

**Michel ANDRÉJAK et toute l'équipe du Centre Régional de Pharmacovigilance d'Amiens vous présentent leurs MEILLEURS VOEUX pour l'année 2010 (Guillaume DECOCQ, Valérie GRAS, Kamel MASMOUDI, Henri MASSON, Julien MORAGNY et les internes)**

SOMMAIRE	PAGE
1- Informations de l'Afssaps, de l'agence européenne (EMEA) et de l'industrie pharmaceutique	2
A- Le prasugel (Efient®) mis à disposition du corps médical avec une mise en garde sur son risque hémorragique chez certains patients chez lesquels la seule dose disponible (10 mg) sera contre-indiquée	2
B- Suspension d'AMM pour la sibutramine (Sibutral®). Il ne faut plus instaurer ou renouveler de traitement par cet anorexigène	2
C- Mise au point de l'EMA et de l'Afssaps sur le risque de LEMP sous natalizumab (Tysabri®)	3
D- Alli® : un point après 7 mois de commercialisation et l'introduction de nouvelles mises en garde	4
2- Une première : la justice conteste une décision de suspension d'un médicament	5
3- Une méta-analyse conclut à un lien entre utilisation du paracétamol et asthme	5
4- Reflets de la littérature	5

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

CONTRAIREMENT A CE QUI A ÉTÉ ANNONCÉ LORS DE LA 7<sup>ème</sup> Journée Régionale de Pharmacovigilance, la 8<sup>ème</sup> Journée aura lieu très vraisemblablement non pas le 14 mais le 21 octobre 2010. A confirmer.

**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



## 1- INFORMATIONS DE L'AFSSAPS, DE L'AGENCE EUROPÉENNE (EMA) ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A- Le prasugrel (Efient®) mis à disposition du corps médical avec une mise en garde sur son risque hémorragique chez certains patients chez lesquels la seule dose disponible (10 mg) sera contre-indiquée

Le prasugrel est un nouvel anti-agrégant plaquettaire de la classe des thiéno-pyridines (comme le clopidogrel ou Plavix®). Comme ce dernier, il s'agit d'un promédicament inactif par lui-même qui est transformé en une molécule active sur les plaquettes via les récepteurs PY12.

Il a reçu une AMM européenne le 25/02/2009 : « en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), dans la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients avec un syndrome coronaire aigu (c'est-à-dire angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]) traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée ».

Cette AMM a été octroyée suite aux résultats de l'étude TRITON-TIMI 38 portant sur 13 608 patients correspondant à l'indication thérapeutique qui a été ensuite donnée à ce médicament. Cette étude a montré en association avec l'aspirine :

- un effet non différent de celui de l'association clopidogrel-aspirine sur la mortalité sur un suivi de 15 mois,
- une meilleure prévention des événements ischémiques incluant les thromboses de stent (9,4 % contre 11,5 %) essentiellement du fait de la réduction du risque d'infarctus du myocarde non fatal,
- un surcroît par contre d'hémorragies avec plus de saignements majeurs non liés à un pontage (2,17 % contre 1,65) et d'hémorragies engageant le pronostic vital (1,26 contre 0,83 %) dont les hémorragies fatales (0,31 contre 0,07 %).

Deux classes de patients sont plus particulièrement à risque :

- les patients âgés de plus de 75 ans,
- les patients de moins de 60 kg.

La dose de 10 mg sera la seule dose disponible dans un premier temps. Or, une dose de 5 mg serait à privilégier chez ces patients. Les comprimés de 10 mg ne doivent ni être coupés ni écrasés. De ce fait, le prasugrel ne doit pas être utilisé chez les patients de ces deux classes (> 75 ans et/ou < 60 kg).

B- Suspension d'AMM pour la sibutramine (Sibutral®). Il ne faut plus instaurer ou renouveler de traitement par cet anorexigène

Nous avons évoqué dans le Vigipharm de décembre la diffusion de nouvelles données en faveur d'une augmentation du risque cardiovasculaire avec ce médicament notamment chez les patients présentant des facteurs de risque. Ces données provenaient de l'analyse de résultats préliminaires de l'étude SCOUT (Sibutramine Cardiovascular OUTcomes Trial) portant sur 9 805 patients. Il était précisé que les résultats définitifs de cette étude seraient connus en janvier 2010. Ces résultats analysés par l'EMA (Agence Européenne du Médicament) confirment la réalité de complications cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral ou coronarien) plus élevée chez les personnes traitées par sibutramine par rapport à celles ayant reçu un placebo. La majorité des personnes incluses dans l'étude présentaient des antécédents cardiovasculaires correspondant aux contre-indications mentionnées dans le RCP. Cependant, dans la mesure où les personnes obèses ou en surpoids présentent un risque cardiovasculaire accru par rapport à la population générale, l'EMA a considéré que les résultats de l'étude pouvaient être extrapolés aux conditions normales d'utilisation de la sibutramine.

Par ailleurs, la perte de poids sous sibutramine s'est révélée modeste dans cette étude, et souvent, ne s'est pas maintenue après l'arrêt du traitement.

L'EMA a de ce fait considéré le rapport bénéfice-risque de la sibutramine comme défavorable et recommande la suspension de son AMM.

Dans l'attente de la décision de la Commission Européenne qui devrait entériner la recommandation de l'EMA, l'Afssaps recommande aux prescripteurs de ne plus engager ou renouveler de traitement par sibutramine. Les patients actuellement traités par Sibutral® sont invités à consulter sans urgence leur médecin afin de réévaluer la prise en charge de leur obésité ou de leur surpoids. Cependant, ils peuvent arrêter leur traitement à tout moment, s'ils le souhaitent.

En France, le nombre de patients traités par Sibutral® est estimé à environ 5 500 patients en 2009. Depuis la commercialisation, une soixantaine de signalements d'effets indésirables impliquant ce médicament ont été rapportés à l'Afssaps par les centres régionaux de pharmacovigilance. Moins de la moitié des cas concernait des effets indésirables cardiovasculaires, dont 5 cas graves (troubles du rythme, hypertension, tachycardie). Un décès a été rapporté chez une femme obèse d'une soixantaine d'année.

Information disponible sur le site de l'Afssaps (communiqué du 21/01/2010).

### C- Mise au point de l'EMA et de l'Afssaps sur le risque de LEMP sous natalizumab (Tysabri®)

Tysabri® est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques : soit pour des patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta, soit pour des patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère d'évolution rapide.

Au 20 janvier 2010, un total de 31 cas de LEMP a été rapporté dans le monde (20 dans l'Union Européenne, 10 aux Etats-Unis, 1 en Suisse) chez des patients traités par Tysabri®. Huit de ces patients sont décédés. Parmi ces 31 cas, 23 concernent des patients ayant reçu Tysabri® pendant plus de deux ans (soit un taux de notification de 1 cas pour 1000 patients traités pendant au moins deux ans).

**Les données montrent que le risque pour un patient de développer une LEMP augmente avec la durée de traitement, particulièrement après deux ans.**

Le rapport bénéfice risque reste favorable, malgré la notion de ce risque, (efficacité bien démontrée et nombre limité d'alternatives thérapeutiques).

Il est de ce fait recommandé :

- D'informer les patients du risque de survenue de LEMP **au moment de l'instauration et après deux ans de traitement.**
- De reconsidérer soigneusement le rapport bénéfice-risque du traitement après deux ans.
- De faire pratiquer un examen par une IRM **dans les 3 mois** précédant l'instauration du traitement par Tysabri® et **annuellement après le début du traitement.**
- De faire preuve d'une **vigilance clinique continue** tout au long du traitement.
- Et bien sûr de **suspendre le traitement par Tysabri® dès qu'une LEMP est suspectée** et tant que le diagnostic n'est pas définitivement exclu. Cet arrêt doit être suivi d'une évaluation adaptée comprenant une IRM et une ponction lombaire.

En France a été mis en place un suivi spécifique de pharmacovigilance du Tysabri® et surtout une étude épidémiologique nationale : l'étude Tysedmus (étude de cohorte de suivi des patients traités par natalizumab en France à partir des données des bases utilisant le logiciel EDMUS). Les objectifs de

cette étude sont d'évaluer la sécurité d'emploi à moyen et long terme et l'efficacité de Tysabri®, ainsi que les conditions d'utilisation du produit en situation réelle de prescription. Le premier rapport intermédiaire portant sur 2 années de surveillance confirme l'efficacité de Tysabri® dans la pratique clinique. Au 20 janvier 2010, 4 cas de LEMP ont été rapportés. Le suivi de l'évolution clinique de ces patients est en cours.

#### D- Alli® : un point après 7 mois de commercialisation et l'introduction de nouvelles mises en garde

Alli® 60 mg est commercialisé en France depuis le 6 mai 2009. Il s'agit de l'orlistat par ailleurs commercialisé sous le nom de Xénical (cp à 120 mg : 3/j sur prescription (liste I)). Ce médicament est indiqué dans la prise en charge du surpoids chez l'adulte en association à un régime. Il peut être délivré en pharmacie sans ordonnance. Après 7 mois de commercialisation, les données disponibles ne remettent pas en cause le rapport bénéfice risque d'Alli®. Cependant, une utilisation inappropriée d'Alli® a été mise en évidence. Ceci conduit l'Afssaps à rappeler l'importance de respecter les indications, les contre-indications et les précautions d'emploi telles qu'elles sont définies dans l'autorisation de mise sur le marché du médicament (communiqué de l'Afssaps du 17/12/2009).

Il est rappelé qu'Alli® est indiqué dans le traitement du surpoids ( $IMC \geq 28 \text{ kg/m}^2$ ) chez l'adulte. Il doit être associé à un régime modérément hypocalorique et pauvre en graisses.

Ce médicament n'est pas soumis à prescription médicale. Il peut donc faire l'objet de publicité directe auprès du public. Les pharmaciens peuvent délivrer Alli® sans ordonnance sur demande du patient, dans le respect de l'autorisation de mise sur le marché, avec l'aide notamment d'une fiche d'aide à la dispensation rappelant les questions essentielles à poser au patient au moment de la délivrance ainsi que les principales précautions d'emploi et conseils associés.

Les éléments d'information qui doivent figurer impérativement dans les documents promotionnels pour réduire le risque du mésusage sont essentiellement :

- la cible concernée en termes de surpoids, notamment par la mention du poids et de la taille,
- la durée maximale d'utilisation de 6 mois,
- la nécessité de recourir à une consultation médicale afin d'assurer une prise en charge globale et adaptée du surpoids et dans tous les cas en l'absence de perte de poids au bout de 12 semaines,
- la nécessité d'associer une autre méthode contraceptive à la pilule en cas de diarrhée sévère.

L'Afssaps rappelle par ailleurs que le traitement du surpoids s'inscrit dans une prise en charge médicale globale. Aussi, les patients qui prennent Alli® ou qui souhaitent débiter ce traitement sont invités à consulter leur médecin pour bénéficier d'un bilan de santé général, notamment pour détecter d'éventuels risques liés aux pathologies associées.

Parmi les nouvelles mises en garde figurent :

- le risque qui peut exister chez les patients présentant une néphropathie car l'orlistat peut augmenter l'élimination urinaire d'oxalate et peut favoriser sa précipitation dans les voies urinaires et les tubules,
- le risque de perte d'efficacité d'une supplémentation de levothyroxine (risque de perte de contrôle d'une hypothyroïdie par réduction de l'absorption intestinale),
- le risque de diminution de l'activité de différents anti-épileptiques comme le valproate (Dépakine®) et la lamotrigine (Lamictal®),
- l'ajout à la rubrique Effets indésirables de la possibilité de pancréatites (des cas rapportés en pharmacovigilance).

