sur l'ordonnance du patient. Dans ce cas, le pharmacien est invité à en informer le prescripteur et à orienter les patients vers leur médecin traitant pour une consultation dans les 3 à 6 semaines suivant la délivrance du produit, afin qu'il s'assure du maintien de l'équilibre thérapeutique (TSH).

3- Des conditionnements hospitaliers ont été mis à disposition gratuitement pour les patients des pharmacies de ville.

4- Le laboratoire Merck Serono a été autorisé à importer d'Italie une spécialité équivalente qui sera disponible gratuitement dans les prochains jours, accompagnée d'une notice en français et d'une note d'information destinée aux patients.

Par ailleurs, l'Agence a engagé les patients à anticiper de quelques jours leur renouvellement d'ordonnance.

L'ANSM rappelle que ces difficultés d'approvisionnement sont liées à un problème de conditionnement du médicament et que le laboratoire Merck Serono s'est engagé dès le mois de juin dans des actions afin d'accroître ses capacités de production.

D'après point d'information de l'ANSM le 09/08/2013.

Mise également en ligne d'un document Questions/Réponses pour les patients (16/08/2013).

2- DIANE 35 : LE RETOUR

Nous avons évoqué dans les Vigipharm-Amiens de janvier et février la suspension de l'AMM de Diane 35 et de ses 13 génériques (décision du 31/01) lié à son risque thrombo-embolique veineux (proche de celui des contraceptifs oestro-progestatifs dits de 3^{ème} génération) et au fait que pour au moins 85 % des cas ces médicaments n'étaient pas utilisés dans leur indication reconnue, l'acné mais comme contraceptif oral.

Cette décision avait provoqué beaucoup de réactions. Une position différente avait été prise au niveau de l'EMA (Agence Européenne du Médicament, son comité de pharmacovigilance le PRAC

considérant le rapport bénéfices risques de ce médicament comme restant positif en ne l'utilisant qu'en deuxième intention en cas d'échec d'une première prise en charge (topiques, antibiothérapie par voie générale) chez des femmes en âge de procréer présentant préférentiellement outre une acné modérée à sévère, une hyperandrogénie et à conditions que certaines mesures soient prises pour minimiser les risques thrombo-emboliques (renforcement des contre-indications et précautions d'emploi en ce sens).

La commission européenne a décidé au vu de ces propositions du PRAC en date du 25 juillet 2013, que :

- « Diane 35 ne soit pas utilisée en première intention dans le traitement de l'acné modérée et sévère, mais qu'elle soit utilisée uniquement après échec d'un traitement local (topiques) ou d'un traitement antibiotique par voie systémique (c'est-à-dire par voie orale) ;
- Diane 35 soit contre-indiquée chez les patientes concernées ou ayant été concernées par une thrombose veineuse ou artérielle ou présentant des facteurs de risque ;
- Diane 35 ne soit pas utilisée de manière concomitante avec un autre contraceptif hormonal ;
- Diane 35 ne soit pas prescrite pour le traitement de l'alopecie ».

En conséquence, le RCP et la notice destinée aux patients seront modifiés (nouveau libellé d'indications et renforcement des informations relatives aux risques thromboemboliques). Un plan de gestion des risques sera mis en place. Les patientes par ailleurs devront être correctement informées des risques thrombo-emboliques associés à la prise de ce médicament.

Suite à la décision de la Commission européenne, l'ANSM a engagé une procédure d'information des laboratoires pharmaceutiques concernés pour leur préciser qu'elle allait procéder à la levée de la décision de suspension du 20 février 2013 et à la modification des AMM de Diane 35 et de ses génériques.

3- A PROPOS DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE DU DICLOFÉNAC

Nous avons envisagé très récemment la prise de position de l'EMA vis-à-vis du risque cardiovasculaire spécifique du diclofénac jugé identique à celui des coxibs.

Ainsi, le groupe CNT (Coxib and traditional NSAID Trialists) a publié une étude menée sur plusieurs méta-analyses qui a conclu que les patients qui recevaient du diclofénac à fortes doses avaient un risque de décès vasculaire augmenté de plus de 60 % comparés à ceux qui recevaient du naproxène (1). Il était conclu de cette étude que le risque de décès vasculaire associé au diclofénac était similaire à celui du rofécoxib (Vioxx®) retiré du marché mondial en raison de sa toxicité cardiovasculaire.

En pratique, l'utilisation de cet AINS est importante y compris chez les patients coronaires comme le montre une étude présentée au dernier congrès de l'EULAR (European League Against Rheumatism) (2).

Cette étude a porté sur 10 000 patients ayant consulté un grand centre de soins primaires rattaché à l'hôpital universitaire de Dublin.

Les auteurs ont pu repérer les patients de plus de 50 ans qui à la fois recevaient un traitement par AINS, quelle que soit la durée et avaient un antécédent de maladie cardiaque ischémique documenté ou un facteur de risque de maladie coronaire (diabète de type 2, hypertension).

Sur une période de deux mois fin 2012, 108 patients ont reçu des AINS. Parmi eux, 36 % avaient une maladie cardiaque ischémique ou des facteurs de risque cardiovasculaire. Chez ces patients, la durée moyenne de traitement était de ... 265 jours ! 56 % recevaient des AINS depuis plus d'un mois et 15 % depuis au moins un an. Dans 56 % des cas, l'AINS prescrit était le diclofénac.

De telles données vraisemblablement reproductibles dans la plupart des pays européens amènent de fait à s'interroger et à bien diffuser les informations récentes concernant le risque cardiovasculaire du diclofénac.

C'est ce qu'a fait en France l'ANSM tout récemment (communiqué de fin août) avec la décision de nouvelles contre-indications et mises en garde :

- Le diclofénac est désormais contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive avérée (stades II-IV de la classification de la NYHA), de cardiopathie ischémique, d'artériopathie périphérique et/ou de maladie vasculaire cérébrale. Le traitement des patients présentant ces contre-indications devra être réévalué.
- Le traitement par diclofénac ne doit être instauré qu'après une évaluation attentive chez les patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires (par exemple, hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré et tabagisme).
- La dose efficace de diclofénac la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire au contrôle des symptômes des patients doit être utilisée.

Sont concernées, les différentes formes pharmaceutiques de diclofénac que sont Voltarène® inj, cp gastro-résistants ou à libération prolongée, suppositoire Artotec®, Flector® solution buvable Diclofénac Mylan®, Diclofénac Téva®, Diclofénac EG®, Diclofénac Arrow®, Diclofénac Cisters® et Voltarendolo.

1- Coxib and traditional NSAID Trialists (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs : meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet 2013.

2- Orr C et coll. New data, new problem ; assessing the prevalence of NSAID prescribing in primary care in those with a background of ischaemic heart disease (IHD) or risk factors for IHD (abstract). EULAR 12-15 juin. Abstract OP0203-PC.

4- CONTROVERSES SUR LE RISQUE PANCRÉATO-TOXIQUE DES INCRÉTINOMIMÉTIQUES (SUITE)

Ce point a été abordé dans les Vigipharm d'avril et de juin. Fin juillet, l'EMA annonçait que son Comité des médicaments à usage humain (CMUH) n'avait pas conclu à une augmentation des risques d'effets secondaires pancréatiques avec les médicaments antidiabétiques de type 2 incrétinomimétiques.

L'EMA avait en effet lancé une réévaluation des incrétinomimétiques [inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) ou gliptines et les analogues du glucagon-like peptide-1 (GLP1) exénatide (Byetta®) et liraglutide (Victoza®)].

Ont été évaluées les études décrites précédemment dont celle que nous avons détaillée de Butler. Une étude récente a de plus apporté des données suggérant un doublement du risque d'hospitalisation pour pancréatite aiguë chez les diabétiques de type 2 traités par exénatide (Byetta®) et sitagliptine (Januvia®) (Singh S et coll. JAMA Internal Medicine)

Après réévaluation en particulier de l'étude de Butler et coll. et la consultation d'un panel d'experts, le CMUH a estimé que l'étude présentait une série de limites méthodologiques et des sources potentielles de biais (en particulier, dans la composition des groupes comparés).

Le CMUH a également revu les données précliniques et cliniques portant sur le médicament des deux classes de thérapeutiques. Il a estimé qu'il n'y avait pas de changement dans les éléments portant sur les risques d'effets secondaires pancréatiques associés avec les incrétinomimétiques.

L'EMA relève qu'un petit nombre de pancréatites a été constaté dans les essais cliniques et que plusieurs rapports spontanés ont été transmis sur des patients sous traitement. Ces données doivent encore être interprétées avec prudence.

Des études complémentaires ont été demandées.

A noter que deux grandes études indépendantes sont en cours depuis 2011 sur le profil de risque de l'ensemble des antidiabétiques, dont les effets secondaires pancréatiques. Les premiers résultats sont attendus pour le printemps 2014.

La FDA a également lancé en mars une réévaluation des incrétinomimétiques. Elle n'a pas encore présenté ses conclusions.

5- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ACICLOVIR (Zovirax®) Insuffisance rénale aiguë Néphrologie Observation chez une adolescente de 16 ans traitée par aciclovir i.v. en raison d'une suspicion d'encéphalite. Au 2ème jour du traitement, vomissements. Le bilan met en évidence une insuffisance rénale aiguë qui va nécessiter plusieurs séances d'hémodialyse. Néphropathie tubulo-interstitielle confirmée à la biopsie. CEN Case Rep 2 : 38-40. 2013 Acute kidney injury due to acyclovir. Yldiz C et coll.
ADALIMUMAB (Humira®) Pneumopathie interstitielle aiguë Pneumologie Survenue brutale 1 h après le début d'une première perfusion d'une détresse respiratoire aiguë avec désaturation en O2 et tachypnée nécessitant intubation et ventilation mécanique. Pas de signe d'insuffisance cardiaque. A la radio de thorax, infiltrats alvéolés interstitiels diffus bilatéraux. Opacités diffuses en verre dépoli au scanner. Pas de fièvre. Bilan infectieux négatif. Evolution rapidement favorable. Am J Case Rep 14 : 173-5 2013 Adalimumab (Humira®) induced acute lung injury. Kobli R et coll.
AGOMELATINE (Valdoxan®) Délire Psychiatrie Effet indésirable n'ayant pas encore fait l'objet de publication. Deux cas chez des patients atteints l'un (88 ans) de troubles parkinsoniens, l'autre (29 ans) sans pathologie autre que la dépression. Episodes de délires rythmés par les prises médicamenteuses. Ann Clin Psy 25 : 67-8 2013 Two cases of delirium after agomelatine therapy. Sacha MG et coll.
ALENDRONATE (Fosamax®) Ostéonécrose de mâchoire, Fracture atypique du fémur Rhumatologie Chez un homme de 63 ans aux antécédents de polyarthrite rhumatoïde traité pour ostéoporose depuis 7 ans à doses relativement faibles (70 mg/semaine). Survenue chez le même patient de deux complications. J Clin Endoc Metab 98 : e723-6 2013 Atypical femoral diaphyseal fractures shortly after osteonecrosis of the jaw in a postmenopausal woman taking alendronate for osteoporosis. Chin WY et coll.
AMIODARONE (Cordarone®) Pneumopathie interstitielle Pneumologie De survenue parfois très tardive comme dans cette observation chez une femme de 48 ans sous amiodarone depuis plus de 10 ans. Dyspnée, toux, amaigrissement. Infiltrats localisés à un lobe pulmonaire à la radio de thorax. Atteinte plus diffuse au scanner. Hypoxémie. Evolution favorable cliniquement à l'arrêt avec cependant persistance d'images au scanner. Mayo Clin Proc 87 : 1124-7 2012 48-year old woman with dyspnea, cough and weight loss. Duello KM et coll.
AMLODIPINE (Amlor®...) Telangiectasies Dermatologie Rapportées chez une femme d'une cinquantaine d'années traitée pour une HTA depuis plus de 5 ans. Aggravation progressive. Diffusion au tronc et aux épaules. A l'histologie épiderme normal avec dilatation des capillaires du derme superficiel. Disparition progressive après l'arrêt de l'amlodipine. Ann Dermatol Venereol 140 : 202-5 2013 Télangiectasies au cours d'un traitement par amlodipine. Dussouil AS et coll.
BEVACIZUMAB (Avastin®) Perforation de la cloison nasale ORL Cas d'une femme de 50 ans prise en charge pour un adénocarcinome bronchique traitée par des cures incluant bevacizumab. Une autre conséquence de l'effet anti-angiogénique de cet anti-VEGF. D'autres cas rapportés dans la littérature dans le cadre du traitement d'autres cancers. Rev Mal Resp 29 : 1124-6 2012 Perforation de la cloison nasale une complication rare du bévacizumab. Bylicki et coll.
CLOXACILLINE (Orbénine®) Interaction Avec la warfarine, responsable d'une perte d'activité anticoagulante. Chez des patients jeunes de respectivement 20 ans sous AVK pour sténose mitrale sévère, homme de 30 ans même indication, adolescent de 14 ans porteur d'une sténose aortique avec suspicion d'endocardite. Eur J Clin Pharmacol 69 : 721-4 2013 A probable clinically significant interaction between warfarin and cloxacillin. Khalili H et coll.
COTRIMOXAZOLE (Bactrim®) Purpura thrombotique thrombocytopénique Vasculaire Chez une femme de 29 ans, traitée pour infection urinaire. Apparition sous traitement de douleurs abdominales, sensation de fatigue, dyspnée et éruption purpurique (qui a commencé après 7 jours de l'antibiotique). Mise en évidence de signes d'hémolyse et diagnostic de micro-angiopathie thrombotique. Evolution favorable après arrêt (et séances de plasmaphérèse). Clin Med Res 11 : 86-90 2013 ADAMTS 13 deficiency and thrombotic thrombocytopenic purpura associated with trimethoprim-sulfamethoxazole. Bapani S et coll.
CYPROTERONE (Androcur®) Hépatite aiguë Hépatogastro-entérologie Chez un homme de 66 ans traité (200 mg/j) pour un adénocarcinome de prostate depuis 4 mois, asthénie, ictère et prurit. Elévation surtout marquée des transaminases. Aspect de stéatose à l'échographie hépatique. A la biopsie nécrose périportale diffuse avec infiltration à prédominance lymphocytaire. Evolution lentement favorable à l'arrêt et sous corticoïdes. Complication plutôt observée avec des doses plus fortes. Ann Hepatol 12 : 152-5 2013 Severe hepatitis induced by cyproterone acetate : role of corticosteroids. Abenavoli L et coll.

DABIGATRAN (Pradaxa®) Hémorragies broncho-alvéolaire Pneumologie Chez un homme de 85 ans traité depuis 4 mois par dabigatran (110 mg x 2/j) pour une FA. Hospitalisation en urgence pour détresse respiratoire, hypoxie nécessitant une ventilation non invasive. Diagnostic posé avec bronchoscopie et scanner. Evolution favorable après lavage bronchique et arrêt du dabigatran. J Thrombosis Thrombolysis 35 : 81-2 2013 Dabigatran etexilate : alveolar hemorrhage in an elderly patient with interstitial pulmonary fibrosis. Husari A et coll.
DABIGATRAN (Pradaxa®) Ulcérations gastrique et oesophagienne Hépatogastro-entérologie Chez un homme de 69 ans après première dose (220 mg) dans le cadre d'une prophylaxie après mise en place d'une prothèse de hanche. Douleurs épigastriques, vomissements couleur café et diarrhée. Puis hématomes abondants. Ulcérations nécrotiques du bas oesophage et de l'estomac. Discussion du rôle d'un excipient, l'acide tartrique. BMJ Case Rep on-line 22 apr 2013 Severe necrotic oesophageal and gastric ulceration associated with dabigatran. Singh S et coll.
DENOSUMAB (Prolia®) Ostéonécrose de mâchoire ORL Chez un patient de 74 ans traité pour un cancer de prostate métastatique. Observation montrant que ce traitement peut-être à l'origine du même type de complication que les bisphosphonates. Deux gestes chirurgicaux nécessaires dans le cas publié. J Cran Maxillo-Facil Surg 45 : e65-9 2013 Denosumab osteonecrosis of the mandible. A new entity ? Pichardo SBC et coll.
FEBUXOSTAT (Adénuric®) Neutropénie Hématologie Deux cas rassemblés pour la première publication faisant état de cet effet indésirable. Survenue précoce 11 jours dans un cas, 3 dans l'autre. Evolution favorable à l'arrêt et administration de facteur de croissance. J Clin Pharm Ther 38 : 258-61 2013 Acute neutropenia associated with initiation of febuxostat for hyperuricaemia in patients with chronic kidney disease. Kobayashi S et coll.
FLUCONAZOLE (Triflucan®) Erythème pigmenté fixe Dermatologie Rapporté chez une femme de 34 ans. Apparition de macules érythémateuses au niveau des coudes avec sensation de brûlure puis évolution vers des lésions séquellaires pigmentées. Notion de prises intermittentes. Confirmation par un test de provocation orale (involontaire). Allergol Int 62 : 139-41 2013 Fixed drug eruption caused by fluconazole. Nakai N et coll.
FONDAPARINUX (Arixtra®) Thrombopénie induite par l'héparine Hématologie Observation d'une femme de 74 ans dans le cadre d'une thromboprophylaxie à l'occasion d'une hospitalisation dans le cadre d'une infection urinaire avec dans un second temps infarctus du myocarde et du recours à une ventilation mécanique. Malgré extubation et amélioration de l'état clinique, chute à partir de J 5 du traitement par fondaparinux du taux de plaquettes (à J 10 à 51 000 contre 191 000 avant traitement). Pas de manifestation de thrombose. Présence à taux élevés d'anticorps anti PF4 alors qu'à aucun moment n'avait été administré d'HBPM ou d'HNF. Tests d'agrégation plaquettaires en présence de fondaparinux. Très rares cas rapportés dans un contexte en général inflammatoire post-chirurgical. Thromb Haemostasis 108 : 394-6 2013 The serological profile of fondaparinux-associated heparin-induced thrombocytopenia syndrome. Warkentin TB et coll.
HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquenil®) Cardiomyopathie Cardiovasculaire Chez une femme de 52 ans traitée pour un lupus depuis 15 ans. Dyspnée d'effort, oedèmes des membres inférieurs. A l'échographie cardiaque cardiomyopathie avec dysfonction VG. Biopsie : dépôts de glycogène dans les cardiomyocytes avec vacuolisation de ceux-ci. Evolution favorable dans les 3 mois de l'arrêt. J Am Coll Cardiol 60 : 786 2012 Hydroxychloroquine. A treatable cause of cardiomyopathy. Afari S et coll.
IBUPROFENE (Advil®...) Pustulose exanthématique aiguë généralisée Dermatologie PEAG chez un homme de 47 ans après une dose unique de 600 mg d'ibuprofène (douleur au niveau du pied). Lésions pustuleuses diffuses douloureuses et prurigineuses. Evolution favorable sous corticoïdes. Biopsie cutanée confirmant le diagnostic. Test d'activation des basophiles positifs. Effet indésirable rapporté avec différents AINS, deux fois seulement avec l'ibuprofène. Ann All Asthma Immunol 110 : 386-7 2013 Acute generalized exanthematic pustulosis due to ibuprofen. Arochena L et coll.
LANSOPRAZOLE (Lanzor®) Colite microscopique Hépatogastro-entérologie Chez un homme de 80 ans recevant cet IPP depuis 3 mois et ayant développé une diarrhée aqueuse sévère avec déshydratation. Mise en évidence d'une ulcération du colon descendant. Biopsie en colon sain aspect de colite lymphocytaire. Celle-ci va continuer à évoluer et le rôle du lansoprazole seulement mis en évidence tardivement. Gastroenterology 144-696 2013 An unusual case of chronic diarrhea. Gupta Konijeti G et coll.
LANSOPRAZOLE (Lanzor®, Ogastoro®) Néphropathie interstitielle aiguë Néphrologie Dans les suites proches d'une transplantation rénale chez un jeune homme de 22 ans, l'IPP étant donné à visée préventive, élévation de la créatininémie et mise en évidence à la biopsie rénale d'une infiltration interstitielle de cellules mononuclées d'éosinophiles et de neutrophiles. Remplacement par un anti-H2 + corticoïdes permettant une évolution favorable. Int Chrol Nephrol 44 : 1903-6 2012 Lansoprazole - induced acute allergic interstitial nephritis in a renal transplant recipient. Yildirim T et coll.
MEGESTROL (Mégace®) Insuffisance surrénalienne Endocrinologie Trois cas de patients âgés (2 femmes, 1 homme, 70, 70 et 81 ans) traités depuis 5 mois à un an. Mise en évidence de taux bas de cortisol et d'ACTH. Insuffisance corticosurrénale par freinage hypothalamo-hypophysaire confirmée par test au Synacthène. Neth J Med 71 : 17-21 2013 Primary asymptomatic adrenal insufficiency caused by megestrol acetate. Delitala AP et coll.