Enfin, l'Afssaps recommande très fortement de ne pas acheter de médicaments vendus illégalement en dehors des pharmacies (par exemple sur Internet) compte tenu des risques de santé auxquels sont exposés ceux qui les acquièrent. Ainsi, il a été rapporté récemment que des versions contrefaites d'Alli® (Orlistat) circulant sur Internet ne contenaient en fait pas d'Orlistat mais de la sibutramine.

## 2- UNE PREMIERE : LA JUSTICE CONTESTE UNE DECISION DE SUSPENSION D'UN MEDICAMENT

Le Vigipharm de décembre dernier faisait état de la suspension d'AMM des gels cutanés contenant du kétoprofène.

Pour mémoire, cette suspension était justifiée par les accidents de photo-allergie/photo-toxicité dont certains se sont avérés particulièrement sévères. Ce risque est connu de longue date et avait fait l'objet de mises en garde puis de l'ajout d'un pictogramme pour inciter les patients à ne pas s'exposer au soleil.

Malgré ces mesures, de nouveaux cas ont continué et ont conduits à la suspension d'AMM qui prenait effet le 12/01, ceci en raison d'une part de la persistance du risque et d'autre part d'une efficacité jugée faible à modérée et de l'existence d'alternatives thérapeutiques.

Le laboratoire Menarini a déposé une requête au Conseil d'Etat en référé-suspension pour l'une des spécialités contenant le gel de kétoprofène, le Kétum® et pour laquelle l'ordonnance du juge des référés a été rendue le 26 janvier 2010. Cette ordonnance, prise dans le cadre d'une procédure d'urgence, intervient dans l'attente d'une décision du Conseil d'Etat sur le fond du dossier. Elle a pour conséquence, à ce stade, la possibilité pour le laboratoire Menarini de remettre sur le marché le gel Ketum®. Néanmoins, cette ordonnance ne préjuge pas de l'issue dans le courant du 1<sup>er</sup> semestre 2010 de la réévaluation européenne en cours.

## 3- UNE MÉTA-ANALYSE CONCLUT A UN LIEN ENTRE UTILISATION DU PARACÉTAMOL ET ASTHME

Ce point est discuté de longue date dans la littérature. La méta-analyse d'Etminan et coll. porte sur 13 études transversales, 4 suivis de cohorte et 2 études cas-contrôle, l'ensemble concernant 425 140 patients. Le risque d'asthme apparaît, d'après ces données, majoré de 74 % chez l'adulte et de 60 % chez l'enfant. L'exposition in utero majorerait également le risque d'asthme chez l'enfant.

Etmitan M et coll. Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults : a systematic review and meta-analysis. Chest 2009 ; 136 : 1316-25.

## 4- REFLETS DE LA LITTERATURE

5-FLUOROURACILE (Efudix®)

**Sclérodémie** Dermatologie

Au décours d'une chimiothérapie adjuvante à base de 5-FU pour cancer du colon après traitement chirurgical. Adressée après 4 mois de traitement pour syndrome de Raynaud avec sclérose cutanée des mains. Notion d'oedèmes des mains après chacune des cures de chimiothérapie. Biopsie : sclérose cutanée. Régression progressive après arrêt de la chimiothérapie.

Ann Dermatol Venereol 136 : 816-8 2009 Sclérodémie systémique limitée induite par le 5-fluorouracil. Benomar et coll

AMOXICILLINE (Clamoxyl®...)

**Photosensibilité** Dermatologie

Dans le cadre d'un traitement pour éradication d'Helicobacter pylori. Après exposition solaire, érythème intense du visage. Disparition à l'arrêt et réapparition lors d'une réintroduction. La phototoxicité aux beta-lactamines est peu signalée dans la littérature.

Ann Dermatol Venereol 136 : 540-5 2009 Phototoxicité induite par l'amoxicilline. Kastalli et coll

ATORVASTATINE (Tahor®)

<p><b>Cholestase hépatique</b> Hépatogastro-entérologie Avec arthralgies, ictère et fièvre après 2 mois de traitement. Evolution lentement favorable après l'arrêt du traitement avec persistance prolongée d'un prurit. Acta Gastroenterol Belgica 71 : 318-20 2008 Severe acute cholestatic hepatitis with prolonged cholestasis and bile-duct injury following atorvastatin therapy : a case report. Rahier et coll</p>
<p>BEVACIZUMAB (Avastin®) <b>Complications au niveau du site opératoire</b> Chirurgie Observations de complications retardées au niveau du site opératoire chez des patients opérés pour un cancer du colon métastatique (et après radiothérapie pré-opératoire). Le délai entre l'intervention et l'instauration du traitement adjuvant variait entre 11 et 57 mois. Ann Surg Oncol 16 : 856-60 2008 Bevacizumab related surgical site complication despite primary tumor resection in colorectal cancer patients. Bege et coll</p>
<p>CETUXIMAB (Erbix®) <b>Méningite aseptique</b> Neurologie Deux cas chez des patients traités pour des cancers ORL. Fièvre, céphalées, LCR avec polynucléose neutrophile et protéinorraque. Traitement antibiotique empirique de l'épisode. Possibilité de reprendre ultérieurement sous couvert d'anti-histaminiques avec ou sans corticoïdes. Ann Oncol 20 : 1609-11 2009 Cetuximab-induced aseptic meningitis. Feinstein et coll</p>
<p>CHLOROQUINE (Nivaquine®) <b>Bloc auriculoventriculaire</b> Cardiologie Deux cas de patientes traitées pendant plusieurs années par cet antipaludéen pour un lupus. Nécessité de mise en place d'un stimulateur-cardiaque. Mise en évidence de concentrations élevées de chloroquine et démonstration dans l'un des cas d'un polymorphisme génétique concernant le CYP2C8, ABCB1 et CYP3A4. Intérêt d'un dépistage précoce d'un trouble de conduction (suivi ECG). Ann Dermatol Venereol 136 : 530-5 2009 Cardiotoxicité après un traitement au long cours par chloroquine chez deux patientes lupiques. Saussine et coll</p>
<p>CITALOPRAM (Séropram®) <b>Thrombopénie</b> Hématologie Survenue après 4 semaines de traitement chez une femme de 32 ans avec hémorragies. 41000 plaquettes/mm<sup>3</sup>. Des arguments en faveur d'une origine périphérique. Evolution rapidement favorable à l'arrêt. Psychosomatics 50 : 297-8 2009 Citalopram-induced bleeding due to severe thrombocytopenic. Andersson et coll</p>
<p>CLOZAPINE (Leponex®) <b>Troubles obsessionnels compulsifs</b> Neurologie Sept cas (6 hommes et 1 femme) de patients traités au long cours pour des troubles schizo-affectifs (en moyenne 9 ans). Apparition au bout de quelques années de TOC résistants à toutes les prises en charge (thérapies cognitivo-comportementales, antidépresseurs...). Efficacité de l'ajout d'ariziprazole. Clin Neuropharmacol 32 : 227-9. 2009 Clozapine-induced obsessive-compulsive syndromes in prove in combination with ariziprazole. Englisch et Coll.</p>
<p>CLOZAPINE (Leponex®) <b>Distension colique</b> Hépatogastro-entérologie Chez un homme de 26 ans traité depuis près d'une année pour une schizophrénie. Apparition progressive d'une distension abdominale se produisant après le repas puis douleurs s'aggravant progressivement et nausées. Hospitalisé pour obnubilation avec troubles ventilatoires. Distension majeure d'une partie du grêle et de l'ensemble du colon. Complication choc septique et défaillance multiviscérale avec acidose, hyperammoniémie. Nécessité d'une résection colique et d'une partie de l'iléon. Conséquences (ici négligées) des effets anticholinergiques et antiserotoninergiques. N Engl J Med 361 : 1487-96 2009 A 26 year old man with abdominal distension and shock. Alam et coll</p>
<p>COLCHICINE (Colchimax®) <b>Pancytopenie</b> Hématologie Deux cas, le premier dans le cadre d'une tentative de suicide (avec diarrhée, insuffisance rénale et hépatique, thrombopénie, neutropénie et anémie). Le second dans le cadre du traitement d'une prévention de crises de goutte (1 mg/j au long cours). Dans les deux cas, évolution fatale. Br J Haematol 146 : 465 2009 Haematological toxicity of colchicine. Dickinson et coll.</p>
<p>ENFUVIRTIDE (Fuzeon®) <b>Amyloïdose au point d'injection</b> Dermatologie Dans les suites d'un traitement prolongé, apparition de placards volumineux, tendus et indurés avec fragilité cutanée en regard. Diagnostic porté avec analyse histologique d'une de ces lésions qui avait été excisée. Pas d'anomalie plasmocytaire ou d'argument en faveur d'une amyloïdose systémique. Ann Intern Med 151 : 515-6 2009 Localized amyloidosis at the site of enfuvirdine injection. Murilla et coll</p>
<p>ESCITALOPRAM (Seroplex®) <b>Hyponatrémie</b> Métabolisme Observation d'hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'ADH. Responsable de troubles de vigilance chez une patiente âgée de 73 ans. J Supp Oncol 7:119 2009 Antidepressant drugs in cancer patients : the case of citalopram. Tsali et coll</p>
<p>FER (Sulfate) <b>Ulcération oesophagienne</b> Hépatogastro-entérologie Observation chez une femme de 85 ans qui avait injecté (par erreur) 4 cp/j depuis une dizaine de jours. Dysphagie et régurgitation de sang. A l'endoscopie, dilatation de la partie haute de l'oesophage avec une ulcération profonde. Gastroenterologia Hepatologia 50 : 551-2 2008 Severe oesophagitis due to an overdose of iron tablets. Cerezo et coll</p>
<p>FER (Sulfate ferreux) <b>Ulcère gastrique</b> Hépatogastro-entérologie Observation chez une patiente âgée de 88 ans pour anémie alors qu'elle recevait cette supplémentation ferrique au long cours. A l'endoscopie, plusieurs ulcérations, gastriques dont une profonde (pas d'antécédent de maladie ulcéreuse ou de notion de prise d'AINS). Arguments en faveur du rôle du fer au plan histologique. Clin Gastroenterol Hepatol 7 A 22 2009 Iron ulcers Parsi et coll</p>
<p>FUROSEMIDE (Lasilix®) <b>Pemphigoïde bulleuse</b> Dermatologie Localisée au niveau des zones photo-exposées. Evolution favorable sous corticoïdes mais réapparition des lésions lorsque les doses de corticoïdes ont été réduites. Après arrêt du furosemide, disparition rapide de celles-ci.</p>

Eur J Dermatol 19 : 500-3 2009 Brumsting-Perry type localised bullous pemphigoid possibly induced by furosemide administration and sun exposition. Takeichi et coll

GEMCITABINE (Gemzar®)

**Myelosuppression** Cancérologie

Trois cas chez des patients traités pour cancer du pancréas. Leucopénie, thrombopénie et atteinte de niveau variable de la lignée rouge. Dans 2 cas sur trois, mise en évidence d'un polymorphisme génétique (CDA\*3/\*3).

Br J Cancer 100 : 870-5 2009 Homozygous CDA\*3 is a major cause of life threatening toxicities in gemcitabine-treated Japanese cancer patients.

Uemo et coll

INDORAMINE (Vidora®)

**Torsade de pointes** Cardiologie

Deux observations dans le cas de surdosages. Dans un délai bref, survenue de crises d'épilepsie dans un cas avec mise en évidence ensuite d'un allongement marqué du QT puis 5 épisodes documentés de torsades de pointes. Evolution favorable dans les deux cas avec retour à un QTc normal.