MESALAZINE (Pentasa®) Néphropathie interstitielle Néphrologie Rapportée chez un homme de 25 ans traité pour maladie de Crohn. Découverte d'une insuffisance rénale avec protéinurie, hyperéosinophilie à l'occasion de l'installation d'une asthénie avec nausées. Diagnostic posé à la biopsie rénale. BMJ Case Rep : on-line 2012 Mesalazine-induced interstitial nephritis in a patient with ulcerative colitis. Goraspe JC et coll.
MESALAZINE (Pentasa®) Fibrose pulmonaire Pneumologie Développée chez un homme de 82 ans, traité depuis 9 jours pour une maladie de Crohn par mésalazine ajoutée à une corticothérapie préalable. Dyspnée sévère avec hypoxémie sévère. Imagerie caractéristique au scanner. Amélioration progressive après l'arrêt. BMJ Case Rep 2013 : on-line 2013 Mesalazine-induced lung fibrosis. Alskaf E et coll.
MESALAZINE (Pentasa®) Neutropénie Hématologie Neutropénie sévère fébrile par atteinte médullaire ne portant que sur la lignée blanche. Chez ce patient de 64 ans traité depuis 14 mois pour une colite ulcéreuse (en rémission grâce à ce traitement). Association mise en évidence à la biopsie osseuse d'un infiltrat lymphoplasmocytaire polyclonal. Evolution favorable à l'arrêt et traitement initial par facteur de croissance granulocytaire. Hematology 18 : 181-2 2013 Pure white cell aplasia induced by mesalazine in a patient with ulcerative colitis. Frattini F et coll.
METFORMINE (Glucophage®...) Déficit en vit B12 Diagnostiqué dans le bilan de confusion, troubles de l'équilibre avec découverte d'une anémie mégaloblastique, hyperbilirubinémie. Vitamine B12 indétectable et folates bas. Irj Med Sci 182 (suppl 5) : S 157 2013 Metformin-induced vit B12 deficiency an underestimated side-effect ? Brennan V et coll.
NICARDIPINE (Loxen®) Hypoxémie Pneumologie Observation particulière, les anti-calciques n'étant pas connus pour donner des hypoxies chez les patients sans pathologie pulmonaire et étant utilisés dans les HTAP. Vasodilatation des artères pulmonaires chez des patients ayant déjà une hypoxémie correspondant en fait à une inhibition de la vasoconstriction post-hypoxique. Le patient concerné âgé de 55 ans avait une pneumopathie hypoxémiante acquise sous ventilation mécanique. Episodes d'hypoxémie sévère après administration de Loxen® i.v. Rev Pneumol Clin 68 : 221-4 2012 Hypoxie sous nicardipine rôle de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique. Cotte J et coll.
NICORANDIL (Adancor®, Ikorel®) Ulcérations de la face Deux observations d'ulcérations sévères chez des patients de 88 et 57 ans traités pendant 2 et 3 ans par le nicorandil, composant inflammatoire marquée en histologie. Localisation dans un cas au niveau de la tempe dans l'autre au niveau du nez. Evolution prolongée jusqu'à ce que le rôle du nicorandil soit évoqué. Après arrêt amélioration nette dans les 4 premières semaines. Dans un cas, il est noté la disparition totale des lésions en 3 mois. J Am Acad Dermatol 68 (suppl 1) : AB 329 2013 Two cases of nicorandil-induced ulceration mimicking skin malignancy. Sharma A et coll.
NIFEDIPINE (Adalate®...) Hypertrophie gingivale ORL Chez un patient traité depuis environ 5 ans pour une HTA, hypertrophie d'abord asymptomatique puis le traitement étant poursuivi évoluait vers une atteinte très sévère avec gêne majeure pour la parole et la mastication avec visage "défiguré". Aspect lobulé de l'hypertrophie avec des atteintes des 2 maxillaires, saignements, fièvre. Nécessité d'une antibiothérapie et de traitements chirurgicaux. Gen Dent 60 : 302-5 2012 Drug-related gingival hypertrophy : a case report. Alandia-Roman CC
OFLOXACINE (Oflozet®) Dermatose à dépôts linéaires d'IgA Dermatologie Première publication de cette complication avec cette fluoroquinolone. Rapportée chez un homme de 56 ans qui a développé phlyctènes et érosions au niveau des paumes des mains, des plantes des pieds et des organes génitaux signe de Nikolski positif. A l'histologie d'une bulle sous épidermique mettant en évidence de nombreux neutrophiles avec des dépôts linéaires au niveau de la jonction dermo-épidermique d'IgA. Disparition des lésions dans les 2 mois suivant l'arrêt du traitement. J Am Acad Dermatol 68 (suppl 1), abst 114 2013 Cefloxacin-induced linear IgA dermatosis mimicking toxic epidermal necrolysis. Ortiz K et coll.
OLANZAPINE (®) Dermatite de contact Dermatologie Chez un pharmacien réalisant des préparations à base d'olanzapine (dans une pièce mal ventilée précise-t-on). Lésions cutanées faisant suite à ces expositions et persistant environ 3 j. Patch-tests positifs. Disparition totale après changement dans les activités. Dermatitis 23 : 300-1 2012 Occupational airborne allergic contact dermatitis to olanzapine. Rodriguez Barata AR et coll.
PHENYTOINE (Di-Hydan®) Hypertrophie gingivale ORL Chez un homme de 30 ans (avec mauvaise hygiène bucco-dentaire) traité depuis l'âge de 11 ans, gonflement des gencives avec saignements. Recommander une bonne hygiène buccale surtout quand on prend un médicament connu pour donner une hypertrophie gingivale (qui peut-être observée chez 20% des patients traités par Phénytoïne). BMJ Case Rep : on-line 23 apr 2013 2013 Phenytoin-induced gingival enlargement. Mohan RP et coll.
POLIDOCANOL (Aetoxiscrol®) Ischémie des membres inférieurs Chez une femme de 59 ans dans le cas du traitement de varices qui a eu une injection par inadvertance dans l'artère tibiale postérieure. Douleurs brutales à type de brûlures avec impossibilité de mouvoir les orteils. Traitement par prostaglandine intra-artérielles mais évolution malgré la prise en charge vers la nécrose et la nécessité du recours à l'amputation. Phlebology 28 : 64-73 2013 Intra-arterial injection a rare but serious complication of sclerotherapy. Hafner et coll.

POVIDONE IODÉE (Bétadine®...) Thyrotoxicose Endocrinologie Chez une femme de 51 ans consultant pour palpitations intermittentes depuis 6 mois, avec sensation de fatigue d'aggravation progressive, amaigrissement, sensation de chaleur. Notion d'une paraplégie à la suite d'un accident de la route à 21 ans avec incontinence urinaire ayant justifié une prise en charge chirurgicale avec nécessité d'auto-sondages vésicaux plusieurs fois par jour. Mise en évidence d'une hyperthyroïdie rapportée après enquête à l'utilisation de grandes quantités de Bétadine depuis de très nombreuses années. New Engl J Med 365 : 2123-7 2011 Clinical problem solving. A hidden solution. Pramyothin P et coll.
PRISTINAMYCINE (Pyostacine®) Pustulose exanthématique aiguë généralisée Dermatologie PEAG rapportée chez une femme de 56 ans, traitée pour un abcès cutané. Erythème dans les 24 heures du début du traitement avec pustules sur peau purpurique. Généralisation rapide de l'éruption avec fièvre, hyper éosinophilie. Evolution favorable à l'arrêt. BMJ Case Rep n° 008594 2013 Acute generalized acute pustulosis due to pristnamycin. Catho G et coll.
PYRAZINAMIDE (Pirilène®) Thrombopénie Hématologie Chez une adolescente de 14 ans traitée pour tuberculose pulmonaire. Après 1 mois de traitement épistaxis et ecchymoses amenant à mettre en évidence une thrombopénie (20 000/mm3). Dans les 48 heures de l'arrêt ré-ascension des plaquettes à 330 000 (modification du traitement justifié par ailleurs par la résistance du BK). Ped Int 55 : e20-2 2013 Peritoneal tuberculosis due to multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. Esposito S et coll.
RIFAMPICINE (Rifadine®...) Thrombopénie Hématologie Après 5 jours de traitement (pour tuberculose) épistaxis et gingivorragies, puis fièvre, troubles de l'appétit, douleur thoracique. Mise alors en évidence d'un purpura. Thrombopénie à 10 000/mm3. Amélioration en 4 jours avec arrêt du traitement antituberculeux qui sera ensuite repris sans Rifampicine. BMJ Case Rep : on line 2012 Do not miss rifampicin induced thrombocytopenic purpura. Agraval A et coll.
RITUXIMAB (Mabthéra®) Pneumopathie interstitielle Pneumologie D'évolution fatale chez une femme de 71 ans traitée pour lymphome depuis 3 mois, lorsqu'elle présente fièvre, toux et dyspnée. Pas d'amélioration sous traitement antibiotique et antifongique, opacités diffuses bilatérales en verre dépoli. J Clin Pharm Ther 38 : 349-53 2013 Fatal interstitial lung disease induced by rituximab containing chemotherapy treatment with TNF alpha antagonist and cytokine profiling. Wu Y et coll.
VALSARTAN (Tareg®, Nisis®) Angio-oedème ORL Avec gonflement de la langue, de la muqueuse buccale et épiglottite chez un patient de 81 ans recevant cet ARA 2 depuis 3 ans. Après arrêt du traitement et corticothérapie transitoire disparition de la symptomatologie. Les ARA 2, comme les IEC, mais a priori beaucoup plus rarement sont pourvoyeurs d'angio-oedème (bradykinine dépendant). Am J Otolaryngol 32 : 624-6 2011 Angiotensin II receptor blocker-induced angioedema in the oral floor and epiglottis. Shino M et coll.



VigipharmAmiens



SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	2
A) Les derniers messages de l'ANSM et de l'HAS sur les nouveaux anticoagulants oraux (NACO)	2
B) Risque d'iris flasque peropératoire chez les patients traités par rispéridone et devant bénéficier d'une chirurgie de la cataracte	3
C) Rapport bénéfice-risque défavorable pour la carbipramine (Prazinil®) neuroleptique de 1 ^{ère} génération	3
D) Modifications du RCP de l'agomélatine (Valdoxan®)	3
E) Restriction des indications des médicaments pris par voie orale contenant de la dihydroergotamine, dihydroergocristine, dihydroergocriptine-caféine et nicergoline	4
F) Restriction des indications du piribédil (Trivastal®), formes orales	5
G) Communiqué de l'ANSM sur le risque d'OAP en cas d'utilisation de nicardipine (Loxen® et génériques) comme tocolytique	5
H) Réduire les prescriptions de bêta-stimulants d'action brève, voie orale ou rectale en obstétrique (contractions utérines prématurées et/ou excessives)	5
I) Fentanyl transmuqueux : mise en garde sur les effets indésirables et les risques de surdosage	6
J) Risque tératogène pour un nouveau médicament du carcinome baso-cellulaire le vismodegib (Erivedge®)	7
K) Réduire la posologie d'ondansétron i.v. (Zophren®) et génériques de 16 à 8 mg chez les patients de plus de 75 ans (allongement du QT et risque de torsade de pointes)	7
L) Bromocriptine (Parlodel®, Bromocriptin Zentiva®) dans l'inhibition de la lactation	7
2- DES EFFETS INDÉSIRABLES CARDIOVASCULAIRES POUR LE MISOPROSTOL (Gymiso®, Cytotec®)	7
3- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	8

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

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

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

**Rendez-vous le Jeudi 7 Novembre 2013 pour la
11^{ème} Journée de Pharmacovigilance**

Résumé du programme :
Erreurs médicamenteuses, Contraception, Grossesse et médicaments, Cas cliniques



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) Les derniers MESSAGES DE L'ANSM et de l'HAS SUR LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (NACO)

Le 1^{er} août, un point d'information de l'ANSM faisait état de la fiche de bon usage des NACO (dabigatran Pradaxa®, rivaroxaban Xarelto® et apixaban Eliquis®) dans la prévention des AVC et embolies systémiques chez les patients atteints de FA non valvulaire.

Ces médicaments ont aussi une AMM dans le traitement prophylactique en chirurgie orthopédique du genou et de la hanche et/ou curatif des événements thromboemboliques et pour Xarelto® dans le traitement des TVP et la prévention de leurs récides.

Ces 3 médicaments ont en commun **l'absence de nécessité (et de possibilité) de suivi biologique de routine**, les tests d'hémostase classiques ne reflétant pas le niveau d'anticoagulation. Par ailleurs, **il n'existe pas d'antidote** pour ces médicaments en cas de surdosage (contrairement aux AVK).

Dans sa fiche de bon usage, l'HAS indique que **les AVK restent le traitement de référence dans la prévention des accidents thrombo-emboliques en cas de FA** et que **les NACO ne doivent, à l'heure actuelle, n'être considérés que comme des alternatives** (INR difficile à maintenir dans la zone thérapeutique (2-3) malgré une observance correcte et en cas de contre-indication ou mauvaise tolérance des AVK ou en cas de refus des contraintes liées à la surveillance de l'INR).

Ces nouveaux médicaments exposent, comme les AVK, au risque hémorragique parfois graves (et pour le dabigatran à celui de la majoration du risque d'infarctus du myocarde).

Les facteurs de risque de surdosage et d'accident hémorragique sont notamment :

- sujet âgé (> 75 ans)
- insuffisance rénale chronique
- faible poids corporel (< 50 kg)
- certaines comorbidités associées à un risque hémorragique élevé
- certaines interactions médicamenteuses.

Le dabigatran est contre-indiqué si la clairance de la créatininémie (ClCR) est < 30 ml/min, le rivaroxaban non recommandé si la ClCR est < 15 ml/min, « à utiliser avec prudence », si ClCR entre 15 et 29, si ClCR < 20 ml/min l'apixaban est à utiliser à la posologie la plus faible (5 mg/j).

Il doit être tenu compte du **risque d'interactions** (cf RCP) que l'on peut rappeler [hormis les traitements concomitants par HNF, HBPM, AVK (sauf dans le cas de relais)].

Pour le dabigatran

- **à l'origine de contre-indication** : kétoconazole par voie générale, itraconazole, ciclosporine, tacrolimus, dronédarone
- **autres (à prendre en compte)** : inducteurs de Pgp : rifampicine, millepertuis, carbamazépine, phénytoïne, inhibiteurs de protéases du VIH, digoxine, pantoprazole, ranitidine, ISRS et ISRNA

Pour le rivaroxaban

- **à prendre en compte** : kétoconazole AINS/antiagrégants plaquettaires, rifampicine, oméprazole, atorvastatine.

Pour l'apixaban

- **à prendre en compte** : kétoconazole, itraconazole, voriconazole et inhibiteurs de protéase du VIH, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis.

Dans un courrier de septembre 2013, l'ANSM rappelle les **contre-indications communes aux 3 NACO disponibles** :

- saignement évolutif cliniquement significatif

- lésion ou maladie considérées comme à risque significatif de saignement majeur (ulcère gastro-intestinal en cours ou récent, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices oesophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales).
- traitement concomitant avec tout autre agent anticoagulant.