Int J Cardiol 133 : e73-5 2009 Torsade de pointes a severe and unknown adverse effect in indoramin self poisoning. Nisse et coll

ITRACONAZOLE (Sporanox®)

**Insuffisance cardiaque** Cardiologie

Chez un patient d'une quarantaine d'années traité pour une infection pulmonaire fongique invasive. Insuffisance cardiaque avec altération marquée de la fonction systolique (fraction d'éjection à 26 %). Pas d'amélioration tant que ce traitement était poursuivi. Huit jours après l'arrêt de l'itraconazole, récupération d'une fonction cardiaque satisfaisante.

Inf Med 25 : 292-3 2009 Life-threatening heart failure associated with itraconazole. Brown et coll

LAMOTRIGINE (Lamictal®)

**Syndrome d'hypersensibilité**

Mise au point à propos de 3 observations dont 2 en association avec le phénobarbital avec la triade fièvre, éruption cutanée et défaillance multiviscérale. Non-respect dans ces cas, des règles d'augmentation progressive et prudente des posologies de lamotrigine. Le 3ème cas correspondait à un DRESS syndrome.

Rev Neurol 2009 Syndrome d'hypersensibilité aux anti-épileptiques. Cas particulier de la lamotrigine. Tailla et coll

MEPHENESINE (dans le baume Algipan®)

**Pustulose exanthématique aiguë généralisée** Dermatologie

Toxidermie exceptionnellement rapportée avec un médicament topique. L'éruption était initialement localisée à la main gauche et au dos avant de diffuser. Notion de l'application 4 jours plus tôt d'Algipan® avec la main gauche sur le dos de ce patient lombalgique. Evolution favorable. Tests épicutanés positifs avec le produit entier. Rôle de la méphénésine ayant des effets décontracturants aussi retrouvés dans le Traumalgy® et le Décontractyl® ? D'autres principes pourraient aussi être en cause.

Ann Dermatol Venereol 136 : 709-12 2009 Pustulose exanthématique aiguë généralisée induite par l'application d'Algipan®. Beltran et coll

MINOCYCLINE (Mestacine®, Mynocine®)

**Pigmentation cutanée** Dermatologie

Observation chez une femme de 21 ans traitée pour acné depuis 5 ans. Zones de pigmentation noirâtres ressemblant à des hématomes.

Cutis 84 : 22-6 2009 Minocycline-induced pigmentation mimicking persistent ecchymosis. Youssef et coll

NICORANDIL (Adancor®, Ikorel®)

**Ulcère pénien** Dermatologie

Chez un patient de 82 ans insuffisant cardiaque traité par ce médicament au long cours, installation d'une ulcération pénienne d'aggravation rapide avec exposition du gland et des corps caverneux et éversion du sillon balano préputial, surinfection. Après que le rôle du nicorandil ait été envisagé arrêt de celui-ci ce qui a permis une évolution favorable. Après 2 mois, réépidermisation progressive.

Nouv Dermatol 28 : 307-8 2009

PEMETREXED (Alimta®)

**Pustulose exanthématique aiguë généralisée** Dermatologie

Première publication rapportant ce type de toxidermie rapportée chez un homme de 62 ans traité pour carcinome bronchique métastatique à cellules squameuses. Réaction cutanée survenue 1 semaine après la 1ère perfusion. Réapparition des mêmes réactions cutanées lors d'une seconde perfusion.

Clin Exp Dermatol 34 : 337-9 2009 Acute generalized exanthematous pustulosis after pemetrexed and recurrence after re-introduction. Bracke et coll

SORAFENIB (Nexavar®)

**Erythème polymorphe** Dermatologie

Survenue 2 semaines après une reprise de traitement. Evolution favorable après 2 semaines de corticothérapie.

Clin Exp Dermatol 34 : e368-9 2009 Erythema multiforme induced by sorafenib. Feltes et coll

STRONTIUM (Protelos®)

**Syndrome d'hypersensibilité de type DRESS syndrome**

Après 2 semaines de traitement, altération de l'état général avec perte de poids, vomissements, céphalées puis éruption cutanée diffuse maculopapulaire puis insuffisance rénale avec protéinurie, hyperéosinophilie. Evolution fatale sous corticoïdes.

Nephrology 14 : 624 2009 Strontium ranelate as a cause of acute renal failure and DRESS syndrome. Iyer et coll

STRONTIUM (Protelos®)

**Syndrome d'hypersensibilité**

Les deux premiers cas publiés de cet effet indésirable maintenant bien identifié. Survenue ici chez des femmes de 69 et 78 ans respectivement après 10 j et 3 semaines de traitement.

Allergy 64 : 658-9 2009 Strontium ranelate-induced DRESS syndrome : first two case reports. Jonville-Bera et coll

STRONTIUM (Protelos®)

**Syndrome d'hypersensibilité**

Cas de DRESS syndrome chez une femme de 70 ans. Après 4 semaines de traitement, éruption généralisée avec apparition dans un second temps, de phlyctènes. Quelques jours plus tard, oedème de la face avec conjonctivite, aspect de dermatite exfoliative avec Nikolsky positif. Hyperéosinophilie, désaturation en O2, insuffisance rénale avec protéinurie.

Clin Exp Dermatol 34 : e 349-0 2009 Bullous DRESS in a patient on strontium ranelate. Krantinel et coll

<p>SULFASALAZINE (Salazopyrine®)  <b>Méningite aseptique</b> Neurologie  Deux cas rapportés chez des patients respectivement de 56 et 60 ans dans le cadre de pathologies rhumatismales dans un cas au bout de quelques semaines de traitement dans l'autre après quelques mois. Avec hyperthermies. Dans les deux cas, évolution rapidement favorable après l'arrêt du traitement.  Rev Neurol 2009 Méningite aseptique induite par la salazopyrine. Houitte et coll</p>
<p>TETRAZEPAM (Myolastan®)  <b>Toxidermies</b> Dermatologie  Série française de neuf cas de réactions cutanées, sept éruptions maculopapuleuses, un cas classé érythème pigmenté fixe et un syndrome de Stevens Johnson. Exploration allergologique avec patch, tests positifs dans huit cas (limite dans le dernier). Tests négatifs pour les autres benzodiazépines testés.  Cont Dermatit 61 : 53-6 2009 No cross-reactions between setrazepam an other benzodiazepines : a possible chemical explanation. Barbaud et coll</p>
<p>TRASTUZUMAB (Herceptin®)  <b>Thrombopénie</b> Hématologie  Sévère, survenue après 4 j de traitement, de mécanisme auto-immun ? Evolution favorable après immunoglobulines IV et corticoïdes (et passage à un inhibiteur de l'aromatase pour le cancer du sein).  Ann Oncol 20 : 1606-7 2009 Severe drug-induced thrombocytopenia after treatment with trastuzumab but not lapatinib. Cathomas et coll</p>
<p>VALSARTAN (Tareg®)  <b>Lichen plan</b> Dermatologie  Première publication d'un tel effet indésirable à propos de 2 cas (délai de 1 et 2 mois après début du traitement). Relation avec le traitement qui, lorsqu'il a été interrompu, a permis (avec une corticothérapie locale) la disparition sur 1 à 2 mois de l'atteinte cutanée.  Clin Exp Dermatol 34 : e334-5 2009 Linear lichenoid drug eruption induced by valsartan. Gencoglan et coll</p>
<p>VARENICLINE (Champix®)  <b>Hallucinations</b> Neurologie  Chez une femme de 43 ans sans antécédent psychiatrique. Apparues au bout de quelques jours de la cure de sevrage tabagique. Amélioration rapide à l'arrêt et réapparition lors de la reprise 6 mois plus tard. Complication pouvant survenir même en l'absence d'antécédents.  Acta Neuropsych 21 : 268-9 2009 Varenicline may induce psychotic symptoms in subjects without previous history of psychiatric disorders. Bancila et coll</p>
<p>VARENICLINE (Champix®)  <b>Syndrome myasthénique</b> Neurologie  De type Lambert-Eaton avec sensation de fatigue et de faiblesse musculaire dans les jambes puis de façon diffuse, avec sécheresse buccale et impériosités mictionnelles chez une femme de 61 ans traitée depuis quelques jours pour sevrage tabagique. Evolution favorable à l'arrêt. Lié à l'effet sur les récepteurs nicotiniques sur une anomalie préexistante.  Muscle and Nerve 40 : 486-7 2009 Lambert-Eaton myastenic syndrome following varenicline (Chantix®) use. Abou-Zeid et coll</p>

# VIGIPHARM - AMIENS

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

ET DE RENSEIGNEMENT SUR LE MEDICAMENT DE PICARDIE

SOMMAIRE	PAGE
1- Informations de l'Afssaps, de l'Agence européenne (EMA) et de l'industrie pharmaceutique	2
A- Rappel sur les précautions à prendre pour éviter les éruptions cutanées sévères et les réactions d'hypersensibilité sous lamotrigine (Lamictal®)	2
B- L'olanzapine (Zyprexa®) sous une nouvelle forme à libération prolongée commercialisée avec une mise en garde sur un risque de perturbations cliniques après l'injection	2
C- Risque de surdosage du nouveau-né et du nourrisson sous Perfalgan® (par confusion entre mg et ml)	3
D- Rappel des mises en garde concernant le Protopic® à l'occasion d'une nouvelle indication	3
E- Avec le « nouveau » Préviscan® quadrisécable, risque de confusion avec un autre comprimé quadrisécable (un générique de lisinopril)	3
F- Un carnet-patient pour l'isotrétinoïne. Une occasion pour rappeler les conditions de prescription et de délivrance chez les femmes en âge de procréer	4
2- Hypoglycémies sévères dans le traitement du diabète et risque de surmortalité. Réévaluation des cibles dans le contrôle du diabète ?	5
3- Polymorphisme génétique du métabolisme du Clopidogrel : également le risque hémorragique	6
4- Majoration (relative = + 9 %) des diabètes sous statines	7
5- Controverse sur le risque de suicide sous anti-épileptiques (suite)	8
6- Cohortes de femmes enceintes vaccinées contre la grippe A (H1N1)	9
7- Reflets de la littérature	9

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

CONTRAIREMENT A CE QUI A ÉTÉ ANNONCÉ LORS DE LA 7<sup>ème</sup> Journée Régionale de Pharmacovigilance, la 8<sup>ème</sup> Journée aura lieu (sauf avis contraire) le 21 octobre 2010.

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

Impression : CHU-AMIENS



## PHARMACOVIGILANCE

CHU Sud 80054 AMIENS Cedex 1

Tél : 03 22 45 54 10 / 03 22 45 57 88  
Fax : 03 22 45 56 60

Courriel : [pharmacovigilance@chu-amiens.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-amiens.fr)  
site Internet : [www.chuamiens.fr/pharmaco/](http://www.chuamiens.fr/pharmaco/)

Rédacteur en chef : Pr M. Andréjak

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

ISSN :

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

## 1- INFORMATIONS DE L'AFSSAPS, DE L'AGENCE EUROPÉENNE (EMA) ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

### A- Rappel sur les précautions à prendre pour éviter les éruptions cutanées sévères et les réactions d'hypersensibilité sous lamotrigine (Lamictal®)

Le signalement de nouveaux cas de syndromes de Lyell et de Stevens Johnson pouvant mettre en jeu le pronostic vital justifie de rappeler les précautions à prendre pour les éviter.

- la posologie de lamotrigine doit être **augmentée de façon progressive** conformément aux schémas posologiques recommandés dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) ;
- **en cas d'association de lamotrigine au valproate de sodium, au di-valproate de sodium (Dépakote®) ou au valpromide (Dépamide®)**, qui doublent la demi-vie de la lamotrigine, le schéma posologique approprié doit être appliqué ;
- en cas de survenue d'une éruption cutanée, il est indispensable de procéder immédiatement à son **évaluation** et à l'**arrêt immédiat** du traitement par la lamotrigine, sauf si l'éruption cutanée est imputée de manière formelle à une autre cause, non médicamenteuse ;
- il est recommandé **de ne pas réintroduire** de traitement par la lamotrigine si celui-ci a été interrompu du fait d'une éruption cutanée à moins que le bénéfice potentiel ne dépasse clairement le risque ;
- en cas de signes d'hypersensibilité, le patient doit être immédiatement examiné et le traitement par lamotrigine arrêté si une autre étiologie ne peut être établie.

Une **information de ce risque** doit être faite aux patients.

Il est par ailleurs rappelé que ce risque est **plus élevé chez l'enfant**.

Lettre aux prescripteurs de janvier 2010 (sur le site de l'Afssaps).

### B- L'olanzapine (Zyprexa®) sous une nouvelle forme à libération prolongée commercialisée avec une mise en garde sur un risque de perturbations cliniques après l'injection

Il s'agit du Zypadhera® mis sur le marché pour le traitement d'entretien chez les patients adultes schizophrènes suffisamment stabilisés par olanzapine orale de la phase initiale du traitement. La prescription est réservée aux spécialistes en psychiatrie exerçant en milieu hospitalier et la délivrance se fait uniquement par la pharmacie hospitalière (médicament de la réserve hospitalière).

Le risque consiste en la possible survenue de manifestations cliniques apparaissant dans les suites l'injection avec dans tous les cas leur disparition dans les 24-72 heures après l'injection. Ces événements se sont produits rarement (chez 1,4 % des patients) entre 1 à 3 heures après injection et très rarement (< 1/10 000 injections) plus de 3 heures après injection.

Ces manifestations correspondent à des symptômes de sédation (allant d'une sédation légère à un coma) et/ou de confusion, désorientation, agitation, anxiété et autres troubles cognitifs. Les autres symptômes observés sont de nature extrapyramidale, dysarthrie, ataxie, agressivité, vertiges, faiblesse, hypertension et convulsion.

Elles sont compatibles avec des concentrations initiales excessives. Compte tenu de ce risque, l'administration de Zypadhera® est réservée aux services d'hospitalisation spécialisée en psychiatrie, ce qui exclut les centres médico-psychologiques et les centres d'accueil thérapeutiques à temps partiel.

Des recommandations sont formulées en particulier :

- injection IM profonde dans le muscle fessier dans un lieu où une surveillance post-injection et un accès à des soins médicaux en cas de surdosage en olanzapine peuvent être assurés.

Les patients doivent être informés de ce risque potentiel et de la nécessité de **rester sous surveillance pendant 3 heures dans un établissement de soin** après chaque administration en présence d'un personnel qualifié afin de détecter ces manifestations cliniques.

Avant l'injection, le professionnel de santé doit s'assurer que le patient sera accompagné pour son retour (le patient ne doit pas conduire). Il ne pourra quitter l'établissement que s'il est bien éveillé et ne présente aucun symptôme compatible avec un surdosage.

C- Risque de surdosage du nouveau-né et du nourrisson sous Perfalgan® (par confusion entre mg et ml)

Cette alerte fait suite à 22 cas répertoriés au niveau international (dont un d'évolution fatale ; 19 cas en Europe dont 9 en France) chez des enfants âgés de 1 jour à 1 an.

Ces accidents par surdosage sont liés à des confusions entre les milligrammes (mg) et les millilitres (ml) (prescription de x mg, administration de x ml), donnant lieu en effet à l'administration d'une dose 10 fois plus importante que la dose prescrite, la spécialité Perfalgan® étant dosée à 10 mg/ml.

Pour rappel, les posologies recommandées sont :

Nouveau-nés à terme, nourrissons et enfants de moins de 10 kg (environ 1 an) :

7,5 mg/kg de paracétamol par administration, soit 0,75 ml de solution par kg, jusqu'à 4 fois par jour. Respecter un intervalle d'au moins 4 h entre deux administrations. La dose maximale journalière ne doit pas excéder 30 mg/kg. Il n'y a pas de donnée d'efficacité et de tolérance disponibles chez les nouveau-nés prématurés.

Enfants de plus de 10 kg (environ 1 an) et de moins de 33 kg :

15 mg/kg en paracétamol par administration, soit 1,5 ml de solution par kg, jusqu'à 4 fois par jour. Respecter un intervalle d'au moins 4 h entre deux administrations. La dose maximale journalière ne doit pas excéder 60 mg/kg (sans dépasser 2 g).

D- Rappel des mises en garde concernant le Protopic® à l'occasion d'une nouvelle indication

Le Protopic® (pommade contenant l'immunosuppresseur tacrolimus) a maintenant comme nouvelle indication le traitement d'entretien de la dermatite atopique.

Les précautions suivantes sont rappelées à cette occasion :

- pas d'utilisation en dessous de 16 ans,
- le traitement expose à un risque accru d'infections à herpès virus ; leur survenue impose une réévaluation du rapport bénéfice-risque,
- il faut réduire l'exposition solaire et éviter les UV (solarium, UVB ou PUVA-thérapie),
- pas d'application sur des lésions considérées comme étant potentiellement malignes ou précancéreuses,
- pas d'utilisation pendant la grossesse, allaitement déconseillé.

E- Avec le « nouveau » Préviscan® quadrisécable, risque de confusion avec un autre comprimé quadrisécable (un générique de lisinopril)

Les difficultés de fractionnement du Préviscan® souvent nécessaire pour ajuster le niveau d'INR ont amené au développement d'une nouvelle forme du comprimé (pour pouvoir disposer, ce qui n'était pas possible antérieurement, de quarts de comprimés aussi équivalents que possible et adapter les doses de cet anti-coagulant).

Il existe cependant une très étroite similitude entre la forme de ce comprimé quadriséable en forme de trèfle à 4 feuilles avec une des présentations pharmaceutiques de lisinopril (lisinopril EG 20 mg®) avec déjà au moins une erreur par confusion entre ces comprimés.

Il est ainsi recommandé :

- aux pharmaciens hospitaliers d'informer l'ensemble des professionnels de santé de leur établissement de santé de ce changement de forme des comprimés,
- aux pharmaciens d'officine d'informer les patients lors de la délivrance de ce changement de forme des comprimés de Préviscan® 20 mg et de leur préconiser de :
  - conserver les médicaments dans leur blister de façon à pouvoir identifier les comprimés jusqu'au moment de l'administration
  - lire attentivement l'étiquetage du médicament avant sa prise afin d'éviter tout automatisme lié à la forme du comprimé.

#### F- Un carnet-patient pour l'isotrétinoïne. Une occasion pour rappeler les conditions de prescription et de délivrance chez les femmes en âge de procréer

L'isotrétinoïne est indiquée dans le traitement des acnés sévères telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.

Le potentiel particulièrement important d'induire des malformations congénitales avec l'isotrétinoïne (ex RoAccutane maintenant commercialisé sous les noms de Contracné®, Procuta®, Curacné® et Isotrétinoïne Téva®) a fait l'objet de plusieurs enquêtes de pharmacovigilance. La dernière avait montré une augmentation de 30 % de l'incidence des grossesses exposées par rapport à l'enquête précédente, essentiellement liée à l'augmentation importante des grossesses débutant pendant le traitement. Pour cette raison, l'Afssaps a décidé de renforcer les mesures de minimisation du Programme de Prévention des Grossesses par la mise à disposition du carnet-patient pour toutes les patientes en âge de procréer.

Le contenu du carnet-patient est disponible sur le site internet de l'Afssaps à la rubrique 'publications' → 'Affiches/Brochures/Carnets patients', à l'adresse suivante :

<http://www.afssaps.fr/var/afssaps/site/storage/original/application/5ab23a8e90378bdc2e6ae3078fe8182a.pdf>

Le carnet doit être présenté à chaque consultation et à chaque délivrance du médicament.

#### **Lors de la première prescription, les patientes doivent**

- être informées et comprendre le caractère tératogène de l'isotrétinoïne et la nécessité d'éviter toute grossesse,
- lire attentivement et signer un accord de soins et de contraception dont un exemplaire est à conserver dans leur carnet,
- utiliser une contraception efficace depuis au moins 4 semaines,
- présenter un test sérologique de grossesse négatif réalisé dans les 3 jours précédant la première prescription.

#### **Pendant le traitement**, les patientes doivent :

- poursuivre la méthode de contraception efficace,
- effectuer un test sérologique de grossesse tous les mois, dans les trois jours précédant la prescription mensuelle d'isotrétinoïne.

Les prescripteurs doivent désormais reporter les mentions obligatoires (date et résultat du test de grossesse, méthode de contraception) dans le carnet-patiente uniquement

La délivrance d'isotrétinoïne doit avoir lieu au vu des mentions obligatoires reportées dans le carnet de suivi et au plus tard 7 jours après la prescription.

Si ces conditions ne sont pas respectées, aucune délivrance ne devra se faire.

## 2- HYPOGLYCÉMIES SÉVÈRES DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE ET RISQUE DE SURMORTALITÉ. RÉÉVALUATION DES CIBLES DANS LE CONTROLE DU DIABÈTE ?

L'intérêt d'un contrôle très strict du diabète principalement chez les diabétiques de type 2 a fait l'objet de nombreuses études qui ont généré beaucoup de questions et de controverses. Le premier constat est qu'il n'avait pas été démontré jusqu'à récemment que celui-ci pouvait avoir un réel bénéfice en termes de prévention cardiovasculaire. Ainsi, la grande étude UKPDS en 1998 n'avait pas donné de réponse définitive : la significativité n'étant pas atteinte pour ce qui concerne la réduction des infarctus du myocarde.

A partir de 2008, les données se sont accumulées mais avec des résultats en partie contradictoires : l'UKPDS après 20 ans de suivi trouve maintenant un bénéfice cardiovasculaire au contrôle précoce de la glycémie pour le diabète de type 2 (cela étant probablement et principalement la conséquence d'une durée suffisante de suivi).

D'autres données étaient plutôt en faveur d'un effet « neutre ». L'étude ACCORD apportait quant à elle des données opposées avec une surmortalité (relative mais significative) dans le groupe traitement intensif par rapport au traitement habituel du diabète. L'explication en étant un excès de morts subites attribuées aux hypoglycémies sévères qui étaient a priori plus fréquentes dans le groupe traitement intensif.

Des résultats complémentaires de l'étude ACCORD viennent d'être publiés (1).

Pour rappel, plus de 10 000 diabétiques de type 2 avaient été inclus dans cette étude et divisés en deux groupes. L'un (n = 5 106) recevait un traitement intensif pour atteindre une hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) inférieure à 6,0 %, l'autre (n= 5 088) un traitement standard, permettant de maintenir un objectif d' HbA<sub>1c</sub> entre 7,0 et 7,9 %. En février 2008, au bout de 3 ans et demi de suivi, le constat apparaissait clair : une mortalité de 1,42 % dans le bras traitement intensif et de 1,14 % dans le bras traitement standard (HR 1,22, IC 95 % : 1,01 - 1,46 ; p = 0,04). A ce moment précis, les raisons de cette surmortalité étaient encore inconnues, mais les soupçons se portaient comme indiqué précédemment sur les hypoglycémies sévères.

Dans cette nouvelle analyse de l'étude ACCORD, ressort une interprétation différente de celle émise initialement. Les hypoglycémies sévères sont bien associées à une augmentation du risque de décès, mais ceci est observé dans les deux groupes. Dans le groupe traitement intensif, la mortalité annuelle des patients ayant eu au moins un épisode d'hypoglycémie est de 2,8 %, alors qu'elle est de 1,2 % chez ceux n'ayant pas souffert d'hypoglycémies (HR 1,41, IC 95 % : 1,03 - 1,93). Les mêmes constats faits dans le bras traitement habituel, avec une mortalité de 3,7 % quand des hypoglycémies sont signalées versus 1,0 qui n'ont pas présenté d'hypoglycémies (HR 2,30, IC 95 % : 1,46 - 3,65).