De plus, **il faut bien avoir en tête que les doses à utiliser peuvent varier d'une indication à une autre.**

Le rapport bénéfice/risque doit être pris en compte pour chaque patient en fonction des pathologies associées, de la nécessité d'interventions et de toute situation à risque de saignement y compris prise d'AINS, d'anti-plaquettaires...

Pour chacun des NACO, existent des **recommandations sur les règles d'arrêt** du traitement **avant une chirurgie programmée.**

Un autre point majeur est celui de la PRISE EN COMPTE DE LA FONCTION RÉNALE et de ses risques de variation en fonction de situations pouvant être à l'origine de sa dégradation.

B) Risque d'iris flasque peropératoire chez les patients traités par rispéridone et devant bénéficier d'une chirurgie de la cataracte

Alerte transmise aux ophtalmologistes suite à la mise en évidence de ce risque comme avec d'autres médicaments ayant une activité $\alpha 1$ -antagoniste (effet indésirable décrit avec les α -bloquants indiqués dans l'hypertrophie bénigne de la prostate type doxazosine et avec la prazosine (Minipress®, Alpress®).

Le syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) se caractérise par une triade de signes peropératoires qui peuvent présenter des degrés divers de gravité : un stroma irien flasque, un myosis peropératoire progressif et un prolapsus potentiel de l'iris vers les incisions de phaco-émulsification.

Comme ce syndrome est associé à un risque accru de complications peropératoires, il convient d'interroger les patients lors de la consultation pré-opératoire afin de se renseigner sur un traitement en cours ou antérieur à base de rispéridone afin que des mesures appropriées puissent être prises.

C) Rapport bénéfice-risque défavorable pour la carbipramine (Prazinil®), neuroleptique de 1^{ère} génération

Il s'agit d'un neuroleptique mis sur le marché en France en 1977 indiqué dans les psychoses schizophréniques à symptomatologie déficitaire ainsi que dans l'inhibition au cours des états anxieux. Les données de pharmacovigilance qui se sont accumulées en particulier en France font état d'effets indésirables neurologiques, endocriniens et cardiovasculaires ainsi qu'un risque suicidaire. Ce médicament peu prescrit a selon la commission bénéfice-risque (ancienne commission nationale de pharmacovigilance), un rapport bénéfice-risque défavorable, son efficacité dans les indications revendiquées n'étant pas démontré et de nombreuses alternatives étant disponibles.

D) Modifications du RCP de l'agomélatine (Valdoxan®)

Elles vont porter en particulier sur la contre-indication en cas d'élévation des transaminases à plus de 3 N du fait du risque hépatotoxique de cet antidépresseur. Par ailleurs, il est indiqué que cet antidépresseur ne devrait pas être prescrit chez les patients âgés de plus de 75 ans (efficacité non démontrée chez ces patients avec risque hépatotoxique plus important que chez les patients plus jeunes).

Enfin, il sera précisé à la rubrique 4.8 Effets indésirables : « la possible survenue de façon exceptionnelle de cas graves d'atteinte hépatique ayant entraîné le décès ou nécessité d'une transplantation chez des patients présentant des facteurs de risque hépatique ».

Des données actualisées de pharmacovigilance peuvent être consultées dans le compte-rendu du Comité Technique de pharmacovigilance mis en ligne sur le site de l'ANSM fin août. L'ensemble des effets indésirables notifiés en France à la pharmacovigilance y sont analysés (de même que les données internationales) y sont détaillées (analyse par le CRPV de Dijon). Il y est par ailleurs noté l'existence de

quelques cas d'effets indésirables cutanés sévères (PEAG, érythème polymorphe et nécrolyse pré-bulleuse) ainsi que d'angio-oedèmes. Il est également fait état de cas d'hyponatrémies sévères.

E) Restriction des indications des médicaments pris par voie orale contenant de la dihydroergotamine, dihydroergocristine, dihydroergocriptine-caféine et nicergoline

Il s'agit des médicaments suivants avec une suspension programmée d'AMM pour les indications suivantes :

Dihydroergotamine (Séglor®, Tamik®, Ikaran®, Dihydroergotamine Amdipharm®) :

- traitement de fond de la migraine,
- traitement de l'hypotension orthostatique,
- Amélioration des symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatience du primo-décubitus).

Dihydroergocristine (Iskédyl®) :

- traitement 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),
- traitement d'appoint des baisses d'acuité visuelle et troubles présumés du champ visuel d'origine vasculaire,
- Rétinopathies aiguës d'origine vasculaire.

Dihydroergocriptine-caféine (Vasobral®) :

- 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),
- Traitement d'appoint du syndrome de Raynaud.

Nicergoline (Sermion®, nicergoline Biogaran®, Nicergoline EG®, Nicergoline Mylan®, Nicergoline Teva®) :

- 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),
- Traitement d'appoint de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2),
- Traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

Une réévaluation du rapport bénéfice-risque a en effet été réalisée à la demande de la France par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Des **effets indésirables sévères à type de fibrose et d'ergotisme** sont enregistrés avec ces médicaments, les réactions à type de fibrose étant de survenue tardive avec un diagnostic souvent difficile à établir et une non réversibilité des lésions. Par contre, les données d'efficacité de ces médicaments dans leurs indications sont très limitées. Il a donc été considéré que **le rapport bénéfice-risque de ces médicaments est défavorable**. Ces médicaments feront l'objet prochainement d'une suspension d'AMM avec rappel de lots. Dans l'immédiat, il est demandé de ne plus prescrire ces médicaments et aux patients de consulter (sans urgence) leur médecin pour envisager si nécessaire un autre traitement.

Lettre ANSM aux professionnels de santé, septembre 2013.

F) Restriction des indications du piribédil (Trivastal®), formes orales

Dans le cadre de la réévaluation du rapport bénéfice/risque du piribédil (Trivastal 20 mg cp enrobé et Trivastal 50 mg cp enrobé à libération prolongée). L'ANSM a considéré que les études relatives aux indications « vasculaires » (déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du patient âgé, artériopathie des membres inférieurs (stade 2) et manifestations ischémiques en ophtalmologie) ne permettent plus de répondre aux critères diagnostiques et d'efficacité actuels. Par contre, les effets indésirables neurologiques (accès de sommeil en particulier) et psychiatriques (en particulier confusion et hallucinations) sont confirmés.

Il est recommandé aux prescripteurs de ne plus instaurer, ni renouveler de traitement par piribédil par voie orale dans des indications autres que le traitement de la maladie de Parkinson en

monothérapie ou en association avec la dopathérapie et d'informer les patients traités par piriédil de cette restriction d'indications.

La rubrique mises en garde et précautions d'emploi du RCP est complétée avec le risque de chute en particulier chez les patients âgés, risque pouvant être lié à une hypotension artérielle, un accès de sommeil ou un syndrome confusionnel.

Point d'information ANSM du 18/09/13.

G) Communiqué de l'ANSM sur le risque d'OAP en cas d'utilisation de nicardipine (Loxen® et génériques) comme tocolytique

Il s'agit d'une utilisation hors AMM largement répandue. Cette mise en garde fait suite à une évaluation du Comité Européen de Pharmacovigilance (PRAC) à la suite de signaux provenant de plusieurs pays européens. La nicardipine sous forme injectable a pour indication l'hypertension artérielle accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à très court terme, mais elle est également employée hors AMM comme agent tocolytique.

En France, une évaluation des effets indésirables associés à l'administration i.v. de nicardipine a été menée comme dans les autres pays européens (évaluation réalisée pour la France par le CRPV d'Amiens) et présentée aux dernières Journée Françaises de Pharmacovigilance. Sur les 217 déclarations d'effets indésirables de la nicardipine i.v. qui ont pu être analysés : 84 réactions locales au site d'injection, 27 effets pouvant être reliés à une vasodilatation périphérique excessive (en particulier hypotension, céphalées, œdèmes des membres inférieurs) et 23 OAP, tous ces OAP ayant été rapportés chez des femmes enceintes dans le cadre de menaces d'accouchements prématurés. Dans 7 cas, il s'agissait de grossesses multiples. De nombreux cas comportaient une association à des bêta-mimétiques.

Au terme de sa réévaluation, le PRAC a recommandé que les rubriques « grossesse » et « effets indésirables » du résumé des caractéristiques du produit (RCP) soient mises à jour pour mentionner le risque de la survenue d'œdèmes aigus en cas d'utilisation comme agent tocolytique et en particulier en cas de grossesse multiple ou d'utilisation concomitante de bêta-2 mimétiques.

H) Réduire les prescriptions de bêta-stimulants d'action brève administrés par voie orale ou rectale en obstétrique (contractions utérines prématurées et/ou excessives)

Cette recommandation émane de l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

Sont concernées plusieurs molécules : fénotérol, hexoprénaline, isoxuprine, ritodrine, salbutamol, terbutaline dont plusieurs n'ont pas d'indication en France comme tocolytiques.

Par contre, l'Agence recommande de maintenir les indications obstétricales de court terme de ces molécules administrées par voie i.v.

Ces propositions font suite à une réévaluation du fait des risques d'effets cardiovasculaires (tachycardie, troubles du rythme en particulier en cas de traitement dépassant 48 h). Ceux-ci ont été mis en balance par rapport aux bénéfices. Le comité de pharmacovigilance européen (PRAC) a jugé les risques significatifs alors que les données concernant le bénéfice thérapeutique manquent. De plus, les formes i.v. permettent de supprimer les contractions utérines à court terme (période jusqu'à 48 h, administrations réservées entre 22^{ème} et 37^{ème} semaine) sous la supervision d'un spécialiste et avec une surveillance continue de la mère et de l'enfant à naître.

Ces propositions seront examinées et une position finale sera prise au niveau européen avant de faire l'objet de décisions au niveau des différents états.

I) Fentanyl transmuqueux : mise en garde sur les effets indésirables et les risques de surdosage

Le fentanyl est un antalgique opioïde de palier III classé sur la liste des stupéfiants. Par voie transmuqueuse à action rapide, il est indiqué dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des adultes recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Il existe six spécialités de fentanyl transmuqueux destinées à une action antalgique rapide en France : Abstral® (comprimé sublingual), Actiq® (comprimé avec applicateur sublingual), Effentora® (comprimé gingival), Instanyl® (solution pour pulvérisation), Pecfent® et Breakyl® (solution pour pulvérisation nasale), celui-ci étant le dernier à avoir été commercialisé, en avril.

Les effets indésirables rapportés au cours de la période d'août 2011 à décembre 2012 sont déjà connus et mentionnés dans les RCP, l'analyse de ces données montre que **les effets indésirables les plus fréquemment rapportés** (plus fréquents que ceux observés classiquement avec les opioïdes) sont liés à la voie d'administration :

- en cas d'administration par voie buccale :
 - douleurs et irritations de la muqueuse buccale,
 - ulcère et détérioration de l'état dentaire (caries, perte de dents partielle voire totale). Les données les plus récentes suggèrent des effets dentaires particulièrement graves pour la spécialité ACTIQ®.
- en cas d'administration par voie nasale :
 - sensation de gêne nasale,
 - rhinorrhée,
 - épistaxis,
 - perforation de la cloison nasale.

Les effets indésirables généraux et classiquement rapportés sont :

- des effets cardiorespiratoires : dépression respiratoire, dépression circulatoire, hypotension, voire état de choc,
- des troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation,
- des troubles neurologiques : somnolence, étourdissements, perte de connaissance, convulsions.

Les données de suivi de pharmacovigilance et d'addictovigilance mettent également en évidence une augmentation importante et préoccupante du mésusage du fentanyl transmuqueux :

- utilisation hors AMM, c'est-à-dire pour des douleurs non cancéreuses (en rhumatologie, dans les douleurs liées aux soins, les douleurs neuropathiques),
- utilisation chez des patients ayant un traitement de fond opioïde insuffisant ou inexistant,
- prescription de doses excessives.

Des cas d'abus et de pharmacodépendance ont été rapportés, en particulier chez des patients n'ayant pas d'indication cancérologique et souvent naïfs de tout autre traitement opiacé et souvent à des doses supérieures à celles qui sont recommandées.

Dans ce contexte, l'ANSM souligne l'importance de **ne pas négliger le risque d'effets indésirables**, notamment locaux, et de **respecter les modalités d'utilisation précisées dans l'AMM** des spécialités de fentanyl transmuqueux.

Fentanyl transmuqueux : Rappel de ses effets indésirables et de la nécessité de bien respecter ses indications – Point d'information (ANSM, 25 septembre 2013).

J) Risque tératogène pour un nouveau médicament du carcinome baso-cellulaire le vismodegib (Erivedge®)

Ce nouveau médicament commercialisé le 11/10/13 s'avère être embryotoxique et/ou tératogène (données obtenues chez l'animal). Des mesures sont prises du fait de ce risque (tests de grossesse chez les femmes en âge de procréer, contraception efficace pendant toute la durée du traitement et dans les 24 mois suivant la dernière administration).

Lettre aux professionnels de santé oncologues, dermatologues, chirurgiens et pharmaciens effectuée le 08/10/13.

K) Réduire la posologie d'ondansétron i.v. (Zophren®) et génériques de 16 à 8 mg chez les patients de plus de 75 ans (allongement du QT et risque de torsade de pointes)

Des recommandations avaient été émises en 2012 relatives au risque d'allongement dose dépendant de l'intervalle QT corrigé (QTc) chez les patients recevant de l'ondansétron par voie i.v.

(intraveineuse) **en prévention et en traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie.**

De nouvelles données conduisent à **réduire, dans cette indication, la dose i.v. unique maximale d'ondansétron à 8 mg chez les patients âgés de 75 ans et plus** (perfusion d'au moins 15 minutes).

En raison des risques d'allongement dose-dépendant de l'intervalle QTc :

- l'ondansétron n'est pas recommandé chez les patients présentant un syndrome de QT long congénital,
- l'ondansétron doit être administré avec prudence chez les patients ayant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT :
 - hypokaliémie et hypomagnésémie = à corriger avant administration,
 - insuffisance cardiaque congestive,
 - bradyarythmies,
 - utilisation d'autres médicaments pouvant prolonger l'intervalle QT (incluant certains agents cytologiques) ou pouvant entraîner des anomalies électrolytiques,
 - utilisation de médicaments bradycardisants.

L) Bromocriptine (Parlodel®, Bromocriptine Zentiva®) dans l'inhibition de la lactation

La bromocriptine est indiquée dans l'inhibition de la lactation pour raison médicale dans le post-partum immédiat ou tardif. A la suite de la réévaluation de la bromocriptine dans cette indication au niveau national, l'ANSM a souhaité porter cette question au niveau européen en raison des effets indésirables rares mais parfois graves au niveau cardiovasculaire, neurovasculaire ou psychiatrique et dans une indication où il s'agit de mettre un terme à un mécanisme physiologique (en 2011, 228 effets indésirables enregistrés dont 92 cardiovasculaires et 66 neuropsychiatriques avec 2 décès : 1 infarctus et 1 AVC). Ces cas étaient le plus souvent associés soit à un facteur de risque vasculaire ou psychiatrique, soit à un mésusage (dosage inadapté, traitement trop long, arrêt tardif du traitement en cas de signes vasculaires ou neurologiques, association à un neuroleptique ou à un sympathomimétique, augmentation progressive de la posologie non respectée).

Nous ne manquerons pas de vous tenir informés des suites qui seront données.

2- DES EFFETS INDÉSIRABLES CARDIOVASCULAIRES POUR LE MISOPROSTOL (Gymiso®, Cytotec®)

Le CRPV de Tours a analysé les événements indésirables survenus depuis le début de la commercialisation de ces médicaments (1987 pour Cytotec® et 2004 pour Gymiso®) jusqu'à la fin 2012 (rapport présenté en mai, mis en ligne fin août 2013).

Ont été retenus 12 cas d'effets indésirables en France et 51 cas internationaux. Parmi les 12 cas français recensés, figurent deux infarctus du myocarde, dont un dans l'indication IVG, sept d'angor ou de douleurs angineuses, un de douleur thoracique sans précision et deux cas d'accident ischémique transitoire dont un dans une indication d'IVG.

Parmi les 51 cas internationaux figurent 20 infarctus, dont 4 lors d'une IVG, 12 cas d'angor instable ou non et 14 d'accident vasculaire cérébral (AVC), dont trois lors d'une IVG.

A la suite de cette enquête, il a été proposé que soit précisée, dans la rubrique « mises en gardes spéciales et précautions d'emploi », la survenue d'accidents cardiovasculaires « graves potentiellement mortels [...] avec des prostaglandines, y compris avec le misoprostol, en particulier lors de l'utilisation d'une posologie élevée par voie vaginale. Les facteurs de risques cardiovasculaires [...] seront pris en compte ».

Ce point s'appuie sur le fait que cinq cas d'infarctus et un cas d'angor ont été rapportés chez des femmes ayant reçu du misoprostol pour une IVG dont quatre au cours d'une utilisation à forte dose, 800 µg par voie vaginale contre 400 µg per os comme recommandé dans le RCP.

Il a également été proposé de faire figurer dans la rubrique « effets indésirables » l'existence de « cas de spasme coronarien ayant entraîné un infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux ».

3- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ALENDRONIQUE (Acide) (Fosamax®) Perforation oesophagienne Hépatogastro-entérologie Rapportée chez une femme de 84 ans après une seule administration de ce biphosphonate (36 heures plus tôt). Survenue brutale d'une douleur de l'hypochondre droit irradiant vers le cou et le côté droit. Bilan initial peu évocateur. Le lendemain, mise en évidence d'un épanchement pleural. Diagnostic finalement porté par endoscopie. Traitement par stent posé lors de l'endoscopie. Rôle d'un contact direct avec la muqueuse vraisemblable. BMJ Case Rep janvier on-line 2010 A new complication with a single dose of alendronate. Munigoti S et coll.
AMOXICILLINE (®) Néphropathie interstitielle aiguë Néphrologie Cas rapporté chez un homme de 62 ans ayant reçu pendant une semaine de l'amoxicilline pour un syndrome grippal. Apparition d'une hématurie macroscopique faisant interrompre un traitement par antivitaminés K. Hospitalisation ensuite pour insuffisance rénale aiguë avec protéinurie, hématurie, cylindrurie. Diagnostic confirmé par biopsie rénale. Evolution favorable à l'arrêt (sous corticothérapie). Clin Nephrol 80 : 156-60 2013 Acute interstitial nephritis after amoxycillin with hematuria and blood cell casts and hematuria-induced acute tubular injury. Ferrari B et coll.
CYCLOSPORINE (Néoral®, Sandimmun®) Interaction Nouvelle publication d'une interaction entre colchicine et ciclosporine. Chez une femme de 57 ans transplantée rénale après un traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine et mycophénolate. Après 5 jours de traitement par colchicine pour goutte, douleurs épigastriques, nausées, vomissements puis douleurs des pieds et des mains. Elévation des CPK. Dosage de colchicine à 66,3 ng/ml. Evolution favorable à l'arrêt avec quelques paresthésies pendant plusieurs semaines. Conséquence de l'inhibition des P-gP par la ciclosporine. Kidney Res Clin Practice 32 : 74-7 2013 Colchicine-induced myoneuropathy in a cyclosporin-treated renal transplant recipient. Huh K et coll.
CLOZAPINE (Leponex®) Obésité Prise de poids importante (BMI 33,5) chez une femme de 60 ans traitée pour Schizophrénie, avec augmentation de l'hémoglobine glyquée à 10 %. Evolution favorable sous metformine et liraglutide (Victoza®). Am J Psychiatry 170 : 681-2 2013 Sustained weight loss after treatment with a glucagon-like peptide 1 agonist in an obese patient with Schizophrenia and type 2 diabetes. Ishoy PC et coll.
FEBUXOSTAT (Adénuric®) Accidents thrombo-emboliques Vasculaire Analyse rétrospective de 19 cas (7-91 ans) comprenant 9 infarctus du myocarde, 7 embolies pulmonaires, 3 thromboses veineuses profondes et plusieurs types d'atteintes coronariennes (hors infarctus du myocarde). Signal devant justifier des études épidémiologiques de façon à mieux évaluer ce risque. Sem Arth Rheum 42 : 562-6 2013 Cardiovascular thromboembolic events associated with febuxostat. Gandhi PK et coll.
GEMCITABINE (Gemzar®) Hépatite aiguë Patient traité pour un lymphome évolué chez qui est observé une détérioration rapide de la fonction hépatique avec encéphalopathie qui ne pourrait être liée à sa pathologie. Amélioration rapide après l'arrêt du traitement par gemcitabine qui avait été commencé 5 mois plus tôt. BMJ Case Rep PMC 3047552 2010 Acute liver failure secondary to gemcitabine. Stellmann A et coll.
HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquenil®) Hyperpigmentation Dermatologie Cas décrit chez une femme de 48 ans traitée au long cours pour une maladie lupique (depuis 18 ans). Installation progressive de macules pigmentées en particulier au niveau de la face et du thorax. A la biopsie macrophages remplis de pigments (à base de fer et de mélanine). J Clin Rheum 19 : 292 2013 Hydroxychloroquine-induced hyperpigmentation. Tracy CL et coll.
IMIPENEME-CILASTINE (Tiénam®) Convulsions Neurologie Après administration d'une dose excessive d'imipénème chez une personne de 83 ans ayant par ailleurs une insuffisance rénale chronique. Crises convulsives au 7ème jour du traitement. Rôle associé possible d'une hyponatrémie. J Pharm Clin 31 : 120-3 2012 Analyse des facteurs ayant conduit à une crise convulsive iatrogène : un exemple de coopération clinicien-pharmacien hospitalier. Niely H et coll.
LEVETIRACETAM (Keppra®) Pancréatite aiguë Hépatogastro-entérologie Chez un adolescent de 17 ans autiste. Survenue brutale 11 jours après la mise en route d'un traitement par Keppra® pour convulsions (qui se sont répétées malgré le traitement) d'une élévation des taux d'amylase et de lipase. Pancréatite confirmée au scanner. Pancreas 42 : 177-8 2013 Levetiracetam-associated acute pancreatitis in an adolescent with autism. Almeida DM et coll.
LEVONORGESTREL (Mirena®) Hypertension artérielle Chez une femme de 46 ans ayant reçu une contraception orale à base de lévonorgestrel-éthinyloestradiol depuis une dizaine d'années sans problème. Mise en évidence d'une hypertension artérielle dans le mois qui a suivi la mise en place d'un dispositif intrautérin à base de lévonorgestrel. Neth Med J 70 : 431 2012 Hypertension and use of an intrauterine levonorgestrel-releasing device. Vos AG et coll.
LINEZOLIDE (Zyvoxid®) Syndrome sérotoninergique Chez un homme de 30 ans dans le cadre d'une infection nosocomiale depuis 1 semaine (en association avec pipéracilline – tazobactam) lorsque se sont installés fièvre, tremblements, mouvements anormaux au niveau de la face (avec dystonie), tachycardie, troubles de vigilance puis détresse respiratoire. Mise sous ventilation mécanique et traitement de la dystonie. Réapparition des troubles au bout de 3 jours avec hyperreflexie, mydriase. Le syndrome sérotoninergique est alors évoqué et le linézolide arrêté. Evolution alors rapidement favorable. A rapporter aux effets IMAO du linézolide. Complication possible hors du contexte des interactions médicamenteuses (en particulier ISRS).

BMJ Cas Rep n° 008199 2013 Linezolid-induced serotonin syndrome. Gupta V et coll.
LIRAGLUTIDE (Victoza®) Pancréatite aiguë Hépatogastro-entérologie Patiente de 63 ans hospitalisée en urgence pour douleurs épigastriques intenses. Reçoit cet antidiabétique depuis 11 mois, notion d'une augmentation posologique 1 mois avant l'épisode douloureux. Diagnostic confirmé biologiquement et par scanner. Amélioration rapide des taux de lipase et d'amylase après arrêt de l'ensemble des antidiabétiques y compris metformine et gliclazide puis aggravation des symptômes cliniques (douleurs épigastriques, syndrome inflammatoire). Mise en évidence d'un pseudokyste qui sera drainé. Therapie 67:539-43 2012 Late and severe acute necrotizing pancreatitis in a patient with liraglutide. Bourezane H et coll.
MYCOPHENOLATE MOFETIL (Cellcept®) Colite microscopique Hépatogastro-entérologie Série de 7 cas de patients ayant reçu ce traitement immuno-suppresseur dans le cadre d'une transplantation d'organe. Diarrhée aqueuse, mise en évidence d'une colite microscopique. J Clin Pathol 66 : 8-11 2013 Pointers and pitfalls of mycophenolate-associated colitis. Lee S et coll.
NICORANDIL (Adancor®, Ikorel®) Ulcération iléale Hépatogastro-entérologie Siège particulier d'ulcérations muqueuses avec cet anti-angineux (surtout rapportées au niveau buccal et anal). Cas rapporté chez un patient de 68 ans qui a présenté des douleurs abdominales avec rectorragies sévères, avec mise en évidence d'une ulcération de l'iléon terminal. Mise en cause initialement d'AINS que prenait le patient. Persistance (et aggravation) des symptômes et de l'aspect endoscopique malgré l'arrêt de ces médicaments. Sur le plan histologique, aspect d'ischémie de la muqueuse. Disparition complète des rectorragies à l'arrêt du nicorandil avec cicatrisation des lésions lors d'un contrôle endoscopique à 3 mois. BMJ Case Rep on-line 2010 Nicorandil-induced terminal ileal ulceration a probable link. Swinscoe et coll.
OLSALAZINE (Dipentum®) Thrombopénie Hématologie Chez une femme de 63 ans traitée depuis 3 mois. Thrombopénie sévère d'aggravation progressive (jusqu'à 17000/mm ³ et se corrigeant rapidement à l'arrêt (comme avec les autres 5-aminosalicylés). Complication souvent mal reconnue. Int J Clin Pharm 35 : 529-31 2013 Thrombocytopenia associated with 5 amino salicylate prodrug olsalazine. Is the devil still there ? Rao Y et coll.
OMEPRAZOLE (®) Lupus cutané Dermatologie Trois observations, l'une avec l'oméprazole une autre avec l'ésoméprazole, la dernière avec le pantoprazole. Survenue dans des délais variant entre 1 et 15 mois de traitement par l'IPP. Eruption cutanée avec anticorps antinucléaires. Rôle vraisemblable dans un cas d'un lupus systémique déjà présent. Dermatology 226 : 119-22 2013 Subacute cutaneous lupus erythematosus induced and exacerbated by proton pump inhibitors. Almebavadh M et coll.
OMEPRAZOLE (Zoltum®, Mopral®) Interaction Responsable d'un allongement de l'intervalle QT sous escitalopram (Séroplex®) chez le patient âgé. Résultats d'une étude menée chez des patients d'âge moyen 85,9 ans qui ont reçu 10 mg/j d'escitalopram avec ou sans association à l'oméprazole (20 mg/j). Sous oméprazole, l'intervalle QT est augmenté de 34 ms (+ 30,2 du QT corrigé). Cette augmentation correspond au QT obtenu non pas avec 10 mais avec 30 mg d'escitalopram. Cette interaction doit être prise en compte. Br J Clin Pharmacol, 7 août 2013 Clinical relevance of the S-citalopram-omeprazole interaction in geriatric patients. Bibian C et coll.
PAROXETINE (Deroxat®) Syndrome de sevrage néonatal Neonatologie Après exposition in utero (prise par la mère de 20 mg/j les 6 derniers mois de la grossesse) avec détresse respiratoire précédée de tachypnée, tremblements, hyperréflexie, hypertonie musculaire. Prise en charge en soins intensifs. Disparition de toute symptomatologie dans les 5 jours. BMJ Case Rep bcr 12.2009.2528 2010 Paroxetine and neonatal withdrawal syndrome. Pogliani L et coll.

QUETIAPINE (Xeroquel®) Hépatite fulminante Hépatogastro-entérologie Rapportée chez une patiente de 59 ans, avec des antécédents de maladie de Parkinson, recevant ce traitement pour la prise en charge d'hallucinations. Après 3 semaines de traitement, symptomatologie fonctionnelle à type de douleurs abdominales, perte d'appétit, nausées, vomissements, symptômes d'aggravation progressive avec, dans un second temps, apparition d'un ictère et mise en évidence d'anomalies du bilan hépatique. A l'arrêt du traitement, développement en quelques 24 heures d'une encéphalopathie correspondant à une hépatite fulminante. Evolution favorable après prise en charge en soins intensifs. J Med Case Rep 6 n° 418 2012 Fulminant hepatitis in association with quetiapine. A case report. Al Mutairi F et coll.
SULFASALAZINE (Salazopyrine®) Myocardite à cellules géantes Cardiovasculaire Apparue dans les suites d'un syndrome de Stevens Johnson chez une femme de 25 ans traitée pour un rhumatisme chronique de type spondylarthrite. La myocardite était responsable d'une douleur thoracique avec des signes d'insuffisance cardiaque, d'aggravation rapide, nécessitant intubation et soins intensifs. Can J Cardiol 29 : 113. 2013 Giant cell myocarditis in a patient with a spondylarthropathy after a drug hypersensitivity reaction. Mitoff PR et coll.
TERBINAFINE (Lamisil®) PEAG Dermatologie Pustulose érythémateuse aiguë généralisée chez un homme de 27 ans traité pour onychomycose, apparition au bout de 14 jours d'une éruption érythémateuse inflammatoire sur les parties latérales du tronc puis s'étendant à l'ensemble de la surface cutanée, avec fièvre. Pustules millimétriques avec plaques coalescentes oedémateuses. Confirmation du diagnostic par la biopsie. Mise sous corticothérapie et évolution favorable. Cut Ocul Toxicol 32 : 325-6 2013 Acute generalized exanthematous pustulosis associated with terbinafine. Turan H et coll.
VANCOMYCINE (Vancocin®) Thrombopénie Hématologie Rapportée chez un patient de 49 ans ayant reçu de la vancomycine 3 mois plus tôt. Au 3ème jour d'une nouvelle administration de vancomycine, baisse des plaquettes. Aggravation progressive de la thrombopénie à 15 000/mm³ au 5ème jour. Remontée assez rapide des plaquettes après l'arrêt du traitement. Deux mois plus tard, nouvelle administration de vancomycine et nouvelle chute des plaquettes. Pharmacotherapy 32 : e321-5 2012 Vancomycin-induced thrombocytopenia without isolation of a drug-dependent antibody. Ruggero MA et coll.



NOVEMBRE 2013

VigipharmAmiens



SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	2
A) La nicardipine i.v. ne doit être utilisée que dans le traitement de certaines HTA sévères difficiles à contrôler	2
B) Rappel pour les patients des règles à connaître avant de démarrer le traitement d'une acné sévère par isotrétinoïne orale (message ANSM du 26/10/2013)	2
C) Risque d'hypermagnésémie avec l'administration de NUMETAH® G 16 % E chez le nouveau-né à terme et les enfants de moins de 2 ans	2
D) Levure de riz rouge : 25 signalements d'effets indésirables à l'ANSES	3
2- DE NOUVEAUX RÉSULTATS DÉCEVANTS POUR LES OMÉGA-3	3
3- SURDOSAGE EN COLCHICINE : DE L'IMPORTANCE DES SIGNES ANNONCIATEURS	4
4- TAMOXIFENE : ATTENTION PAS D'ASSOCIATION AVEC LA FLUOXÉTINE ET LA PAROXÉTINE	5
5- LA VACCINATION CONTRE LE PAPILLOMAVIRUS N'APPARAÎT PAS ÊTRE UNE CAUSE DE FATIGUE CHRONIQUE	6
6- LES ANTIDÉPRESSEURS NE SÉRAIENT PAS À L'ORIGINE DE DÉMINÉRALISATIONS OSSEUSES	6
7- CONFIRMATION D'UN SUR-RISQUE D'INFARCTUS DU MYOCARDE SOUS DABIGATRAN (PRADAXA®)	6
8- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	6

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

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

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



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



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

A) La nicardipine i.v ne doit être utilisée que dans le traitement de certaines HTA sévères difficiles à contrôler

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a conclu que ces médicaments ne devraient être utilisés que pour traiter des élévations aiguës de la pression artérielle mettant en jeu le pronostic vital (en cas d'HTA maligne ou d'encéphalopathie hypertensive, de dissection aortique avec ou à la place d'un bêta-bloquant, ou de pré-éclampsie sévère quand les autres antihypertenseurs intraveineux ne peuvent être utilisés) ou pour contrôler la pression artérielle après une intervention chirurgicale.

De plus, le médicament ne devrait être administré qu'en perfusion intraveineuse par des spécialistes dans les services de soins intensifs.

Cette décision fait suite à une mise en garde du PRAC en Septembre qui avait confirmé un risque d'œdème aigu pulmonaire lié à l'utilisation, hors AMM comme tocolytique (cf VigipharmAmiens de Septembre-Octobre 2013).

La nicardipine était également utilisée dans certains pays pour induire une hypotension contrôlée durant l'anesthésie, pour contrôler l'hypertension en cours d'intervention ou pour traiter les hypertensions aiguës sévères associées à une décompensation d'œdème pulmonaire. Ces indications sont désormais non recommandées en raison en particulier d'une insuffisance de données.

B) Rappel pour les patients des règles à connaître avant de démarrer le traitement d'une acné sévère par isotrétinoïne orale (message ANSM du 26/10/2013)

Il est rappelé « ce qu'il faut savoir avant de commencer un traitement par isotrétinoïne » (génériques de l'ex RoAccutane® : Contracné®, Procuta®, Curacné®) :

- connaître les risques suivants :
 - o malformations du fœtus si l'isotrétinoïne est prise pendant la grossesse (risque tératogène)
 - o troubles psychologiques, en particulier les troubles dépressifs
- règles visant à prévenir le risque tératogène
 - o contraception efficace même en l'absence d'activité sexuelle
 - o accord de soin et de contraception signé dans le carnet-patient
 - o présenter ce carnet-patient à chaque visite chez le médecin et le pharmacien
 - o test sérologique de grossesse tous les mois pendant le traitement et 5 semaines après l'arrêt du traitement
 - o ne pas donner ce médicament à d'autres personnes même si elles présentent des symptômes identiques
 - o rapporter au pharmacien toutes les capsules restantes à la fin du traitement
- connaître le risque de dépression et autres troubles psychologiques qui peuvent se traduire par :
 - o tristesse, anxiété, changement d'humeur, crises de larmes, irritabilité, perte de plaisir ou d'intérêt dans des activités sociales ou sportives, excès ou perte de sommeil, changement de poids et d'appétit, baisse de la performance scolaire ou au travail, troubles de concentration
 - o dans de très rares cas, des idées ou des conduites suicidaires.
 - o Bien que le lien entre la prise d'isotrétinoïne et la survenue de ces troubles ne soit pas établi, une attention particulière doit être portée sur la survenue de troubles de l'humeur.

C) Risque d'hypermagnésémie avec l'administration de NUMETAH® G 16 %E chez le nouveau-né à terme et les enfants de moins de 2 ans

NUMETAH® G16 %E est indiqué pour la nutrition parentérale chez les nouveau-nés et les enfants de moins de 2 ans lorsque l'alimentation orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée.

Ce risque concerne en particulier les enfants présentant une altération de la fonction rénale et les nouveau-nés dont la mère a reçu une supplémentation en magnésium avant l'accouchement.

Suite à la mise en évidence de ce risque, une réévaluation du rapport bénéfice-risque a été menée. Ce rapport reste favorable mais une mise à jour des RCP de NUMETAH® est nécessaire pour intégrer le risque d'hypermagnésémie lors de l'administration de ces médicaments chez les nouveau-nés et enfants de moins de 2 ans.