Les auteurs constatent de plus que chez les patients qui rapportent au moins un épisode d'hypoglycémie n'ayant pas justifié assistance médicale, le risque de décès est un peu inférieur dans le groupe traitement intensif, avec un HR de 0,74 et la différence est plus significative encore si l'on compare le risque de décès chez les patients ayant présenté des hypoglycémies sévères avec recours médical (HR 0,55).

En conclusion, les auteurs estiment que s'il convient bien entendu d'éviter les hypoglycémies, la surmortalité constatée dans le groupe traitement intensif ne peut leur être imputée.

Tout récemment, ont été rapportées de nouvelles données perturbantes (étude encore seulement disponible en ligne) qui apportent un nouvel éclairage sur la question (2). Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective menée sur 2 cohortes de patients diabétiques de type 2, âgés de plus de 50 ans et provenant d'une base de données enregistrées entre 1987 à 2008 (registre national UK general Practice Research Database), ayant pour objectif d'analyser la survie en fonction du taux d'HbA1c.

La première cohorte comptait 27 965 patients, un contrôle strict par passage d'une monothérapie à une association metformine/sulfamide hypoglycémiant. La deuxième cohorte était faite de 20 005 patients pour lequel était associée une insulinothérapie. La mortalité toutes causes confondues était le critère principal, évalué en fonction du taux d'HbA1c obtenu sous traitement, et classé par déciles et ajustée sur différents paramètres : l'âge, le sexe, la tabagisme, le taux de cholestérol, le risque cardiovasculaire et la morbidité générale. Toutes cohortes confondues, le risque relatif de mortalité toutes causes était de 1,52 (1,32 - 1,76 avec IC à 95 %), soit + 52 % dans le décile d'HbA1c le plus bas (6,4 %, IC : 6 - 6,6 %) et de 1,79 (1,56 - 2,06) dans le décile le plus élevé (10,5 %, 10,1 - 11, 2 %), soit + 79 % ce qui confirme bien entendu la notion du caractère délétère d'un niveau excessif d'HbA1c.

Par ailleurs, le taux d'évènements cardiovasculaires était aussi plus élevé dans le décile d'HbA1c le plus bas. Les résultats se présentent globalement sous la forme d'une courbe en U, avec le risque le plus faible correspondant à une HbA1c moyenne de 7,5 %. Par ailleurs, le risque relatif de mortalité toutes causes était plus élevé dans la cohorte traitée par insuline versus la cohorte sous antidiabétiques oraux tandis qu'un plus grand nombre de patients dans la cohorte sous insuline avait des complications macrovasculaires.

Ces résultats sont cohérents avec ceux de l'étude ACCORD qui avait conclu dès 2008 qu'un objectif d'HbA1c inférieur à 6 % entraînait un surcroît de mortalité chez les patients à risque cardiovasculaire.

Au total, s'il est vrai que des taux d'HbA1c excessifs sont associés à un excès de mortalité, des niveaux trop bas seraient peut-être également délétères, le chiffre optimal pourrait se situer au dessus des cibles généralement recommandées et se situer autour de 7,5 %. Ces résultats sont cependant tirés d'une étude observationnelle donc non exempts de biais et doivent être confirmés. Peut-être peut-on recommander de ne pas être « jusqu'au boutiste » en particulier chez les patients âgés dans la baisse de l'HbA1c.

1- Bonds DE et coll. : The association between symptomatic, severe hypoglycemia and mortality in type 2 diabetes : retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. BMJ 2009 ; 339 : b4909.

2- Currie CJ et coll. : Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes : a retrospective cohort study. Lancet 2010; 375 : 481-9.

### **3- POLYMORPHISME GÉNÉTIQUE DU MÉTABOLISME DU CLOPIDOGREL : ÉGALEMENT LE RISQUE HÉMORRAGIQUE (POUR LES MÉTABOLISEURS ULTRARAPIDES)**

Nous avons envisagé dans le Vigipharm-Amiens d'avril l'existence d'un polymorphisme génétique susceptible d'expliquer des insuffisances d'effet anti-agrégant du clopidogrel (Plavix®) avec trois études concordantes pour relier la survenue, malgré le traitement par clopidogrel, d'évènements cardiovasculaires majeurs avec la mise en évidence des variants alléliques du gène codant pour l'activité

du CYP450 de type 2C19 (permettant au clopidogrel d'être métabolisé en métabolite actif lequel peut se fixer sur le récepteur P2Y12 et ainsi antagoniser l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP.

Parmi les 25 variants décrits pour le gène du CYP2C19, le polymorphisme 2C19\*2 (de fréquence 15-30%) correspond au phénotype mauvais répondeur au clopidogrel.

Des données sont maintenant disponibles pour relier un autre polymorphisme de ce gène qui pourrait à l'opposé expliquer un risque hémorragique accru chez des patients métaboliseurs ultrarapides du clopidogrel. Ainsi, Sibbing et coll (1) ont évalué cette possibilité. Ils avaient mis en évidence une mutation \*17 susceptible d'augmenter l'activité transcriptionnelle du cytochrome 2C19.

Ces auteurs ont étudié 1524 patients coronariens traités par angioplastie et traités par 600 mg de clopidogrel en dose de charge. Le critère d'évaluation était l'agrégation induite par l'ADP (test Multiplate), et cliniquement le taux de saignement et de thrombose de stent à 30 jours.

Les « hyper-répondeurs » ayant la mutation \*17 arrivent à un taux plus élevé d'inhibition plaquettaire avec une réponse « dose de gène-dépendante » (gene dose-effect). Autrement dit, les homozygotes pour le gène muté ont une inhibition plaquettaire plus élevée que les hétérozygotes, eux-mêmes ayant une réponse plaquettaire supérieure à ceux dépourvus de cet allèle.

La conséquence en termes d'hyper réponse antiagrégante est confirmée cliniquement avec augmentation significative du taux de saignements mineurs et majeurs sans pour autant améliorer l'efficacité. Les patients homozygotes ont un risque hémorragique multiplié par 4.

Ce chiffre est obtenu par analyse univariée. L'excès de risque hémorragique dans ce sous-groupe est confirmé en analyse multivariée. L'excès de risque est évalué comme étant équivalent à celui lié à l'âge qui est un facteur reconnu d'excès de risque hémorragique sous clopidogrel.

La nécessité de recours au génotypage systématique des patients candidats à un traitement par clopidogrel n'est pas démontrée car d'autres facteurs que le polymorphisme du métabolisme par le CYP2C19, n'expliquent, comme cela est rappelé dans l'éditorial accompagnant l'article de Sibbing, que 12 % des « mauvaises réponses » au clopidogrel.

Les tests phénotypiques appréciant la réponse anti-agrégante au clopidogrel ont également leurs limites.

Reste pour valider la place d'un génotypage préalable au traitement de démontrer que la recherche des variants alléliques permettra d'améliorer la prise en charge des patients (en comparant un traitement adapté en fonction de ce test et un traitement standard). Une telle étude s'est fixée cet objectif (étude ARCTIC).

1- Sibbing D, Koch W, Gebhard D et coll. Cytochrome 2C19\*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated Patients with coronary stent placement. Circulation 2010 ; 121 : 512-8.

2- Steinhubl SR. Genotyping, clopidogrel metabolism, and the search for the therapeutic window of thienopyridines. Circulation 2010 ; 121 : 481-3.

#### **4- MAJORATION (RELATIVE = + 9 %) DES DIABETES SOUS STATINES**

En 2008 les résultats de l'étude JUPITER conduite avec la rosuvastatine avait fait état du fait que la survenue d'un diabète pouvait être favorisée par la prescription d'une statine avec un risque accru de 26 % par rapport au placebo (intervalle de confiance à 95 % [IC95] entre + 4 et + 51 %).

Une méta-analyse a été menée sur les études de plus de 1 000 patients où une statine était évaluée contre un comparateur autre qu'une statine avec un suivi d'au moins un an et en excluant les études portant chez des patients dialysés ou transplantés.

Sur les 13 essais cliniques retenus, 6 seulement avaient déjà évalué l'incidence du diabète. Pour les 7 autres, les auteurs de la méta-analyse ont demandé aux différentes équipes d'investigateurs de procéder à l'évaluation de l'incidence du diabète dans leurs essais respectifs.

Sur les 91 140 patients inclus dans les 13 essais retenus, 4 278 ont développé un diabète au cours d'un suivi médian de 4 ans : 2 226 sous statine (en pratique cinq différentes : atorvastatine, simvastatine, rosuvastatine, pravastatine et lovastatine) et 2 052 sous traitement comparatif. Ceci correspond à une augmentation de l'incidence du diabète sous statine de 9 % (OR : 1,09 IC 95 % : 1,02-1,17), avec une faible hétérogénéité entre les essais. L'analyse en métarégression fait ressortir un risque plus élevé dans les essais portant sur les populations les plus âgées.

Seuls deux essais (JUPITER avec la rosuvastatine et PROSPER avec la pravastatine) ont retrouvé une association significative entre incidence du diabète et prescription de statines mais une tendance non significative a été constatée dans 7 autres essais, tandis que dans 4 études une tendance non significative inverse était retrouvée.

Globalement, l'augmentation du risque est faible (il n'apparaît en pratique qu'un cas supplémentaire de diabète pour 225 patients traités par statine pendant 4 ans). Ce risque est sans commune mesure avec le bénéfice cardiovasculaire démontré. Néanmoins, il est à prendre en considération à un moment où l'on voit les prescriptions de statines augmenter en général et surtout chez des patients à faible risque. Ce risque apparaît plus particulièrement à prendre en compte chez les patients âgés. Par ailleurs, il serait intéressant de savoir si chez le diabétique l'équilibre glycémique est modifié sous statine. Enfin, se pose la question (non résolue) du mécanisme de cette augmentation de risque de diabète (effet sur un transporteur du glucose ?).

Sattar N, Preiss D, Murray HM et coll. Statins and risk of incident diabetes : a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010 ; 17 février, on-line.

## **5- CONTROVERSE SUR LE RISQUE DE SUICIDE SOUS ANTI-ÉPILEPTIQUES (suite)**

En 2008, la FDA avait suscité une controverse à propos du risque de suicide (intentions comme tentatives) pouvant être majoré par l'usage des médicaments anti-épileptiques (relativement à un placebo, dans des essais randomisés contrôlés).

En s'appuyant sur une base de données concernant près de 48 000 patients suivis pour des troubles bipolaires entre 2000 et 2006, les auteurs d'une nouvelle analyse de la question ont voulu vérifier si ce risque est réellement significatif. Mais contrairement aux conclusions de la FDA, les auteurs de cette nouvelle étude concluent que ce risque d'autolyse n'est pas majoré chez des malades bipolaires recevant par ailleurs des produits anti-comitiaux. Ils suggèrent même un effet opposé : le recours aux anti-épileptiques réduit le taux de tentatives de suicides, aussi bien par rapport aux sujets ne recevant aucun médicament psychotrope que par rapport aux niveaux de TS observés avant l'instauration d'un tel traitement.

Chez les patients ne prenant aucun médicament psychotrope, les anti-comitiaux contribueraient à réduire les TS à un seuil inférieur à celui des sujets sans aucun autre traitement à visée neuro-psychiatrique.

Gibbons RD et coll. Relationship between antiepileptic drugs and suicide attempts in patients with bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry 2009 ; 66 : 1354-60.

## 6- COHORTES DE FEMMES ENCEINTES VACCINÉES CONTRE LA GRIPPE A (H1N1)

Merci à tous ceux qui nous ont déjà permis de contacter leurs patientes enceintes et vaccinées contre la grippe A (H1N1) pour leur proposer de participer à la cohorte nationale. Nous vous rappelons que l'objectif de cette cohorte est d'évaluer les conséquences éventuelles fœtales et néonatales d'une exposition in utero à l'un des vaccins commercialisés. Votre collaboration est précieuse pour que nous puissions identifier ces femmes. Les inclusions continuent toujours actuellement. N'hésitez pas à nous contacter ou à donner nos coordonnées à vos patientes.

Dr Valérie Gras et le CRPV d'Amiens (Tél : 03 22 45 54 10, Fax : 03 22 45 54 11).

Cf article Vigipharm-Amiens Novembre 2009 (II- MISE EN PLACE DU SUIVI D'UNE COHORTE DE FEMMES ENCEINTES VACCINEES CONTRE LA GRIPPE A (H1N1))

## 7- REFLETS DE LA LITTERATURE

<p>IMATINIB (Glivec®) <b>Pseudo-porphyrisme</b> Hématologie Observation chez un patient de 42 ans traité pour LMC par imatinib depuis plusieurs mois. Apparition de phlyctènes hémorragiques à l'origine du diagnostic. Complication parfois exceptionnelle à ajouter aux différents types de réactions cutanées possibles sous imatinib. Complication rapportée parfois à des médicaments (AINS, antibiotiques, diurétiques, rétinoïdes). Clin Exp Dermatol 34 : 705-7 2009 Imatinib-induced pseudoporphyria. Timmer de Lik et coll.</p>
<p>LANSOPRAZOLE (Lanzor®, Ogest®...) <b>Lupus cutané de forme sub-aiguë</b> Dermatologie Apparue chez une femme de 61 ans traitée depuis 7 semaines par le lansoprazole dans le cadre d'un reflux oesophagien. Evolution favorable sur quelques semaines après arrêt du traitement. Notion d'une reprise du lansoprazole avec réapparition des mêmes lésions. Clin Exp Dermatol 34 : 733-4 2009 Lansoprazole-induced subacute lupus erythematosus. Panting et coll.</p>
<p>SUNITINIB (Sutent®) <b>Leucoencéphalopathie postérieure réversible</b> Neurologie Observation chez une femme de 48 ans traitée au long cours pour un cancer du rein. Deux semaines après introduction de sunitinib en raison de l'apparition de métastases, convulsions associées à une poussée hypertensive. A l'IRM, oedème bilatéral au niveau du cervelet et des régions cérébrales postérieures. Evolution favorable à l'arrêt. Int Med J 39 : 341-2 2009 Reversible posterior leukoencephalopathy associated with sunitinib. Chen et al</p>
<p>TRAMADOL (Topalgic®) <b>Aggravation d'une maladie de Parkinson</b> Neurologie Observation chez un patient de 74 ans ayant une maladie de Parkinson évoluant depuis 9 ans, traité par dopathérapie et agonistes dopaminergiques. Dans le cadre de douleurs ostéoarticulaires, l'introduction de tramadol s'est traduite au bout de 2 semaines par l'aggravation des tremblements et une gêne marquée aux activités de la vie quotidienne. Retour au niveau initial du Parkinson après l'arrêt du tramadol. Mov Dis 24 : 622-3 2009 Tramadol hydrochloride use and acute deterioration of Parkinson's disease. Mellot et coll.</p>
<p>VORICONAZOLE (Vfend®) <b>Atteinte musculaire</b> rhumatologie Décrite chez une patiente de 34 ans traitée depuis 2 mois pour une aspergillose pulmonaire invasive avec l'apparition de myalgies et de faiblesse musculaire. Evolution favorable à l'arrêt. Diagnostic de myosite à l'IRM. J Clin Rheumatol 15 : 350-3 2009 Voriconazole-associated myositis. Shammugan et coll</p>
<p>OLANZAPINE (Zyprexa®) <b>Crises convulsives</b> Neurologie Chez un patient schizophrène âgé de 27 ans. Trois mois avec mise en route de ce neuroleptique (en association avec un traitement antidépresseur par sertraline), deux crises tonico-cloniques. Après arrêt de la seule olanzapine (et poursuite du reste du traitement), pas de nouvelle crise et normalisation du tracé EEG. Clin Neuropharmacol 32 : 297-8 2009 Clozapine-induced clinical seizure : a case report. Behere et coll</p>
<p>MISOPROSTOL (Cytotec®) <b>Eruption lichenoïde</b> Dermatologie Dans le cadre d'une utilisation intravaginale (à visée abortive), Lésions apparues 2 mois plus tard (violacées, prurigineuses, papulosquameuses au niveau des deux jambes puis avec extension à l'abdomen et aux mains). Diagnostic affirmé histologiquement. Evolution lentement favorable sous corticothérapie locale. Patch-test positif pour le misoprostol. Contact Dermatitis 63 : 240-2 2009 Lichenoid drug eruption induced by misoprostol. Cruz et Loff</p>
<p>SULPIRIDE (Dogmatil®) <b>Torsade de pointes</b> Cardiologie Observation chez une femme de 22 ans dans le cadre d'une tentative de suicide, Cinq heures après la prise de 30 cp à 50 mg, nausées, crampes musculaires, polypnée. Mise en évidence dans le premier bilan d'une élévation des enzymes musculaires. Peu après l'admission, syncope et diagnostic de torsade de pointes. Allongement relativement prolongé du QT à l'ECG. Am J Emerg Med 27 : 1016e1-3 2009 Long QT syndrome and torsade de pointes induced by acute sulpiride poisoning. Chang et coll</p>

<p>SUNITINIB (Sutent®)  <b>Aggravation d'une hypertension artérielle</b> Cardiologie  Chez un patient traité préalablement pour HTA, perte du contrôle de l'HTA (avec passage à l'HTA sévère associée à une protéinurie et une altération de la fonction rénale).  Clin Nephrol 72 : 73-8 2009 Sunitinib treatment in patients with severe renal function impairment. Lainakis et coll</p>
<p>PIPERACILLINE-TAZOBACTAM (Pipéracilline®)  <b>Thrombopénie</b> Hématologie  Chez un patient de 78 ans traité depuis une semaine, thrombopénie profonde (3000 plaquettes/mm<sup>3</sup>). Ecchymoses et pétéchies. Réélévation rapide de la numération plaquettaire après arrêt de l'antibiotique.  Clin Nephrol 72 : 240-3 2009 Profound thrombocytopenia associated with piperacillin in a hemodialysed patient. Yan et coll</p>
<p>SITAXENTAN (Thelin®)  <b>Atteinte hépatique</b> Hépto-gastro-entérologie  Deux observations (les premières publiées) avec évolution vers une insuffisance hépatique fulminante dans l'indication de cet anti-endothéline, l'hypertension artérielle pulmonaire. Délai de survenue 3 et 4 mois. Evolution favorable dans un cas.  Eur Resp J 34 : 770-1 2009 Sitaxentan-induced hepatic failure in two patients with pulmonary arterial hypertension. Lavelle et coll</p>
<p>PRISTINAMYCINE (Pyostacine®)  <b>Réactions d'hypersensibilité immédiate</b> Immuno-allergologie  Trois cas de manifestations survenues entre 15 et 30 minutes après prise de l'antibiotique, 2 cas avec hypotension. Dans les 3 cas, angioedème et urticaire. Confirmation du rôle de la pristinamycine par des tests cutanés et d'activation des basophiles.  Allergy 64 : 1694 2009 IgE-mediated allergy to pristinamycin : the value of skin tests and basophil activation tests. Bensard et coll.</p>
<p>MINOCYCLINE (Mestacine®, Mynocine®...)  <b>Pigmentation valvulaire</b> Cardiologie et Dermatologie  Localisation très particulière de phénomènes de pigmentation noirâtre (effet connu sur le plan cutané) touchant ici l'appareil valvulaire aortique et la racine de l'aorte et constatée par des chirurgiens cardiaques. Mise en évidence histologique de dépôts pigmentaires.  Ann Thor Surg 88 : 1704 2009 Minocycline-induced pigmentation of aortic valve and sinuses of valvula. Belcher et coll.</p>
<p>SIMVASTATINE (Lodales®, Zocor®)  <b>Rupture tendineuse</b> rhumatologie  Rupture bilatérale des tendons d'Achille chez un homme de 47 ans ayant une activité physique importante (escalade régulière en montagne) à l'occasion d'un effort physique important (lors de l'arrestation d'un pick-pocket !). Confirmation par imagerie. Réparation chirurgicale.  Phys Ther Sports 10 : 150-2 2009 Simultaneous bilateral Achilles tendon ruptures associated with statin medication despite regular climbing exercise. Carmont et coll</p>
<p>VARENICLINE (Champix®)  <b>Pustulose exanthématique aiguë généralisée</b> Dermatologie  PEAG apparue après 7 jours de traitement. Diagnostic confirmé histologiquement.  Clin Exp Dermatol 34 : e362-3 2009 Varenicline-induced acute generalized exanthematous pustulosis. Attili et coll.</p>
<p>ZOLPIDEM (Stilnox®)  <b>Dépendance Syndrome de sevrage</b>  Chez une patiente recevant 10 mg/j depuis 2 ans, augmentation progressive des doses jusqu'à 1200 mg/j. S'est retrouvé en sevrage brutal. Après 4 j, convulsions. Nécessité d'organiser un sevrage très progressif en cas de consommation sur un temps très prolongé.  Rev Med Liege 54 : 407-8 2009 Zolpidem dependence and withdrawal seizure. Pitchot et coll.</p>
<p>ZOLPIDEM (Stilnox®)  <b>Somnambulisme</b>  Observation chez une femme de 43 ans de somnambulisme avec prise de nourriture et conduite automobile pendant la période de sommeil. Evolution sur plusieurs années (3 épisodes/semaine) survenant 1-2 h après prise médicamenteuse.  J Clin Sleep Med 5 : 475-6 2009 Zolpidem induced sleepwalking : fluorine-18-fluorodeoxyglycose analysis. Hoque et coll.</p>

# VIGIPHARM - AMIENS

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

ET DE RENSEIGNEMENT SUR LE MEDICAMENT DE PICARDIE

SOMMAIRE	PAGE
1- Informations de l'Afssaps, de l'Agence Européenne (EMA) et de l'industrie pharmaceutique	2
A- Des recommandations pour le suivi cardio métabolique des antipsychotiques	2
B- La bécaplermine (Regranex®) est maintenant contre-indiquée chez les patients présentant un cancer	3
C- Communication de l'Afssaps auprès des pharmaciens d'officine : ne pas confondre Lamictal® et Lamisil®	3
D- L'Aclasta® (acide zolédronique 5 mg pour perfusion) ne doit pas être administré chez les patients dont la clairance est inférieure à 35 ml/min et/ou déshydratés	3
E- Rappel de lots de génériques du clopidogrel pour anomalies constatées dans leur fabrication	4
F- L'Immunoplex® n'est pas un médicament	4
G- Evaluation par la FDA du risque potentiel de troubles du rythme avec le saquinavir	5
2- Corticothérapie inhalée à fortes doses lors du premier trimestre de la grossesse et risque de malformations congénitales	5
3- La prégabaline (Lyrica®) pourrait induire des troubles cognitifs (modérés)	5
4- Des risques (attendus mais parfois méconnus) de l'utilisation de l'eau oxygénée	6
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.

La 8<sup>ème</sup> Journée de Pharmacovigilance est programmée le 21 octobre 2010 et aura parmi les thèmes prévus, une réflexion sur les risques d'effets indésirables potentiellement associés aux spécialités génériques.