Le laboratoire a également annoncé la mise en place prochaine d'une étude observationnelle pour suivre les taux sanguins de magnésium de nouveau-nés à terme et d'enfants de moins de 2 ans recevant ce traitement en pratique clinique courante.

Dans ce contexte, il est recommandé aux professionnels de santé :

- de contrôler les taux de magnésium sériques, en même temps que les taux des autres électrolytes, avant l'administration du produit et régulièrement ensuite. NUMETAH® G16%E apporte environ 0,3 mmol/kg/j de magnésium lorsqu'il est administré à la dose maximale journalière recommandée de 96 ml/kg/j (apport légèrement supérieur à celui préconisé).

- d'être attentifs aux signes d'hypermagnésémie tels que faiblesse généralisée, défaillance respiratoire, hypotension et arythmies (en particulier si elles ne sont pas expliquées par l'état clinique de l'enfant). L'hypermagnésémie peut également être à l'origine de symptômes non spécifiques tels que des nausées, des vomissements.

D) Levure de riz rouge : 25 signalements d'effets indésirables à l'ANSES

L'ANSES (agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) rapporte avoir reçu 25 signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation « de levure de riz rouge ». La levure de riz rouge est présente dans de nombreux compléments alimentaires revendiquant le « maintien d'une cholestérolémie à un niveau normal ».

Ces compléments alimentaires sont utilisés en supplément, en remplacement ou comme alternative à un traitement hypocholestérolémiant.

La levure de riz rouge contient plusieurs molécules, les monacolines dont l'une, la monacoline K, présente comme les statines, un effet d'inhibition d'une enzyme intervenant dans la voie de synthèse du cholestérol (HMG-CoA réductase). Celle-ci est ainsi commercialisée en tant que médicament sous la dénomination commune internationale de « lovastatine » dans différents pays comme les Etats-Unis, le Canada, l'Allemagne, l'Espagne, le Portugal, l'Autriche et la Grèce.

Depuis 2009, date de mise en place du dispositif de nutrivigilance, l'ANSES a reçu 25 signalements bien documentés d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de ces compléments alimentaires essentiellement des atteintes musculaires (myalgies violentes) et 3 atteintes hépatiques associées ou non à une atteinte musculaire. Ce risque apparaît en particulier en cas d'association à une statine médicament.

Ce point avait fait l'objet d'une communication de l'ANSM en février 2013 et avait été évoqué dans un numéro précédent de VigipharmAmiens (Février-Mars 2013).

2- DE NOUVEAUX RÉSULTATS DÉCEVANTS POUR LES OMÉGA-3

En prévention cardiovasculaire (CV), le bénéfice supposé des omégas 3 a été remis en question par la plupart des essais randomisés bien conduits tel que résumé dans le VigipharmAmiens d'Août-Septembre 2012. Notamment, l'étude Française SUFOLOM-3 chez des sujets en prévention secondaire d'un infarctus du myocarde (IDM), n'avait pas montré d'intérêt à une supplémentation en omégas 3 à longue chaîne.

Une nouvelle étude contrôlée, randomisée, en double aveugle confirme ces résultats dans un autre contexte clinique. Ce sont, cette fois-ci, des sujets à haut risque CV, mais sans avoir présenté d'infarctus du myocarde, qui ont été inclus par des médecins généralistes, en Italie. Les patients devaient avoir un antécédent de maladie CV avérée (à l'exception d'un IDM) et/ou présenter au moins quatre des facteurs de risque suivants :

- obésité,
- âge > 65 ans,
- sexe masculin,
- hypercholestérolémie,
- tabagisme
- HTA
- atteinte coronaire précoce familiale.

Pour les patients diabétiques, un seul facteur de risque supplémentaire était requis.

Entre 2004 et 2007, 12 513 patients ont été randomisés pour prendre quotidiennement une gélule contenant 1 gr d'oméga 3 (EPA et DHA) ou une gélule d'huile d'olive (utilisée comme placebo). L'incidence du critère de jugement principal initialement défini (décès, IDM non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal) ayant été trop faible à la fin de la première année, les auteurs ont décidé de l'élargir (décès d'origine CV ou hospitalisation pour une pathologie CV) afin que la puissance de l'analyse soit suffisante pour mettre en évidence, s'il existe, un effet bénéfique des omégas 3.

Après un suivi médian de 5 ans, la fréquence de survenue du critère principal de jugement (11,8 % dans le groupe oméga-3, 11,7 % chez les témoins) n'a pas été différente entre les deux groupes. De même, les oméga-3 n'ont eu d'effet sur aucun des critères de jugement secondaires prédéfinis. Les analyses de sous-groupes, notamment chez les diabétiques, chez les patients les plus âgés (> 65 ans) et chez ceux qui étaient en prévention secondaire à l'entrée dans l'étude, sont également négatives. En revanche, un effet en faveur des oméga-3 est observé dans le sous-groupe des femmes (Hazard Ratio : 0,82 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,67-0,99).

Parmi les paramètres biologiques étudiés, seul le taux de triglycérides a diminué significativement dans le groupe sous oméga-3 par rapport au groupe placebo, la progression des médicaments cardiovasculaires étant comparable dans les deux groupes.

Ces données vont à l'encontre des études GISSI et GISSI-HF. Dans ces deux essais, il est possible que les oméga-3 aient été efficaces par leur action antiarythmique, les sujets étant à haut risque de troubles du rythme ventriculaire, ce qui n'est pas le cas dans l'étude actuelle.

En pratique, il n'y a définitivement aucun argument pour recommander une supplémentation en oméga-3 chez les sujets à haut risque CV (rôle des autres mesures de prévention qui empêcheraient de voir un effet des oméga-3 ? dont les statines ?). Il reste à explorer l'hypothèse d'un possible effet bénéfique chez les femmes dans les suites immédiates d'un infarctus. En revanche, ces données ne modifient en rien la recommandation de consommer des oméga-3 sous forme de poisson gras plusieurs fois par semaine, compte tenu de la relation épidémiologique inverse bien démontrée quant à elle entre la consommation de poisson et le risque CV.

Roncaglioni MC et coll. Risk and Prevention Study Collaborative Group : n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. N Engl J Med 2013 ; 368 : 1800-8. doi : 10.1056/NEJMoa1205409.

3- SURDOSAGE EN COLCHICINE : DE L'IMPORTANCE DES SIGNES ANNONCIATEURS

La colchicine est un médicament qui préoccupe la pharmacovigilance depuis de nombreuses années en raison de son potentiel toxique important. En effet, de nombreux cas de décès ont été notifiés (dont 2 cas récents au CRPV d'Amiens) chez des patients ayant, soit des facteurs de risque (âge élevé, insuffisance rénale), soit des médicaments co-prescrits inhibiteur du cytochrome CYP3A4 ou de la P-gP (pristinamycine et macrolides hors spiramycine) ou encore lors d'automédication ou d'intoxication volontaire par le patient.

La colchicine est un médicament rapidement toxique avec une accumulation intra-cellulaire conduisant au surdosage. Elle est non dialysable et a une demi-vie de 20 à 40 heures. C'est un produit ancien dont l'intérêt n'a pas de raison d'être remis en cause mais il fait l'objet de mésusages ou d'erreurs médicamenteuses (durée de traitement prolongée, interactions à risque, posologie mal adaptée, mauvaise compréhension du schéma posologique...) exposant le patient, du fait de sa marge thérapeutique étroite, à des accidents plus fréquents.

La conséquence initiale d'un surdosage en colchicine est la diarrhée qui est souvent considérée comme bénigne par le patient. Ainsi, certaines intoxications sont prises en charge trop tardivement et mettent en jeu le pronostic vital de celui-ci (pancytopenie puis défaillance multiviscérale laquelle a une mortalité de l'ordre de 80 %). De plus, dans le RCP et la notice les diarrhées sont signalées mais parmi un listing d'autres effets indésirables ce qui ne les fait pas ressortir spécifiquement.

Point sur les situations à risque où la colchicine peut s'accumuler :

- patients âgés
- Insuffisant rénaux (CI si IR sévère : Clcréat<30ml/min)
- Insuffisance hépatique (CI si IH sévère)
- Interactions médicamenteuses contre-indiquées : macrolides (sauf spiramycine), pristinamycine
- Interactions médicamenteuses déconseillées :
 - inhibiteurs du CYP3A4 et P-gP (antifongiques azolés, inhibiteurs des protéases (ritonavir, télaprévir...), vérapamil...
 - inhibition de son élimination : ciclosporine

Nouveau schéma posologique depuis 2012 :

Traitement précoce (12 premières heures de l'accès aigu)= colchicine + efficace = posologies + faibles

	Posologie normale	Age > 75 ans Ou facteurs de risque	1^{er} signes de surdosage = diarrhées (3), nausées, vomissements
Accès de goutte	J1 = 1 à 3mg/j MAX (1) J2-J3 = 2mg/j MAX (1) J4 = 1mg/j MAX (1)	J1 = 2mg/j MAX (1)	Diminution posologie ou Arrêt
Prophylaxie des accès de goutte/autre accès aigus microcristallins/ maladie de Behçet	1mg/j	0,5mg/j recommandé (2)	0,5mg/j recommandé (2)

(1) posologie répartie sur la journée

(2) seul Colchimax 1mg est sécable

(3) les anti-diarrhéiques avec la colchicine ne doivent pas être automatiques

Il convient de savoir reconnaître une diarrhée cliniquement significative comme un signe de possible de surdosage et déconseiller l'utilisation d'antidiarrhéique surtout en cas de prise de Colchimax® où sont associés à la colchicine, opium et tiémonium destinés à limiter le risque de diarrhée. La diarrhée est un signe annonciateur de surdosage et il serait dommage de se priver de ce signe annonciateur de troubles beaucoup plus sévères.

4- TAMOXIFENE : ATTENTION PAS D'ASSOCIATION AVEC LA FLUOXETINE ET LA PAROXÉTINE

C'est une association qui est déconseillée depuis 2008 dans le Thésaurus des interactions médicamenteuses publiées par l'ANSM (<http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses>). A noter que les RCP de ces différentes spécialités ne sont pas à jour concernant cette interaction ! Ceci pose évidemment un problème dans la mesure où la prescription d'un antidépresseur et notamment de fluoxétine (Prozac® et génériques) et de paroxétine (Déroxat® et génériques) est fréquente dans le contexte du traitement d'un carcinome mammaire.

Le problème vient du fait que le tamoxifène est un pro-médicament. Pour qu'il soit efficace, il doit se transformer en son métabolite actif, l'endoxifène, dont la formation dépend du CYP2D6. L'activité du CYP 2D6 peut être diminuée ou absente pour deux raisons, tout d'abord un polymorphisme génétique (homozygotie pour 7 % de la population caucasienne), ensuite son inhibition par certains médicaments. Il en résulte dans les deux cas une baisse des concentrations circulantes d'endoxifène et donc une potentielle inefficacité du traitement (Schroth et al 2009, Goetz et al 2008).

La fluoxétine, et la paroxétine sont des inhibiteurs puissants de ce cytochrome et s'opposent donc à la formation d'endoxifène (Borges et al 2006).

Certaines études cliniques vont dans le sens de la moindre efficacité du tamoxifène lors d'une telle association. L'étude rétrospective de Kelly et al en 2010 sur un suivi de 2,4 ans d'une cohorte de 2430 patientes montre une relation entre la durée de l'association tamoxifène + paroxétine et la survie. Selon que la durée du traitement par paroxétine recouvre 25, 50 ou 75 % de celle du tamoxifène, le risque de mortalité par cancer du sein chez 630 patientes augmente de 24, 54 et 91 % respectivement. Goetz et al en 2007 avaient montré une moindre efficacité du tamoxifène en cas d'association à un médicament fortement inhibiteur du CYP 2D6.

L'ANSM, comme l'INCa (Institut national du Cancer) recommandent de ne plus utiliser de fluoxétine et de paroxétine en cas de traitement par tamoxifène. D'autres médicaments inhibiteurs puissants ou modérés du CYP 2D6 comme notamment la quinidine, le bupropion, la terbinafine ou la duloxétine.

-Schroth et al. Association Between CYP2D6 Polymorphisms and Outcomes Among Women With Early Stage Breast Cancer Treated With Tamoxifen. JAMA 2009; 302(13): 1429-1436

- Goetz et al. Cytochrome P450 2D6 and Homeobox 13/Interleukin-17B Receptor: Combining Inherited and Tumor Gene Markers for Prediction of Tamoxifen Resistance. Clin Cancer Res 2008; 14: 5864

- Borges et al. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: Implication for optimization of breast cancer treatment. Clin Pharmacol Ther 2006; 80: 61-74

- Kelly et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. BMJ 2010; 340: c693

- Goetz et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. Breast Cancer Res Treat 2007; 101(1): 113-121

5- LA VACCINATION CONTRE LE PAPILLOMAVIRUS N'APPARAÎT PAS ÊTRE UNE CAUSE DE FATIGUE CHRONIQUE

C'est ce qui ressort d'un suivi prospectif de pharmacovigilance dans le cadre d'une campagne de vaccination menée de manière large en Grande Bretagne (GB) avec le vaccin anti-HPV Cervarix® qui couvre les 2 principales valences (16 et 18) concernées dans le risque de cancers du col utérin.

Ont été enregistrées systématiquement l'incidence des syndromes dits de fatigue chronique. Celle-ci a été comparée à l'incidence attendue de ces syndromes telle que déterminée à partir de bases de données disponibles en GB ;

Ces résultats vont être mis en avant pour encourager cette vaccination. Pour rappel, le risque pour ce vaccin d'induire des pathologies auto-immunes a fait l'objet d'un suivi renforcé rassurant quant à ses conclusions.

Donegan K et coll. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndrome in girls in the UK. Vaccine 1 sept 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.08.024>

6- LES ANTIDÉPRESSEURS NE SERAIENT PAS A L'ORIGINE DE DÉMINÉRALISATIONS OSSEUSES

C'est la conclusion d'une étude prospective réalisée aux USA concernant les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) et les antidépresseurs tricycliques (ADT) chez des femmes d'âge moyen chez qui une ostéodensitométrie était réalisée tous les ans pendant 10 ans autour de la ménopause. Sur 1972 femmes chez qui l'évaluation a pu être réalisée, 311 avaient mis en route un traitement antidépresseur (AD), les autres femmes n'en ayant jamais pris. En analyse multivariée, pas de différence significative en termes de baisse de densité minérale osseuse entre les 2 groupes de femmes : baisse de 0,63 et 0,40 % (sous ISRS et sous ADT) versus 0,68 % (dans le groupe sans AD) pour le rachis lombaire, baisse de 0,35 et 0,37 % versus 0,47 % au niveau des hanches... Pas de différence en évaluant des sous-groupes en fonction de la sévérité de la dépression.

Diem JJ et coll. Rates of bones loss among women initiating antidepressant medication use in middle. J Clin Endoc Metab 2013, sept.

7- CONFIRMATION D'UN SUR-RISQUE D'INFARCTUS DU MYOCARDE SOUS DABIGATRAN (PRADAXA®)

Une méta-analyse conduite par des américains et des danois portant sur un total de 11 essais (n = 39357) du dabigatran, du ximélagatran (retiré du marché en 2006) et de l'AZD0837 (autre anti-IIa en cours d'évaluation d'Astra Zeneca) conclut à un sur-risque relatif d'IDM de 1,35 par rapport à la warfarine.

Par ailleurs, une seconde méta-analyse, réalisée par la même équipe, et portant sur 8 essais comparant la warfarine à un inhibiteur de la thrombine, à un anti-Xa, à l'aspirine ou au clopidogrel, exclut un effet protecteur de la warfarine.

Le sur-risque pourrait donc être un effet de classe. Il faut noter que la première fois qu'un excès d'infarctus du myocarde avec cette classe a été montré pour la première fois dans l'étude RE-LY (risque relatif de 1,38 par rapport à la warfarine avec la plus forte dose de dabigatran 2 x 150 mg/j). Lorsque l'on retire de la méta-analyse les résultats de cette étude (qui correspond à 62 % des patients de la méta-analyse), le sur-risque reste significatif. Si l'on ne prend que le seul dabigatran, le sur-risque est de + 41 % RR = 1,41 (1,09 – 1,83), p = 0,009. Une limite de ces données pouvant être liée à la définition (et limites) de l'infarctus (et autres formes d'ischémie myocardique, syndrome coronaire aigu, angor instable...) non clairement pré-spécifiée dans les études analysées.

Artang R et coll. Meta-analysis of randomized controlled trials on risk of myocardial infarction from the use of oral direct thrombin inhibitors. Am J Cardiol 2013 ; doi:pii:S0002-9149(13)01709-8.10.1016/j.amjcard.2013.08.027.

8- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

AGOMELATINE (Valdoxan®)

Allongement de l'intervalle QT Cardiovasculaire

Mise en évidence dans la base de données OMS de pharmacovigilance de 8 cas d'allongement du QT. Trois de ces cas sont survenus chez des patients ayant un QT long congénital. Plusieurs cas dans le cadre de surdosage. Certaines associations médicamenteuses à discuter.