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



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

## PHARMACOVIGILANCE

CHU Sud 80054 AMIENS Cedex 1

Tél : 03 22 45 54 10 / 03 22 45 57 88

Fax : 03 22 45 56 60

Courriel : [pharmacovigilance@chu-amiens.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-amiens.fr)

site Internet : [www.chuamiens.fr/pharmaco/](http://www.chuamiens.fr/pharmaco/)

Rédacteur en chef : Pr M. Andréjak

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

ISSN :

# 1- INFORMATIONS DE L'AFSSAPS, DE L'AGENCE EUROPÉENNE (EMA) ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

## A- Des recommandations pour le suivi cardio métabolique des antipsychotiques

Les antipsychotiques (ou neuroleptiques) qu'ils soient classiques ou atypiques (= 2<sup>ème</sup> génération) peuvent être responsables d'une prise de poids et de désordres glucidiques et lipidiques. C'est le cas plus particulièrement en ce qui concerne le risque glucidique (diabète) de l'olanzapine (Zyprexa®...) et de la clozapine (Leponex®...).

Il est cependant difficile de faire la part des facteurs de risque cardiovasculaire associés aux maladies psychiatriques qui justifient ces traitements et du rôle propre à ceux-ci.

Il est proposé un suivi particulier de ces patients dans le cadre d'une collaboration étroite entre psychiatres et médecins traitants.

### **Avant la mise sous traitement**

Il est important de :

- De rechercher les troubles métaboliques préexistants et des facteurs exposant le patient au risque de développer des troubles cardio-métaboliques en précisant les points suivants :
  - antécédents médicaux personnels et familiaux (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, décès précoce d'origine cardiovasculaire dans la famille), traitements en cours, particulièrement ceux pouvant interférer avec les métabolismes glucidique et lipidique ;
  - hygiène de vie : habitudes alimentaires, activité physique, consommation d'alcool, toxicomanie, tabagisme.
  - bilans : pesée, calcul de l'IMC, périmètre ombilical, pression artérielle à l'aide d'un brassard huméral adapté à la circonférence du bras, cholestérol (total, LDL, HDL), triglycérides, glycémie. Si des anomalies sont détectées, le prescripteur peut être amené à orienter le patient vers un spécialiste pour une prise en charge adaptée.
- D'informer les patients et leur entourage sur le risque de survenue de troubles métaboliques pour les patients d'adopter un régime alimentaire équilibré, de pratiquer une activité physique régulière et, s'il y a lieu, de diminuer la consommation d'alcool et/ou de tabac, de surveiller leur poids, de consulter rapidement en cas de survenue de symptômes évocateurs d'un diabète (notamment polyurie, polydipsie, perte de poids).

### **Pendant le traitement**

- Contrôler le poids après 1 mois et 3 mois de traitement, puis trimestriellement. Une prise de poids de + de 7 %, surtout si elle est rapide, doit alerter le prescripteur. Elle doit le conduire à vérifier l'absence d'un diabète.
- Doser la glycémie après 3 mois et 12 mois de traitement, puis annuellement.
- Bilan lipidique (cholestérol total, cholestérol LDL, HDL, triglycérides) 3 mois après l'instauration du traitement, puis après 5 ans en cas de bilan normal, ou plus fréquemment selon les données cliniques (prise de poids, diabète).
- Vérifier le niveau de pression artérielle après 3 mois de traitement puis une fois par an.

**Mise au point disponible sur le site de l'afssaps (rédigée avec un groupe d'experts dont le Dr KALOUSTIAN du Centre Hospitalier de Compiègne).**

B- La bécaplermine (Regranex®) est maintenant contre-indiquée chez les patients présentant un cancer

La bécaplermine (Régranex®) est indiquée, en association avec les autres soins adaptés de la plaie, pour la stimulation de la prolifération cellulaire et de la cicatrisation des ulcères diabétiques chroniques profonds d'origine neuropathique et de surface inférieure ou égale à 5 cm<sup>2</sup>.

La bécaplermine est une forme recombinante du facteur de croissance humain dérivé des plaquettes (rhPDGF-BB). Elle a une activité biologique similaire au PDGF naturel (stimulation de la prolifération cellulaire et de l'angiogénèse impliquée dans la cicatrisation des plaies).

Une étude rétrospective comparant l'incidence de survenue des cancers et le taux de mortalité par cancer entre 1622 patients d'un groupe bécaplermine et 2809 patients d'un groupe comparateur, n'a pas montré de différence significative entre les 2 groupes. Néanmoins, une augmentation du risque de mortalité par cancer a été observée chez les patients qui avaient utilisé trois tubes ou plus de bécaplermine (risque relatif = 5,2 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,6 - 17,6).

La survenue de tumeurs malignes à distance du site d'application du gel a par ailleurs été constatée dans des études cliniques et depuis la mise sur le marché. Au vu de ces données et de leur caractère plausible sur le plan biologique, la balance bénéfique risque a été considérée comme ayant changé pour ce groupe particulier de patients. **La bécaplermine est désormais contre indiquée chez les patients présentant une tumeur maligne connue.**

Il est par ailleurs maintenant précisé dans le RCP que, si après les 10 premières semaines de traitement continu par Regranex®, aucun progrès significatif de la cicatrisation n'est observé, le traitement doit être reconsidéré et les facteurs connus pour freiner la cicatrisation (tels qu'une ostéomyélite, une ischémie ou une infection) doivent être à nouveau recherchés. Le traitement doit être poursuivi tant qu'une amélioration de la cicatrisation est constatée lors des contrôles périodiques, sans dépasser une **durée maximale de 20 semaines**.

C- Communication de l'Afssaps auprès des pharmaciens d'officine : ne pas confondre Lamictal® et Lamisil®

Nouvelle communication sur ce risque (déjà largement évoqué dans Vigipharm-Amiens) à propos de **5 cas graves** chez des patients qui, du fait d'une confusion entre ces deux spécialités lors de leur délivrance ont présenté des réactions cutanées graves type syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell (ou d'autres réactions d'hypersensibilité) du fait de posologies initiales excessives et du non respect du schéma d'augmentation des doses. Dans un cas, l'erreur inverse (Lamisil® au lieu de Lamictal®) a été à l'origine de la survenue de crises d'épilepsie. Il est rappelé qu'en cas de doute, le pharmacien doit s'assurer auprès du médecin prescripteur, de l'indication pour laquelle la prescription a été formulée.

D- L'Aclasta® (acide zolédronique 5 mg pour perfusion) ne doit pas être administré chez les patients dont la clairance est inférieure à 35 ml/min et/ou déshydratés

Des cas d'altération franche de la fonction rénale et d'insuffisance rénale (18 cas/100.000 pts-années) ont été observés suite à l'administration d'Aclasta, particulièrement chez les patients présentant une altération rénale préexistante ou d'autres facteurs de risques comme un âge avancé, la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques (par ex : AINS) ou de diurétiques, ou une déshydratation.

L'altération de la fonction rénale peut survenir après la première administration, comme cela a été observé chez certains patients. Des cas d'insuffisance rénale nécessitant une dialyse, voire

d'issue fatale, ont été rapportés. **Aclasta® ne doit pas être administré chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 35 ml/min.** La surveillance de la créatininémie doit être envisagée pour les patients à risque. Les patients doivent être correctement hydratés avant l'administration d'Aclasta®.

Rappels aux professionnels de santé (courrier de l'Afssaps en date du 6 avril 2010) :

- La clairance de la créatinine doit être mesurée avant chaque administration d'Aclasta®,
- Aclasta® ne doit pas être utilisé chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 35 ml/min,
- L'élévation transitoire de la créatininémie peut être plus importante chez les patients ayant une altération de la fonction rénale préexistante,
- **La surveillance de la créatinine sérique doit être envisagée chez les patients à risque.**
- Aclasta® doit être utilisé avec **précaution lorsqu'il est utilisé de façon concomitante avec des médicaments susceptibles d'altérer la fonction rénale,**
- Les patients, et en particulier les patients âgés et ceux recevant un traitement diurétique, doivent être **correctement hydratés** avant l'administration d'Aclasta®,
- La dose unique d'Aclasta® **ne doit pas excéder 5 mg** et la **durée de la perfusion** doit être au **minimum de 15 minutes.**

E- Rappel de lots de génériques du clopidogrel pour anomalies constatées dans leur fabrication

L'Afssaps et l'Agence européenne du médicament (EMA) ont rappelé 3 lots de médicaments contenant du clopidogrel, fabriqués en Inde et dont l'autorisation de mise sur le marché est détenue par le laboratoire Acino Pharma GmbH. Il est indiqué que, bien qu'aucun signal de pharmacovigilance n'ait été signalé, « le site de fabrication de cette substance active ne répond pas aux exigences des bonnes pratiques de fabrication des médicaments ».

Cette mesure de précaution fait suite à une inspection récente des autorités sanitaires allemandes et françaises pour le compte de l'EMA dans les locaux du fabricant en Inde, révélant plusieurs « manquement aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments ».

Les 3 médicaments concernés en France par ce retrait sont :

- **Clopidogrel Ratiopharm GmbH 75 mg**, comprimé pelliculé (AMM européenne, 5 lots),
- **Clopidogrel ISOMed 75 mg**, comprimé pelliculé (AMM nationale, 5 lots) commercialisé par le laboratoire Ratiopharm,
- **Clopidogrel Sandoz 75 mg**, comprimé pelliculé (AMM européenne, 13 lots) commercialisé par les laboratoires Sandoz.

Communiqué Afssaps du 25/03/10.

F- L'Immunoplex® n'est pas un médicament

Il s'agit d'un produit qui d'après une plaquette promotionnelle (et une notice patient), serait indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, les hépatites B et C, les lésions herpétiques, les infections génitales à papillomavirus, la rougeole, la grippe. Ce produit est commercialisé et promu en infraction aux règles normalement applicables à un médicament (dont les études nécessaires à un dépôt d'AMM)... et fait l'objet d'une procédure de suspension de possibilité de prescription, importation, d'utilisation à titre onéreux ou gratuit et de publicité. Décision en date du 10 mars 2010.

## 6- Evaluation par la FDA du risque potentiel de troubles du rythme avec le saquinavir

La FDA évalue actuellement les données qui lui ont été transmises sur des allongements des intervalles QT et PR, observés chez des patients traités par saquinavir (Invirase®). Cet inhibiteur de protéase est utilisé dans le traitement de l'infection à VIH, en association avec le ritonavir.

A l'heure actuelle, ni la prévalence des anomalies électriques, ni leurs conséquences cliniques ne sont connues. En attendant, la FDA recommande aux médecins de ne pas instaurer de traitement par saquinavir :

- chez les patients présentant des antécédents de QT long, des troubles de la conduction cardiaque, une cardiopathie ischémique, une cardiomyopathie ou une cardiopathie structurelle,
- chez les patients en cours de traitement par un antiarythmique de classe IA (comme la quinidine) ou III (amiodarone), ou prenant tout médicament susceptible d'allonger les intervalles QT ou PR.

Quant aux patients déjà traités par saquinavir, il leur est recommandé de ne pas interrompre leur traitement sans avis médical, mais de rechercher d'éventuelles contre-indications dans leurs antécédents cardiaques.