WHO Pharm Newsletter n°4 : 12-7 2013 Agomelatine and QT prolonged. Comoglio RH

ALLOPURINOL (Zyloric®) Réactions cutanées sévères Dermatologie Série rétrospective de 20 cas (11 hommes et 9 femmes, 33-96 ans) ayant présenté 10 à 56 jours après mise en route d'un traitement par allopurinol, un syndrome de Stevens-Johnson, un syndrome de Lyell ou un erythème polymorphe. Evolution favorable dans tous les cas après arrêt du traitement avec cependant évolution fatale du fait de complications dans le cadre de l'évolution dans 5 cas. Dans tous les cas sauf dans celui correspondant à un érythème polymorphe, les patients présentaient un allèle HLA-B*58.01 Br J Dermatol 167 : 44-49 2012 Association between HLA-B*58.01 allele and sever.
AMIODARONE (Cordarone®) Interaction Avec AVK (warfarine) chez un enfant de 2 ans traitée pour une prothèse valvulaire posée en raison d'un rétrécissement mitral congénital et chez qui la dose de l'AVK avait été adaptée alors qu'un traitement par amiodarone était déjà en place. L'interaction n'a été reconnue que lorsque le traitement par amiodarone a été arrêté. L'INR a alors chuté à 1,4 révélant une résistance aux AVK (avec mise en évidence des mutations génétiques l'expliquant). J Thromb Haemost 11 : 555-7 2013 Genetic resistance to warfarin therapy masked by amiodarone in a 2-years old girl with mitral valve replacement. Moreau C et coll.
AMLODIPINE (Amlor®) Télangectasies Dermatologie Chez une femme de 54 ans, apparues après un mois de traitement et "photodistribuées" (en particulier au niveau de la face, du haut du thorax, des bras). Evolution favorable après arrêt du traitement. Photodermatol Photoimmuno Photomed 29 : 272-5 2013 Photodistributed telangiectasia induced by calcium blockers : case report and review of the literature. Bakkour W et coll.
BEVACIZUMAB (Avastin®) Perforation intestinale Hépatogastro-entérologie Série de 3 cas (sur le suivi de 143 patients) dans le cadre du traitement de cancers colorectaux dans le cadre de différents protocoles de chimiothérapie. Deux cas avec évolution fatale. Traitement démontré efficace mais pouvant être à l'origine de perforations par différents mécanismes liés à l'action anti-angiogénique, lésions ischémiques par effet sur les vaisseaux, défaut de cicatrisation des plaies... Upd Surg 65 : 121-4 2013 Infusion of bevacizumab increases the risk of intestinal perforation : results on a serie of 143 patients consecutwely treated. Borzomati D et coll.
CLOZAPINE (Leponex®) Troubles obsessionnels compulsifs Neurologie-Psychiatrie Deux cas chez des hommes d'une trentaine d'années traités dans le cadre d'une maladie bipolaire. Avec une évolution clairement dépendante des prises : réapparition rapidement lors de chaque réintroduction justifiée par l'évolution de la pathologie psychiatrique. Am J Psy 170 : 930 2013 Clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in bipolar disorder. Lernke NT et coll.
DASATINIB (Sprycel®) Hypertension artérielle pulmonaire Pneumologie Cas rapporté chez un homme de 57 ans traité pour LCM ayant par ailleurs une BPCO et une HTA. Après 37 mois de traitement, oedèmes et dyspnée d'aggravation progressive. Diagnostic d'HTAP affirmé après cathétérisme droit, HTAP d'abord rapportée à l'hémopathie. Pas d'amélioration malgré traitement de l'HTAP (sildénafil, Revatio et diurétiques) jusqu'à ce que le rôle du dasatinib ne soit évoqué et que ce médicament soit remplacé par l'erlotinib (Tarceva®). Evolution alors rapidement favorable. Eur Resp J 42 : 869-70 2013 Dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension unresponsive in PDE inhibition. Groeneveldt JA et coll.
DULOXETINE (Cymbalta®) Syndrome de sevrage néonatal Neurologie Après exposition in utéro (90 mg/j) pendant toute la grossesse. Naissance à terme. Après 36 h, troubles neurologiques et troubles de déglutition, hypersudation, tachypnée, hyperréflexie, tremblements. Clin Ped 52 : 976-7 2013 Duloxetine withdrawal syndrome in a newborn. Abdy NA et coll.
HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquenil®) Toxicité rétinienne néonatale Ophtalmologie Analyse des publications évaluant l'existence d'une toxicité oculaire chez 249 nouveau-nés exposés in utero à ce médicament (lupus chez la mère). Pas d'atteinte ophtalmologique clinique. Au maximum 4 cas sur les 56 nouveau-nés exposés qui ont bénéficié d'une exploration électrophysiologique avaient des signes d'altération rétinienne mais sans conséquence clinique, risque a priori nettement moindre qu'avec la chloroquine. Thérapie 68 : 43-7 2013 Toxicité rétinienne de l'hydroxychloroquine chez le nouveau-né exposé in utéro. Tarfaoui N et coll.
METHOTREXATE (Ledertrexate®) Pneumopathie Pneumologie Deux cas rapportés dans le cadre de traitements d'une polyarthrite rhumatoïde. Le premier patient avait été traité par 15 mg/semaine depuis 51 semaines lorsqu'est apparue une dyspnée d'effort d'aggravation rapide avec fièvre (malgré antibiothérapie). Tachypnée, toux, crépitations diffus, hypoxémie. Aspect réticulé à la radio pulmonaire. Aspect caractéristique en verre dépoli au scanner. 45 % de macrophages et 2 % de mastocytes au lavage broncho-alvéolaire. Evolution favorable à l'arrêt et sous corticothérapie. Le 2ème cas est celui d'une femme traitée depuis 7 ans (15 mg puis 10 mg/semaine). Opacités diffuses à la radio de thorax. Bilans clinique et paraclinique et évolution similaires. Taux également très élevé de macrophages au LBAL (32 %). Clin Pulm Med 20 : 221-7 2013 Alveolar foemy macrophages and mast cells in bronchoalveolar lavage of methotrexate-induced pneumonitis 2 cases reports and review of the literature. D'Elia T et coll.
NITROFURANTOINE (Furadoïne®) Pneumopathie interstitielle Pneumologie Cas chez une femme de 56 ans recevant cet antibiotique à visée prophylactique pour infections urinaires récidivantes depuis environ 1 an et présentant polypnée, hypoxémie, crépitations bilatéraux. Aspects caractéristiques à la radio et au scanner thoracique. Evolution favorable à l'arrêt. QJM Int J Med 106 : 271-2 2013 Lung toxicity and nitrofurantoin the tip of the iceberg ? Weir M et coll.

RITUXIMAB (Mabthera®) Maladie sérique Chez une femme de 50 ans traitée pour syndrome de Sjögren. Après 1 semaine de traitement, fièvre, rash prurigineux au niveau du torse, douleurs articulaires diffuses. Avait déjà reçu ce traitement 5 ans plus tôt pour un lupus. Etaient associés hypotension, tachycardie, gonflement et chaleur des articulations des poignets et des mains. Diagnostic posé en fonction des anomalies biologiques. Evolution favorable dans les 48 h de l'arrêt + traitement corticoïde. J Clin Rheumatol 19 : 380 2013 Rituximab-induced serum sickness in overlapping syndrome between Sjögren syndrome and systemic lupus erythematosus. Ungprasert P
VILDAGLIPTINE (Galvus®) Angio-oedème Allergie Dès le lendemain de l'instauration du traitement avec en particulier oedème des lèvres. Arrêt du traitement et remplacement par un autre inhibiteur de dipeptidyl peptidase-4 (dpp-4) l'alogliptine sans réapparition de phénomènes d'angio-oedème, pourtant réputé effet de classe. Diab Med 30 e 149-50 2013 Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and angioedema : a class effect ? Saisho Y et coll.



DÉCEMBRE 2013

VigipharmAmiens



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

SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	2
A) Dépister systématiquement le virus de l'hépatite B avant de commencer un traitement par Mabthéra® (rituximab)	2
B) Nouvelles modalités d'utilisation des spécialités à base de fer pour injection I.V.	
C) Comment éviter les fausses routes chez le nouveau-né et chez le nourrisson par Uvestérol vitaminé ADEC et Uvestérol D	2
D) Il ne faut plus prescrire la diacéréine (ART®, Zondar® et de nombreux génériques	2
E) Quelques informations transmises par l'ANSM concernant la sécurité d'emploi de médicaments utilisés en oncologie et onco-hématologie (pour plus d'information consulter le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr)	3
F) Prasugrel (Efient®) et risque de saignement grave en cas d'administration avant coronarographie chez des patients en angor instable/infarctus du myocarde sans sous-décalage ST	3
G) Risque d'hémophilie acquise et clopidogrel	
H) Des restrictions d'utilisation pour l'hydroéthyl amidon (HEA)	3
I) Fingolimod (Gilenya®) : des cas de syndrome hémophagocytaire (SHP)	4
J) Erreurs d'administration des médicaments en solution buvable (surtout en pédiatrie) : attention aux unités telles qu'elles apparaissent au niveau du dispositif doseur mais aussi problèmes de lisibilité de celui-ci	4
K) Bêta-2 mimétiques d'action courte : confirmation de la restriction d'utilisation de ces médicaments en obstétrique	5
L) Réactions cutanées sévères associées à la capécitabine (Xeloda®)	5
M) Restriction des indications du Praxilène® et de ses génériques (naftidrofuryl) au traitement symptomatique de la claudication intermittente (AOMI stade 2)	5
2- MERCI POUR VOTRE LARGE PARTICIPATION A LA 11^{ème} JOURNÉE RÉGIONALE DE PHARMACOVIGILANCE	6
3- ANTIDÉPRESSEURS ET RISQUE DE DIABÈTE ?	6
4- DE LA DIFFICULTÉ DE PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDÉSIRABLES CUTANÉS DES INHIBITEURS DU RÉCEPTEUR DE L'EGF	7
5- TROP DE SEL DANS DES MÉDICAMENTS EFFERVESCENTS, SOLUBLES OU DISPERSIBLES CONDUIT A UNE MAJORATION DU RISQUE D'HTA ET DE COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES	9
6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	10

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

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

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



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



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

A) Dépister systématiquement le virus de l'hépatite B avant de commencer un traitement par Mabthéra® (rituximab)

Des réactivations du virus de l'hépatite B (VHB) ont été rapportées à la suite de l'utilisation de Mabthéra® dans ses différentes indications à la fois en oncologie et dans la polyarthrite rhumatoïde. Dans quelques uns de ces cas, des hépatites fulminantes, dont certaines fatales, ont été rapportées.

Une analyse récente des premières données d'une étude dans la LLC chez des patients en rechute ou réfractaires a montré que la prise de Mabthéra® peut être associée à une réactivation du VHB chez les patients présentant une sérologie positive pour l'antigène de surface du VHB (AgHBs positif) ainsi que chez les patients présentant une sérologie négative pour cet antigène mais positive pour l'anticorps anti-nucléocapside du VHB (AgHBs négatif/Ac anti-HBc positif), en particulier lorsqu'il a été administré en association avec des corticoïdes ou une chimiothérapie.

Par conséquent, **le dépistage du VHB est maintenant recommandé avant toute mise en route d'un traitement par Mabthéra® chez tous les patients** (et pas seulement chez les patients à risque d'une infection au VHB), **quelle que soit l'indication**. Tout patient présentant une sérologie positive pour le VHB doit être adressé à un médecin spécialisé en hépatologie avant l'instauration du traitement par Mabthéra® et devra être surveillé et pris en charge pendant le traitement afin de prévenir une réactivation du VHB.

B) Nouvelles modalités d'utilisation des spécialités à base de fer pour injection I.V.

A partir de fin Janvier 2014, la prescription, la dispensation et l'administration des spécialités à base de fer pour injection IV (intraveineuse) seront réservées aux établissements de santé, publics ou privés, en raison du risque de réactions graves d'hypersensibilité.

Cette mesure de sécurité, fait suite à la réévaluation de leur rapport bénéfice/risque du fait qu'elles sont susceptibles d'entraîner de graves réactions d'hypersensibilité pouvant être fatales, y compris lors de l'utilisation pendant la grossesse.

Les bénéfices thérapeutiques de ces spécialités restent néanmoins supérieurs aux risques mais il apparaît nécessaire de renforcer les conditions de leur utilisation. Les recommandations suivantes visent à réduire les risques :

- les spécialités à base de fer IV ne doivent pas être utilisées en cas d'hypersensibilité connue à la substance active, au produit lui-même ou à l'un des excipients, et en cas d'hypersensibilité grave connue à tout autre fer administré par voie parentérale

- le risque de réactions d'hypersensibilité est accru chez les patients ayant des allergies connues (y compris médicamenteuses), chez les patients atteints de troubles immunitaires ou inflammatoires (lupus, polyarthrite rhumatoïde) ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'asthme, d'eczéma ou de tout autre type d'allergie (terrain atopique). Chez ces patients, les fers IV ne doivent être utilisés que lorsque le bénéfice thérapeutique est clairement jugé supérieur au risque potentiel.

Par ailleurs l'effet protecteur d'une dose test, n'est pas clairement démontré. Cette dose peut être faussement rassurante (réactions allergiques peuvent se produire même après une dose test négative). Aussi, les doses tests ne sont plus recommandées.

L'administration des sels de fer ne peut se faire qu'en présence d'un personnel formé à la prise en charge de manifestations d'hypersensibilité dans l'environnement permettant d'assurer une réanimation. Les patients doivent être informés de ce risque et des symptômes devant être signalés immédiatement. La surveillance étroite doit durer au minimum 30 minutes après l'administration.

C) Comment éviter les fausses routes chez le nouveau-né et chez le nourrisson par Uvéstérol vitaminé ADEC et Uvéstérol D

A la suite de nouveaux cas de fausse route responsables de malaise avec l'administration de ces produits chez les nourrissons de moins de 1 mois et surtout chez les nouveau-nés prématurés, les modalités d'administration visant à limiter ce risque sont rappelées. Pour ce faire, des fiches-conseil

(<http://www.ansm-sante.fr/S-informer/Actualite/UVESTEROL-D-1500de-fausse-route-lors-de-l-administration-Point-d-information>) devront être remises aux parents par le médecin lors de la prescription ou par le pharmacien lors de la délivrance de ces médicaments.

D) Il ne faut plus prescrire la diacéréine (ART®, Zondar® et de nombreux génériques)

Le PRAC (Comité de Pharmacovigilance européen) a examiné à la demande de la France le rapport bénéfice-risque de ces médicaments indiqués depuis 1992 dans le « traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles de l'arthrose du genou et de la hanche ». Ce rapport a été jugé défavorable en raison du risque de diarrhées liées à l'induction par ce médicament de colites microscopiques (des cas ont été signalés au CRPV d'Amiens-Picardie), d'atteintes hépatiques, rares mais parfois graves et d'une efficacité non démontrée cliniquement.

Sans attendre la fin du processus réglementaire au niveau européen, l'ANSM a recommandé aux professionnels de santé « de prendre en compte dès maintenant les résultats de cette évaluation dans leur pratique quotidienne, de ne plus initier de traitement par diacéréine et d'envisager quand cela est nécessaire un relais par une thérapeutique alternative chez les patients actuellement sous traitement ».

A noter que ce médicament est commercialisé dans d'autres pays européens : Autriche, République Tchèque, Espagne, Grèce, Italie et Portugal.

E) Quelques informations transmises par l'ANSM concernant la sécurité d'emploi de médicaments utilisés en oncologie et onco-hématologie (pour plus d'information consulter le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr)

- **ponatinib (Iclusig®)** médicament de la LMC et de la LAL Ph+ (indications dans des formes particulières de ces leucémies) : risque d'accidents de thrombose artérielle → le médicament ne doit pas être prescrit en cas d'antécédent d'infarctus ou d'AVC (sauf si bénéfice attendu supérieur au risque) + suivi cardiovasculaire des patients en particulier si HTA.

- **vismodégib (Erivedge®)** sur le marché depuis octobre 2013 pour le traitement du carcinome baso-cellulaire soit métastatique symptomatique, soit localement avancé si chirurgie ou radiothérapie non appropriées. Risque tératogène imposant des mesures efficaces de prévention de la grossesse si traitement de femmes en âge de procréer (mesure à étendre aux hommes car passage du médicament dans le sperme).

- **pomalidomide (Imnovid®)** qui sera commercialisé le 11/12/2013 dans le traitement du myélome multiple (avec dexaméthasone) en rechute et réfractaire. Analogue du thalidomide d'où risque tératogène +++. Mêmes type de recommandations que pour le médicament précédent.

- **témozolomide (Témodal® et génériques)** indiqué dans le ganglioblastome multiforme de l'adulte et dans le gliome malin à partir de 3 ans, chez l'adolescent et l'adulte : cas d'atteinte hépatique sévère dont des insuffisances hépatocellulaires d'évolution fatale → suivi nécessaire du bilan hépatique avant traitement et après chaque cycle de traitement.

F) Prasugrel (Efient®) et risque de saignement grave en cas d'administration avant coronarographie chez des patients en angor instable/infarctus du myocarde sans sous-décalage ST.

Ce risque ressort clairement d'une étude (ACCOAST) et concerne des patients qui dans un second temps vont pouvoir bénéficier d'une intervention coronaire percutanée à l'occasion de laquelle une nouvelle dose de prasugrel va être administrée. Il est recommandé que la seule dose de charge de Prasugrel administrée soit celle qui précède l'intervention coronaire percutanée (ANSM, déc. 2013).

G) Risque d'hémophilie acquise et clopidogrel

Chez 12 patients (données de pharmacovigilance et littérature) a été mise en évidence une hémophilie acquise (11 fois A, 1 fois B) chez des patients de 65 à 81 ans.

Le délai d'apparition (quand il était renseigné) variait de **quelques jours à 4 mois après le début du traitement** par clopidogrel.

Le pronostic vital a été engagé chez 2 patients mais aucun cas n'a été d'évolution fatale.

L'évolution était favorable après l'arrêt du traitement par clopidogrel et la mise en place d'un traitement correctif chez 5 des 8 patients pour lesquels les informations sur l'évolution étaient disponibles.

L'hémophilie acquise doit être **rapidement diagnostiquée** afin de réduire la durée pour éviter ainsi tout saignement majeur.

En cas de confirmation de la prolongation isolée du temps de céphaline activée (TCA), avec ou sans saignement, le diagnostic d'hémophilie acquise doit être envisagé.

Les patients ayant un diagnostic confirmé d'hémophilie acquise doivent être pris en charge par un spécialiste.

Le traitement par clopidogrel doit être arrêté et les procédures invasives évitées.

En raison du faible nombre de cas répertoriés (12 cas sur 153 millions de patients traités dans le monde), ce risque ne remet pas en cause le rapport bénéfice/risque du clopidogrel.

Il sera mentionné dans le RCP.

Pour mémoire

Plusieurs spécialités à base de clopidogrel (seul ou associé à l'acide acétylsalicylique) sont disponibles sur le marché français (princeps et génériques).

Le clopidogrel est indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques :

- En cas d'infarctus du myocarde, AVC ischémique ou AOMI ;
- En cas de syndrome coronaire aigu en association à l'aspirine :
 - Infarctus du myocarde sans onde Q et angor instable ;
 - Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST (chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique).

H) Des restrictions d'utilisation pour l'hydroxyéthyl amidon (HEA)

Après avoir recommandé le retrait d'AMM des solutions de perfusion comprenant de l'HEA (spécialités en France : Voluven[®], Hyperhes[®], Isovot[®], Restorvol[®], Plasmohes[®]) appartenant à la classe des colloïdes, le PRAC (Comité de Pharmacovigilance Européen) en raison de la mise en évidence d'une augmentation du risque d'insuffisance rénale nécessitant une dialyse chez ceux dans un état critique avec sepsis traités par HEA.

Finalement, il a ensuite été précisé que ces solutions « peuvent continuer à être utilisées chez les patients pour traiter l'hypovolémie causée par de fortes pertes sanguines, à partir du moment où des mesures appropriées sont prises pour réduire les risques potentiels et que des études supplémentaires sont réalisées ».

Une lettre aux professionnels de santé a été adressée par l'ANSM le 12 novembre avec des recommandations allant dans ce sens

- Utilisation possible à la dose efficace la plus faible possible pendant la durée la plus courte possible en cas d'hypovolémie par pertes sanguines aiguës si l'effet des cristalloïdes est insuffisant
- Utilisation discutée au cas par cas en chirurgie et traumatologie
- Contre-indication en cas de sepsis, d'insuffisance rénale, d'hémorragie intracrânienne, en unité de soins intensifs, en cas d'œdème pulmonaire, de coagulopathie sévère, d'insuffisance hépatocellulaire chez les brûlés...

Une surveillance étroite de la fonction rénale est impérative dans les cas où ce type de perfusion est utilisé.

I) Fingolimod (Gilenya[®]) : des cas de syndrome hémophagocytaire (SHP)

A propos du signalement de deux cas d'évolution fatale, il est rappelé que ce diagnostic doit être posé de façon aussi précoce que possible afin d'améliorer son pronostic par l'initiation rapide du traitement de ce syndrome et/ou de la pathologie sous-jacente, par exemple, une infection virale.

Les signes et symptômes souvent associés au SHP sont les suivants :

- Fièvre, asthénie, hépato-splénomégalie et adénopathies qui peuvent être associées à des manifestations plus sévères telles qu'une insuffisance hépatique ou une détresse respiratoire.
- cytopénie progressive, élévation significative de la ferritinémie, hypertriglycémie, hypofibrinémie, troubles de la coagulation, cytolyse hépatique et hyponatrémie.

Une pathologie extrêmement rare mais pouvant survenir avec ce traitement de fond qui a des effets immunosuppresseurs sélectifs qui peuvent favoriser le risque d'infection.

J) Erreurs d'administration des médicaments en solution buvable (surtout en pédiatrie) : attention aux unités telles qu'elles apparaissent au niveau du dispositif mais aussi problèmes de lisibilité de celui-ci

De nombreux médicaments sont présentés sous forme de solution ou suspension buvables et conditionnés en flacons multidoses.

Une analyse rétrospective des erreurs médicamenteuses notifiées entre mai 2005 et février 2013 a identifié 109 rapports d'erreurs avérées et 26 rapports de risque d'erreurs médicamenteuses ont été notifiés. Les médicaments concernés étaient pédiatriques dans une très large majorité (94 %).

Deux causes principales ont été identifiées par le groupe de travail de l'agence : une erreur humaine dans plus de 70 % des cas et un problème lié au dispositif médical dans près de 30 % des cas en particulier soit une absence de concordance entre la prescription médicale et les unités du dispositif médical, soit un défaut de lisibilité ou de maniabilité des dispositifs.

L'ANSM souligne le rôle des professionnels de santé : « ils doivent notamment s'assurer de la bonne compréhension de la posologie et du mode d'administration des médicaments par le patient ou ses proches » et ils doivent « s'assurer que le médicament qu'ils prescrivent ou délivrent est le plus adapté et privilégier, lorsqu'il existe, le conditionnement adapté à la population ciblée ».

Une affiche « Ne mélangez pas les pipettes ! Un dispositif d'administration = un médicament ».

K) Bêta-2 mimétiques d'action courte : confirmation de la restriction d'utilisation de ces médicaments en obstétrique

Suite à la réévaluation au niveau européen des bêta-2 mimétiques dont les conclusions ont été résumées dans VigipharmAmiens de septembre-octobre 2013, l'AMM des formes orales et rectales de ces médicaments (Salbumol cp 2 mg et suppos 1 mg) est retirée (à compter du 2/12/13). L'AMM des bêta-2 mimétiques injectables est modifiée comme cela avait été prévu.

- durée d'utilisation limitée à 48 h en milieu hospitalier sous surveillance médicale,
- restriction de l'indication à la prise en charge des menaces d'accouchement prématuré non compliquées entre 22 et 37 semaines de gestation chez les patientes sans contre-indication médicale ou obstétricale,
- contre-indication pour les âges gestationnels inférieurs à 22 semaines et en cas de facteurs de risque cardiovasculaires.

L) Réactions cutanées sévères associées à la capécitabine (Xeloda®)

A côté des effets cutanés évoqués plus loin dans ce VigipharmAmiens comme avec d'autres traitements ciblés anti-récepteurs de l'EGF et du syndrome main-pied (érythrodysesthésie palmo-plantaire), une lettre est adressée aux professionnels de santé concernant des réactions cutanées sévères associées à la capécitabine (Xeloda®). Il s'agit de syndrome de Stevens-Johnson et de syndromes de Lyell (nécrose épidermique toxique) pouvant être d'évolution fatale. Tout symptôme évocateur de tels effets indésirables doit aboutir à l'arrêt immédiat du traitement.

M) Restriction des indications du Praxilène® et de ses génériques (naftidrofuryl) au traitement symptomatique de la claudication intermittente (AOMI stade 2)

Il s'agit de la seule indication où le traitement peut être considéré avoir un rapport bénéfice-risque favorable. Retrait des indications dans le déficit cognitif et neuro-sensoriel du patient âgé et dans le

syndrome de Raynaud. Il n'y a pas de bénéfice démontré dans ces indications alors qu'il existe avec le médicament un risque d'atteinte hépatique cytolytique ainsi que d'ulcérations de la muqueuse buccale.

2- MERCI POUR VOTRE LARGE PARTICIPATION A LA 11ème JOURNÉE RÉGIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

L'assistance à cette journée a battu des records et la première analyse de vos commentaires montre bien que vous avez apprécié son contenu.

Pour mémoire, cette année, la gynéco-obstétrique était plus particulièrement à l'honneur :

- d'une part à propos de la contraception hormonale (ou non), thématique d'actualité concernant la mise en évidence d'un excès de risque avec les contraceptifs estro-progestatifs de 3ème et 4ème génération (et la problématique Diane®) et thématique qui a fait l'objet d'une action de DPC,

- d'autre part avec les risques associés à la prise médicamenteuse au cours de la grossesse (A.P Jonville-Bera), risques qu'il faut connaître sur lequel il faut savoir s'informer. Les moyens ont été rappelés : lecture du RCP (Vidal®), demandes de renseignements aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance ou au CRAT, savoir relativiser (pas d'arrêt intempestifs de traitements ne posant pas de problème par rapport à la grossesse et qui peuvent être sources de décompensation de pathologies chroniques ou d'interruptions de grossesse non justifiées). Un point plus particulier a été fait en ce qui concerne les médicaments psychotropes, (carbamazépine) (T. Vial).

- une embolie pulmonaire chez une femme de 38 ans avec une contraception par Triella®, mais obèse, tabagique... et qui se révélera porteuse d'une mutation hétérozygote du fact V Leiden. (J Moragny).

- un exemple d'erreur médicamenteuse qui s'est traduit par une injection de 5 fois la dose prescrite de midazolam permettant d'explicitier le processus à mettre en œuvre pour éviter le renouvellement du même type d'erreur (retour d'expérience). (F. Dhaleine, S. Couriat, G Darras).

- la présentation de la problématique des patchs de dérivé nitrés qui ont dans le cadre de leur dénomination une formulation en quantité par 24 heures alors qu'ils ne doivent être administrés que 16 h/j (nécessité d'intervalles libres pour éviter le risque d'échappement thérapeutique). (A. Mary, H. Vacher, A. Terrier-Langlet, N. Pelloquin, V. Gras).

- deux cas de nouveau-nés de mères traitées par diazépam (Valium®) en fin de grossesse avec à la naissance hypotonie et difficultés de succion + détresse respiratoire dans l'un des cas. Mise en évidence par les dosages chez le nouveau-né de concentrations très élevées de la benzodiazépine. (A.S. Lemaire-Hurtel, V. Gras).

Les autres points développés au cœur de la journée ont été :

- connaître et prendre en charge les erreurs médicamenteuses à l'intérêt de leur analyse pour la mise en place d'actions correctrices. (V. Gras, M. Belhout)

- connaître les risques liés à un blocage trop complet du système rénine angiotensine. Les bases fondamentales et cliniques pour évaluer ce risque ont été rappelées. Elles expliquent les restrictions à apporter à l'utilisation combinée de deux médicaments bloquant ce système comme cela est ressorti clairement avec l'association aliskiren-IEC ou ARA II (avec une contre-indication de l'association chez le diabétique et chez l'insuffisant rénal). Plus loin dans ce VigipharmaAmiens, une nouvelle étude clinique confirmait le risque d'un double blocage du SRA. (G Bricca)

Comme tous les ans, vous avez pu présenter des cas cliniques ou expériences personnelles :

- un cas de thrombophlébite cérébrale sous contraception par Méliane®, diagnostic à savoir évoquer en cas de céphalées durables ou ayant des caractères inhabituels... (JM. Bugnicourt, C. Leclercq, S. Canaple, C. Lamy, O. Godefroy).

- un cas de grossesse sous pilule lié à la prise d'un médicament inducteur enzymatique en l'occurrence le Tégréto®, (K Masmoudi, V Gras)

- un cas de diarrhée et rectorragies sous dabigatran (Pradaxa®) l'un des NACO (Nouveaux Anticoagulants Oraux) chez une patiente de petit poids (36 kg) en insuffisance rénale sévère et ayant une

diverticulose sigmoïdienne (même si la dose administrée correspondait à la dose de 110 mg 2 fois/jour qui est la dose la plus faible pour la fibrillation auriculaire (*E. Drignei, S. Sahbi et M. Babacar*),

- Réseau Officiel de Pharmacovigilance, *S. Chaplain* a présenté ce réseau qui est un moyen de stimuler la remontée des informations (pharmacovigilance, bon usage du médicament...) à partir des pharmacies officinales,

- un cas illustrant la difficulté qui peut exister dans le cadre du relais HBPM-AVK (comme d'ailleurs aussi avec les NACO),

- un cas de bradycardie sous Tigacyl (tigécycline) chez un patient sans antécédent particulier sur le plan cardiaque. (*C Hybiah*),

- un cas de prise d'un ARA II au cours de la grossesse avec anamios détecté heureusement précocement ce qui a permis de prendre conscience des risques liés à la prise de ce médicament et de l'interrompre. (*A. Zerrouki, P. Naepels, J Gondry*),

- un cas de diarrhée chronique particulièrement sévère par ses conséquences déshydratation avec dégradation de la fonction rénale, nécessité de séances de dialyse. Mise en évidence dans le bilan d'une enteropathie avec atrophie villositaire. Evolution rapide favorable à l'arrêt. Cf alerte sur le produit responsable olméstartan (Olmotec, Altéis). (*M. Eoche*)

3- ANTIDÉPRESSEURS ET RISQUE DE DIABÈTE ?

La prise d'antidépresseurs pourrait être un facteur de risque indépendant de diabète sucré comme cela ressort d'une publication qui a repris l'ensemble des données issues de 3 revues systématiques de la littérature et de 22 essais cliniques. Les données ne sont pas très homogènes et dépendent du type d'approche méthodologique. Ainsi, 4 études transversales ne retrouvent pas une telle relation alors que dans 5 études de type cas-contrôle, il ressort un doublement du risque que ce soit avec les antidépresseurs tricycliques ou des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS). Un risque x 3,5 ressort même de suivis de cohortes de patients. Il existe donc une tendance suffisamment caractérisée même si le degré de preuve reste encore limite pour retenir que ce risque existe et doit être pris en compte.

Barnard K et coll. Antidepressant medication as a risk factor for type 2 diabetes and impaired glucose regulation. Systematic Review Diabetes Care 2013 ; 36 : 3337-45.

4- DE LA DIFFICULTE DE PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDESIRABLES CUTANES DES INHIBITEURS DU RECEPTEUR DE L'EGF

Les thérapies dites ciblées qui visent à inhiber une ou plusieurs protéines impliquées dans la progression tumorale constituent une avancée importante en cancérologie. Parmi celles-ci, figurent les inhibiteurs des récepteurs de l'EGF (Epidermal Growth Factor) ou EGF-R qui font partie des récepteurs à activité tyrosine-kinase.

Parmi ceux-ci, on retrouve d'une part des anticorps monoclonaux dirigés vers la partie extracellulaire de l'EGF-R comme le cétuximab (Erbix®) et d'autre part de petites molécules inhibitrices de tyrosine-kinase, molécules spécifiquement dirigées vers la partie intracellulaire du récepteur comme le géfinitib (Iressa®) et l'erlotinib (Tarceva®).

L'efficacité de ces produits est bien établie en particulier en cancérologie colo-rectale et ORL pour le cétuximab (dans le cadre d'association à la chimio et à la radiothérapie) et pour les adénocarcinomes du poumon pour l'erlotinib et le géfinitib en monothérapie (et per os)

Les effets indésirables de ces médicaments apparaissent dépendre directement de l'inhibition d'EGF-R dans les tissus normaux. En particulier, les kératinocytes, les cellules cutanées des follicules pileux et des glandes sébacées, expriment de façon physiologique ces récepteurs avec leurs signaux moléculaires intracellulaires sur lesquels agissent les traitements définis précédemment. Ces effets indésirables cutanés particulièrement fréquents (plus de 50%) avec ces thérapies ciblées sont donc directement liés à leur mécanisme d'action.

Les effets cutanés observés avec ces traitements sont fréquents, plutôt plus avec les anticorps monoclonaux anti EGF-R qu'avec les petites molécules inhibitrices de tyrosine-kinase et correspondent à différents types. L'atteinte la plus fréquente avec les anti-EGF-R est représentée par des éruptions papulo-

pustuleuses décrites sous le terme de folliculite ou correspondant à des éruptions dites acnéiformes apparaissant sur les territoires seborrhéiques (face, cuir chevelu, torse, dos). Il s'agit d'une atteinte dose-dépendante. Un prurit est souvent associé. Ce type d'atteinte survient le plus souvent précocement (8-21 j parfois dans le 2^{ème} j) mais parfois après des délais plus longs.

Il n'y a pas de consensus sur la prise en charge de ce type d'atteinte.

De nombreuses approches thérapeutiques ont été proposées basées sur une approche qui rejoint celle de la prise en charge de l'acné : érythromycine, tetracycline (surtout doxycycline), clindamycine, dermocorticoïdes, tacrolimus/pimécrolimus, rétinoïdes topiques et anti-histaminiques en cas de prurit marqué. Il existe peu d'études contrôlées qui aient validé ces propositions thérapeutiques. On peut cependant citer des études contrôlées versus placebo qui ont montré l'intérêt en prévention de la minocycline orale 100 mg/j. Des rémissions spontanées sont parfois possibles malgré la poursuite du traitement.

Une classification des éruptions cutanées en grade a été proposée et peut être utilisée pour aider à la prise en charge :

- grade 1 = éruption maculeuse ou papuleuse sans symptômes associés
→ continuation du traitement à 150 mg/j + dermocorticoïdes et émollients
- grade 2 = id + prurit, atteinte de moins de 30 % de la surface cutanée, retentissement psychosocial
→ même prise en charge si efficacité des traitements symptomatiques sinon passer à 100 mg/j
- grade 3 = érythrodermie généralisée sévère ou éruption maculeuse, papuleuse ou vésiculeuse avec desquamation > 50 % de la surface
→ réduire la posologie à 50 mg/j (voir arrêt, si inefficacité des traitements symptomatiques dont dermocorticoïdes puissants (force 1), puis reprise à 100 mg/j si efficacité des traitements symptomatiques
- grade 4 = dermatite ulcérée ou bulleuse généralisée
→ arrêt impératif du traitement

Un point bien documenté maintenant est qu'il existe une très bonne corrélation entre la sévérité de l'éruption et la réponse anti-tumorale ainsi que le pronostic et le taux de survie (Waker 2007). Il a été évoqué le fait que certains polymorphismes dans le gène de l'EGF-R et de son promoteur peuvent être associés à la fois à l'apparition de l'atteinte cutanée et à une efficacité thérapeutique plus importante. Certains auteurs ont proposé une stratégie d'optimisation de l'efficacité des anti EGF_TR consistant à augmenter leur dose jusqu'à l'apparition de manifestations cutanées tolérables.

Sur le plan cutané, peuvent être aussi observés d'autres aspects : phénomènes d'impétiginisation, aspects de dermatite séborrhéique ou eczématiforme, télangiectasies...

Une **sécheresse cutanée (xérose)** est fréquente surtout chez les patients âgés, en association ou non à une éruption cutanée (souvent de façon plus tardive que celle-ci) d'où la recommandation d'un traitement émollient préventif. Au niveau des ongles, peut être observée dans 15 % des cas une **paronychie** (ou périonyxis) péri-unguéale après quelques semaines à quelques mois de traitement avec atteinte plus fréquente du pouce et du gros orteil. Ces phénomènes inflammatoires sont le plus souvent indépendants de toute infection bactérienne ou mycotiques (mais des surinfections sont possibles). Des fissures périunguéales et/ou des doigts sont assez fréquentes. La prise en charge qui a été proposée à ce niveau repose sur la prévention des traumatismes, des corticoïdes parfois sous pansement occlusif, voire dans des formes sévères, des tétracyclines, des rétinoïdes locaux comme l'adapalène.

Au niveau des phanères, peuvent être observées à la fois des trichomégalias (des cils surtout) (en particulier sous cetuximab et erlotinib) et des alopecies.

Parallèlement, aux atteintes cutanées, des atteintes muqueuses ne sont pas rares sous forme de chéilites, de glossites, plus rarement d'ulcérations buccales, nasales, génitales...

Wacker B et coll. Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. Clin Cancer Res 2007, 13 : 3913-21.

Kiyohara Y et coll. Erlotinib-related skin toxicities : treatment strategies in patient with metastatic non-small cell lung cancer. J Am Acad Dermatol 2013 ; 69 : 463-72.

Petrelli P et coll. Relationship between skin rash in NSCL cancer patients treated with anti-EGFR tyrosine kinase inhibitors. Lung Cancer 2012 ; 78 : 8-15.

Deslandres M et coll. Effets secondaires cutanés des nouvelles molécules anticancéreuses : focus sur les molécules ciblant les récepteurs tyrosine kinase et le récepteur à l'EGF. Ann Dermatol 2008 ; hors série 1 : 16-24.

Nassar D et coll. Manifestations cutanées associées aux inhibiteurs du récepteur de l'EGF Bull Cancer 2009 ; 96 : 585-91.

Guttman-Yassky E et coll. Characterisation of the cutaneous pathology in non-small cell lung cancer patients treated with the EGFR tyrosine kinase inhibitor. Eur J Cancer 2010 ; 46 : 2010-9.

5- TROP DE SEL DANS DES MÉDICAMENTS EFFERVESCENTS, SOLUBLES OU DISPERSIBLES CONDUIT A UNE MAJORATION DU RISQUE D'HTA ET DE COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES

Un certain nombre de médicaments apportent des quantités significatives de sodium ceci dans le cadre de formes pharmaceutiques visant à améliorer leur absorption digestive. Le fait d'éviter leur utilisation fait partie des recommandations entrant dans le cadre des méthodes hygiéno-diététiques dans le cadre de la prise d'HTA.

A titre d'exemple, les formulations dispersibles et effervescentes de paracétamol 500 mg peuvent contenir jusqu'à 18,6 mmol (428 mg) de Na⁺ par comprimé. Ceci correspond pour la dose maximale recommandée de 8 cp/j à des apports de 148,8 mmol (3,4 g) de Na⁺.

En France, le PNNS (Programme National de Nutrition Santé) 3 (2011-2015) a fixé un objectif de diminution de la consommation de NaCl en 5 ans à 8 g/jour (138 mmol/j de NaCl ; 3 g/j de Na⁺) chez les hommes adultes et à 6,5 g/jour (103 mmol/j de NaCl ; 2,5 g/j de Na⁺) chez les femmes adultes et les enfants.

Cet objectif est une étape intermédiaire par rapport à l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui recommande une consommation maximale de sel de 5 g/j.

A titre d'exemple pour des médicaments actuellement sur le marché en France

	Ex de spécialités riche en Na⁺	Quantité de Na⁺ par unité thérapeutique	Apport de Na⁺ pour la dose max recommandée
Aspirine	ASPIRINE UPSA 1000 mg ALKA-SELTZER	460 mg 477 mg	1380 mg 4000 mg
Tramadol	BIODALGIC Gé TAKADOL	214 mg 320 mg	1712 mg 1280 mg
Pentoxyvérine citrate (antitussif)	VICKS sirop pectoral	180 mg/c à soupe	720 mg
Macrogol	TRANSIPEG MOVICOL	290 mg/sachet de 5,2 g 180 mg/sachet	580 mg 1440 mg
Alginate de Na Bicarbonate de Na	GAVISCON	145 mg/10 ml	1160 mg
Paracétamol	DAFALGAN 500 eff	412 mg	3296 mg
Ranitidine	AZANTAC eff	475 mg/cp 300 mg	950 mg
Vitamine C	LAROSCORBINE eff 1g GURONSAN eff SARGENOR vitamine C	257 mg 616 mg 109 mg	257 mg 1232 mg 218 mg

Une étude menée au Royaume Uni a comparé le risque d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel ou décès d'origine cardiovasculaire) chez des patients recevant des comprimés effervescent, dispersibles ou solubles qui contiennent du sel (22 formulations comprenant du paracétamol codéiné ou non, de l'aspirine, de l'ibuprofène, du carbonate de sodium avec ou sans

calciférol, du zinc...) et chez des patients recevant des formulations sans sel des mêmes médicaments (116 formulations).

Plus d'1,2 million de patients ont été suivis pendant en moyenne 7 ans avec survenue de 61 000 événements cardiovasculaires.

Les résultats ont été ajustés sur différents paramètres dont l'indice de masse corporelle, le tabagisme, la consommation d'alcool, les pathologies et la consommation de certains médicaments.

Il ressort de cette étude que les patients qui recevaient les médicaments contenant du sel avaient un risque d'infarctus, d'AVC ou de décès vasculaire accru de 16 % par rapport aux patients recevant les mêmes médicaments mais sans sodium.

De plus, les patients qui recevaient les médicaments contenant du sodium étaient 7 fois plus enclins à développer une hypertension et le taux de mortalité globale était accru de 28 % dans ce groupe.

Au total, ressort de cette étude la conclusion que les médicaments riches en sel peuvent contribuer pour une part substantielle à la quantité de sodium apportée à l'organisme (à côté du sel provenant de l'alimentation ou ajoutée à table) et que la prise de quantité excessive de sel quelque soit son origine doit être évitée en particulier chez l'hypertendu ou le patient à haut risque cardiovasculaire.

Préférer chez ces patients les formulations n'apportant pas de quantités excessives de sodium.

George J et coll. Association between cardiovascular events and sodium-containing effervescent, dispersible, and soluble drugs : nested cas-control study. BMJ du 26 novembre 2013.

6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ACETAZOLAMIDE (Diamox®) Réactions cutanées Dermatologie Série de 10 cas chez des patients traités essentiellement dans le cadre d'une chirurgie de cataracte, mais aussi pour le mal des montagnes. Le plus souvent, exanthème maculopapuleux (7 fois) , avec PEAG (4 fois). Deux fois, ulcérations muqueuses associées. Patch-test positif 8 fois sur les 9 où il a été réalisé. Dermatology 226 : 347-52 2013 Cutaneous adverse drug reaction to oral acetazolamide and skin tests. Jachier et coll.
ATORVASTATINE (Tahor®) Purpura thrombopénique Dermatologie Rapporté chez un patient de 44 ans hospitalisé pour hématurie macroscopique et éruption purpurique ayant démarré par des pétéchies sur le dos des mains. Diffusion progressive. Thrombopénie à 4000/mm3. Après arrêt de l'atorvastatine et sous corticoïdes, disparition de l'hématurie et du purpura et normalisation de la numération plaquettaire. Pas d'épisode ultérieur de thrombopénie. BMJ Case Rep 19 mai 2010 Atorvastatin-related thrombocytopenic purpura. Narayanan D et coll.
CISPLATINE (®) Atteinte hépatique Chez un homme de 63 ans après sa 4ème cure (pour un cancer ORL), ictère. Biologie : élévation des transaminases et cholestase. Evolution favorable avec normalisation du bilan hépatique dnas le mois qui a suivi l'arrêt du traitement. Exp Clin Hepatol 9 : 16-8 2013 Drug-induced hepatitis secondary to chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma, case report. Dina I et coll.
DENOSUMAB (Prolia®, Xgeva®) Ostéonécrose de mâchoire ORL Deux cas chez des patients traités pour ostéoporose et faisant suite à des extractions dentaires (avec notion dans un cas d'un traitement bref par bisphosphonates). Utilisation de techniques de fluorescence pour la résection de l'os nécrosé. Evolution favorable dans les 2 cas. J Cran Max Facial Surg 41 : 694-8 2013 Successful surgical management of osteonecrosis of the jaw due to RANK-ligand inhibitor treatment using fluorescence guided resection. Otto S et coll.
ERGOTAMINE-CAFEINE (®) Valvulopathie Cardiovasculaire Avec atteinte trivalvulaire, insuffisance mitrale par régurgitation avec épaississement des valves surtout au niveau mitral mais également atteinte du même type (moins sévère) au niveau aortique et tricuspide. Remplacement valvulaire mitral et aortique et annuloplastie au niveau tricuspide. Dans ce cas, prise au long cours et en auto-médication pour une maladie migraineuse d'ergotamine (2-4 mg/j) pendant environ 15 ans par une femme de 54 ans. Thor Cardiovasc Surg 61 : 435-7 2013 Cardiac surgery for ergotamine-induced multivalvular heart disease.
GLUCOSAMINE (Dolénio®, Fléxéa®) Atteinte hépatique Hépto-gastro-entérologie Série de quatre cas avec chez 2 patients atteints d'une hépatite chronique élévations des transaminases chez des patients traités au long cours (3 mois et 1 an). Dans deux cas, élévation plus précoce des transaminases (un cas avec ictère) chez des patients sans atteinte hépatique antérieure. Evolution favorable dans tous les cas à l'arrêt. World J Gastroenterol 19 : 5381-4 2013 Hepatotoxicity with glucosamine and chondroitin sulphate in patients with chronic liver disease. Cerda C et coll.

METFORMINE (Glucophage®) Intoxication volontaire d'évolution fatale Rapportée chez un homme de 39 ans vu aux urgences 6 heures après prise de 50 cp de 1000 mg de metformine. Lavage gastrique et administration de charbon activé. Evolution marquée par la survenue rapide d'hypotension, acidose (pH 7,20, bicarbonate à 6 mmol/l) avec hyperlactatémie (20 mmol/l). Abaissement progressif du pH à 6,7 malgré administration de fortes doses de bicarbonates et hémodialyse. Elévation des lactates à 30. Détresse ventilatoire, hémodynamique, défaillance rénale, hépatique et décès. J Med Toxicol 9 : 61-6 2013 Metformin-associated lactic acidosis (MALA) case files of the Einstein Medical Center médical toxicology follow-up. Kopec CT et coll.
NORFLOXACINE (Noroxine®) Erythème pigmenté fixe Dermatologie Patient de 40 ans ayant présenté 3 ans auparavant l'éruption de macules érythémateuses prurigineuses au niveau du poignet dans les suites rapprochées de la prise de norfloxacin. Evolution favorable avec persistance d'une lésion pigmentée de 3 mm de diamètre. Ultérieurement après nouvelle prise de la même fluoroquinolone, réapparition dans les 5 h de la 1ère prise (pour infection urinaire) prurit au niveau de la même zone du poignet et au niveau des lèvres où apparaît une lésion bulleuse. Au niveau du poignet, large macule (5 cm). Biopsie confirmant le diagnostic d'érythème pigmenté fixe. Tests 6 mois plus tard, réaction retardée positive per os avec norfloxacin mais aussi levofloxacin et moxifloxacin. Allergol Immunol 41 : 60-1 2013 Fixed drug eruption due to norfloxacin and cross-reactivity with other quinolones. Sanchez-Morillaz L et coll.
OLMESARTAN (Olmetec®, Altéis®) Entéropathie Hépto Gastro Entérologie Série de 5 cas chez des patients en France tous très âgés, 78 à 87 ans, d'entéropathie sévère avec diarrhée profuse. Dans 2 cas, notion de réapparition de la diarrhée lors de la reprise du traitement (dont 2 cas à 2 reprises). Aspect de maladie coeliaque documenté 2 fois. Drug Saf 36 : 812 abstract 2013 Five cases of severe and chronic diarrhea in patients treated by olmesartan. Theophile H et coll.
ONDANSETRON (®) Urticaire, angio-oedème Immuno-allergologie Chez une femme de 38 ans traitée par chimiothérapie (cancer du poumon). 20 minutes après la prise orale d'ondansétron (traitement commencé une semaine plus tôt), urticaire aiguë avec atteinte des extrémités des membres supérieurs et inférieurs et oedème péri-orbitaire et au niveau des mains. Evolution favorable sous anti-histaminiques. Prick test cutané positif. Utilisation ultérieure d'un autre sétron. J All Clin Immunol Pract 1526-7 2013 IgE-mediated hypersensitivity to ondansetron and safe use of polonosetron. Leung J et coll.
PEG-INTERFERON Alpha (®) Sarcoïdose Dermatologie Deux cas survenus chez un homme de 36 ans et une femme de 42 ans traités pour hépatite chronique C. Manifestations cliniques au bout respectivement de 30 et 16 semaines de traitement en association avec la ribavirine : papules érythémateuses en regard de trajets veineux sur les membres supérieurs. Infiltrats inflammatoires granulomateux non caséux à la biopsie, évocateurs de sarcoïdose systémique. Dans un seul des cas, adénopathies et élévation de l'enzyme de conversion. Evolution dans les 2 cas à l'arrêt avec dans l'un des cas évoquant une atteinte systémique de l'administration des corticoïdes. Dermatol 226 : 289-97 2013 Two cases of interferon-alpha induced sarcoidosis koebnerized along venous drainage lines. New pathogenic insights and review of the literature of interferon-alpha sarcoidosis. Buss G et coll.
RITUXIMAB (Mabthéra®) Thrombopénie Hématologie Cinq cas de thrombopénie aiguë sévère dans le cadre de traitements du lymphome du manteau. Nécessité dans 4 cas de transfusions de concentrés plaquettaires. Dans plusieurs de ces cas, il est fait état de reprise possible du traitement sans nouvel épisode de thrombopénie. Clin Lymphoma 13 : 602-5 2013 Rituximab-induced acute severe thrombocytopenia. A case series in patients with mantle cell lymphoma. Sadashiv SK et coll.
ROSUVASTATINE (Crestor®) Erythème polymorphe Premier cas publié (a priori 8 cas dans la base de pharmacovigilance de l'OMS). Après une dizaine de mois de traitement, érythème de la face et des membres. Pas d'amélioration sous corticoïdes et anti-histaminiques. Vu alors avec une présentation clinique d'érythème polymorphe. Test de stimulation lymphoblastique positif à la rosuvastatine à l'origine de l'arrêt du traitement. Evolution favorable à l'arrêt et sous corticoïdes. Nishinoh J Dermatol 74 : 627-9 2012 A case of suspected drug rashes due to rosuvastatin. Koike M et coll.
SULFASALAZINE (Salazopyrine®) Syndrôme d'hypersensibilité Cas chez un patient de 45 ans traité depuis 16 jours pour une poussée de spondylarthrite ankylosante. Asthénie, douleurs abdominales, fièvre, adénopathies, ulcérations buccales, éruption vésiculeuse et pustuleuse de survenue environ 3 semaines après le début du traitement. Biologiquement, hyperéosinophilie et élévation des transaminases. Evolution favorable à l'arrêt. Clin Exp Rheumatol 31 : 326-7 2013 Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) an atypical case during treatment with sulfasalazine. Famularo G et coll.
VALPROIQUE ACIDE (Depakine®) Pancréatite aiguë Hépto-gastro-entérologie Avec défaillance multiviscérale chez un enfant de 6 ans traité depuis 3 mois. Vomissements, douleurs épigastriques, hématomés, élévation de la lipasémie et de l'amylasémie et signes scanographiques de pancréatite. Evolution favorable après arrêt (et prise en charge initiale en réanimation). Ped Emerg Care 29 : 659-61 2013 Valproic acid-induced acute pancreatitis and multiorgan failure in a child. Yaman et coll.
VORICONAZOLE (Vfend®) Périostose Rhumatologie Deux observations chez des patients sous traitements immuno suppresseurs après greffe. Douleurs diffuses en particulier au niveau articulaire. Elévation importante des phosphatases alcalines et aspects radiologiques de périostose diffuse. Amélioration nette des phénomènes douloureux après arrêt du traitement. J Radiol Case Rep 7 : 10-7 2013 Voriconazole-induced periostosis in two post-transplant patients. Bucknor MD et coll.

VORICONAZOLE (Vfend®) Syndrome d'hypersensibilité Chez une femme de 69 ans traitée depuis 38 jours pour une aspergillose rétro-orbitaire, éruption du tronc et des membres supérieurs, cytolyse hépatique avec cholestase, hyperéosinophilie et réactivation du virus Epstein-Barr. Evolution favorable après arrêt du traitement, baisse rapide des transaminases et de l'hyperéosinophilie. Reprise du voriconazole un peu plus de 3 semaines plus tard, réapparition quelques heures plus tard d'un rash prurigineux, de fièvre et d'une hyperéosinophilie. Fund Clin Pharmacol 27 (suppl 1) 95 abst 2013 Voriconazole-induced DRESS syndrome. First case with positive rechallenge. Bringer F et coll.
VORICONAZOLE (Vfend®) Hallucinations, coma Manifestations neurologiques corrélées à des taux très élevés de voriconazole circulant dans le cadre d'une administration aux doses a priori recommandées (280 mg x 2/j) chez un patient atteint de leucémie aiguë myéloblastique. Corrélation entre l'amélioration de l'état neurologique et la baisse des concentrations de voriconazole. Pas de mise en évidence d'anomalies génétiques concernant le métabolisme via CYP2 C19 et 2C9. Fund Clin Pharmacol 27 : 73 2013 A case report of unpredictable voriconazole intoxication in a patient with normal CYP 2C19 and CYP 2C9 polymorphisms. Scailtieux LM et coll.