## 2- CORTICOTHÉRAPIE INHALÉE A FORTES DOSES LORS DU PREMIER TRIMESTRE DE LA GROSSESSE ET RISQUE DE MALFORMATIONS CONGÉNITALES

Ce risque ressort du suivi au Canada d'une cohorte de 13 280 femmes enceintes asthmatiques. Les femmes recevant des doses > 1000 µg/j d'équivalent béclométasone en inhalation au cours du 1<sup>er</sup> trimestre ont 63 % de risque d'avoir un nouveau-né avec des malformations que celles qui consomment des doses < 1000 µg/j. A ces plus faibles doses il n'y avait pas d'excès de risque par rapport à des femmes enceintes sans corticothérapie inhalée. La question peut se poser de savoir si est en cause l'inhalation de fortes doses de corticoïdes ou l'asthme sévère et mal contrôlé qui la justifie. Néanmoins, les doses plus fortes (1470 µg/j en moyenne) ont des effets systémiques et l'on sait que les corticoïdes oraux utilisés en début de grossesse augmentent le risque de malformations. D'où la recommandation de réduire au maximum dans la mesure du possible la quantité de corticoïdes inhalés.

J All Clin Immunol 2009 ; 124 : 1229-34 [High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations]. Blais L et coll.

## 3- LA PRÉGABALINE (Lyrica®) POURRAIT INDUIRE DES TROUBLES COGNITIFS (MODÉRÉS)

C'est la conclusion d'une étude menée chez des volontaires sains au Canada. Ces troubles seraient à prendre en considération en cas de traitements très prolongés en particulier chez des patients âgés (douleurs neuropathiques, fibromyalgie...).

L'étude (la première du genre) a porté sur 32 volontaires sains qui ont reçu soit la prégabaline, titrée sur huit semaines jusqu'à 600 mg/j, soit un placebo, pendant 12 semaines.

Des différences significatives entre les deux groupes, montrant à chaque fois un effet négatif de la prégabaline, ont été observées sur trois des six tests cognitifs primaires.

De même, sur une échelle, la Portland Neurotoxicity Scale, qui permet d'évaluer subjectivement les symptômes courants de neurotoxicité, et en particulier la sous-échelle cognitive, les plaintes étaient significativement plus importantes dans le groupe prégabaline que dans le groupe placebo.

En revanche il n'y avait pas de différence sur l'échelle Profile of Mood States (POMS) qui mesure la vigueur, la fatigue, la tension, la dépression, la colère, la confusion.

Ces résultats suggèrent que la prégabaline utilisée à pleine dose thérapeutique pendant 12 semaines peut avoir des effets négatifs sur la cognition d'après des mesures effectuées avec des tests cognitifs « standard ».

Ces résultats ne s'appliquent qu'à la prégabaline à 600 mg/j, la dose maximale recommandée. Des doses plus faibles ont probablement moins de conséquence. De plus, ce risque (qui reste à confirmer) doit être mis en balance avec le bénéfice que les patients peuvent tirer de la prégabaline dans les indications où celui-ci a été mis en évidence.

Neurology 2010 ; 74 : 755-61 [Cognitive effects of pregabalin in healthy volunteers : a double-blind placebo-controlled trial. Salinsky et coll.]

#### 4- DES RISQUES (ATTENDUS MAIS PARFOIS MÉCONNUS) DE L'UTILISATION DE L'EAU OXYGÉNÉE

Il existe plusieurs spécialités d'eau oxygénée (ou peroxyde d'hydrogène) pour application cutanée (eau oxygénée 10 volumes Cooper, Evolupharm, Gilbert, Gifrer, Dosoxygénée) et pour application locale en flacon pulvérisateur (Gilbert). Elles sont **indiquées comme antiseptique dans le nettoyage de peaux érodées, des petites plaies et dans les petites hémorragies capillaires par plaies superficielles.**

Un bilan des effets indésirables de l'eau oxygénée (dans des indications hors AMM c'est-à-dire dans des situations de mésusage) a été présenté récemment au Comité Technique de pharmacovigilance de l'Afssaps (CRPV de Nice responsable de l'enquête). Ce bilan avait été justifié par la survenue d'un **arrêt cardio respiratoire** (du à une **embolie gazeuse**) chez une femme de 65 ans immédiatement après un rinçage urétral par 60 ml d'eau oxygénée injectée à l'aide d'une seringue dans l'embout d'une sonde urinaire.

Les cas non graves étaient représentés par :

- manifestations d'irritation, picotements, hyperhémie conjonctivale voire kératite superficielle après administration oculaire,
- autres manifestations d'irritation après administration nasale.

Parmi les cas graves,

- un cas de rectocolite érosive après administration intrarectale,
- et surtout **6 cas d'embolie gazeuse (en intracavitaire et sous pression** : intravésical, intrarectal, au sein d'un abcès, dans un kyste hydatique hépatique et dans un autre cas par le biais de compresses imbibées appliquées sur un kyste hydatique hépatique).

Dans 2 cas, l'évolution a été **fatale** avec des décès dans les 10 minutes suivant l'administration.

Pour mémoire 2 molécules d' $H_2O_2$  se transforment en  $2H_2O + O_2$  (**sous forme de bulles de gaz**) dont la production explique les phénomènes d'embolie gazeuse.

Dans la littérature, on retrouve au moins 48 cas publiés d'embolies gazeuses par administration dans des cavités closes ou semi-closes, dans des plaies... lors de chirurgie (utilisation lors de lavage per-opératoire !) dans le cadre d'irrigations. Ces embolies gazeuses sont survenues parfois avec des doses très faibles.

Ces cas sont vraisemblablement plus nombreux que ne semblent l'indiquer les notifications en pharmacovigilance ou la littérature.

Au total, **pas d'utilisation dans des cavités, sur des plaies très vascularisées ou sous pansement occlusif.**

## **5- REFLETS DE LA LITTERATURE**

<p>ARIPRAZOLE (Abilify®)  <b>Dyskinésies tardives</b> Neurologie            Chez une femme de 24 ans traitée pour schizophrénie pendant une année lorsque sont apparus des mouvements involontaires de la langue, des mâchoires puis des phénomènes d'akathisie et des tremblements. Observation confirmant la possibilité de voir survenir des dyskinésies tardives même avec des antipsychotiques atypiques.            J Psychopharmacol 23 : 214-5 2009 A case of aripiprazole and tardive dyskinesia. Abbasian et coll</p>
<p>AZITHROMYCINE (Zithromax®)  <b>Pancytopenie</b> Hématologie            Première publication d'un tel effet indésirable. Patient de 81 ans traité pour une otite. Pas d'amélioration sous traitement, mise en évidence alors d'une leucopénie, d'une thrombopénie et d'une anémie. Evolution favorable après remplacement par le céfépime et filgrastim (Neupogen®).            Int Med 48 : 1089-91 2009 Azithromycin-related agranulocytosis in a elderly man with acute otitis media. Kajiguchi T et coll.</p>
<p>CABERGOLINE (Dostinex®)  <b>Valvulopathie</b> Cardiologie            Antécédents de prise d'anorexigènes fenfluraminiques (jusqu'en 1994) puis de bromocriptine jusqu'en 2001, puis de cabergoline pour une hyperprolactinémie. Six ans plus tard, mise en évidence d'une insuffisance aortique avec un aspect épaissi et rétracté des trois sigmoïdes aortiques.            Ann Cardiol Angiol 189-91 2009 Une insuffisance aortique diagnostiquée sous cabergoline. Chagué et coll</p>
<p>CAPTOPRIL (Lopril®)  <b>Eruption lichénoïde</b> Dermatologie            Chez une patiente de 81 ans chez qui est apparue sur plusieurs mois une éruption prurigineuse des membres supérieurs. Pas d'efficacité des corticoïdes locaux. Diagnostic d'éruption lichénoïde. Evolution favorable après l'arrêt de captopril.            Geriatric 64 : 30 2009 Eruption on upper extremities. Levine N</p>
<p>CEFEPIME (Axepim®)  <b>Encéphalopathie</b> Neurologie            Sept cas chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique ou aiguë avec 4 évolutions fatales. Manifestations, essentiellement troubles de vigilance et myoclonies. EEG : 6 fois, il s'agissait d'un état épileptique non convulsif.            Nefrologia 29 : 181 2009 Cefepime-induced encephalopathy in patients with renal failure. Martin Herrera et coll</p>
<p>CEFPODOXIME PROXETIL (Orelox®...)  <b>Hyperprolactinémie</b> Endocrinologie            Avec galactorrhée après prise pendant quelques jours de cefpodoxime pour une fièvre avec toux. Mise en évidence de concentrations très élevées de prolactine. Le reste du bilan était sans particularité. Evolution favorable à l'arrêt avec correction de l'hyperprolactinémie.            Ann Intern Med 152 : 136 2010 Cefpodoxime induced hyperprolactinemic galactorrhea. Khurana et Gambhir.</p>
<p>CINACALCET (Cinacalcet®)  <b>Vascularite cutanée</b> Dermatologie            Première observation publiée chez une femme de 80 ans traitée dans le cadre d'une hyperparathyroïdie secondaire. Survenue après quelques jours d'une éruption purpurique. Aspect de vascularite leucocytoclastique à la biopsie.            Am J Kidney Dis 54 : e5-8 2009 Cinacalcet-induced leukocytoclastic vasculitis. Giannikopoulos et coll.</p>
<p>CLARITHROMYCINE (Zéclar®, Naxy®)  <b>Interaction</b>            Avec le fentanyl (Durogesic®) patch. Patient traité au long cours par patch. Patient BPCO de 81 ans traité pour infection à Helicobacter pylori par un traitement incluant la clarithromycine. 36 heures après la première prise, dépression respiratoire avec hypoventilation extrême et hypoxémie majeure. Myosis serré. Evolution favorable sous naloxone. Résultat de l'inhibition enzymatique du fentanyl par le macrolide.            J Pain Symptom Manag 37 : e2-5 2009 Opioid-induced respiratory depression resulting from transdermal fentanyl-clarithromycin drug interaction in a patient with advanced COPD. Horton et coll.</p>
<p>CLOPIDOGREL (Plavix®...)  <b>Erythème pigmenté fixe</b> Dermatologie            Premier cas publié. Quatre jours après instauration d'un traitement par clopidogrel, apparition des lésions cutanées grisâtres bien circonstrites de la face, du tronc, des épaules... avec prurit et sensations de brûlure. Evolution favorable avec pigmentation résiduelle. Réapparition des lésions dans les heures suivant la prise d'un comprimé.            J Eur Acad Dermatol 23 : 1202-3 2009 Clopidogrel-induced fixed drug eruption. Ghosh et coll.</p>
<p>COTRIMOXAZOLE (Bactrim®...)  <b>Néphropathie interstielle aiguë</b> Néphrologie            Série de 11 cas dans le cadre d'un traitement prophylactique post-transplantation en association au traitement immuno-suppresseur. Aspect de néphropathie interstitielle aiguë à la biopsie rénale 6-15 j après la transplantation. Les taux de ciclosporine ou de tacrolimus étaient dans la zone thérapeutique. Evolution favorable de la fonction rénale à l'arrêt du cotrimoxazole.            Clin Nephrol 72 : 331-6 2009 Trimethoprim-sulfamethoxazole induced acute interstitial nephritis in renal allografts : clinical course and outcome. Garvey JP et coll.</p>

<p>DABIGATRAN (Pradaxa®)  <b>Hémorragie intra-alvéolaire</b> Pneumologie  Patient de 73 ans opéré pour une sciatique ayant présenté en post-opératoire un syndrome de détresse respiratoire en partie attribué à une hémorragie intra-alvéolaire au cours d'un traitement par dabigatran (indiqué dans la prévention des thromboses veineuses profondes). Patient porteur d'une thrombopénie chronique. La prudence vis à vis du risque hémorragique s'impose aussi bien pour les nouveaux antithrombotiques que pour les anciens.  Ann Fr Anesth Rea 28 : 885-8 2009 Imputabilité de mise en jeu du pronostic vital à un inhibiteur de la thrombose. Hanf et coll.</p>
<p>ENTECAVIR (Baraclude®)  <b>Acidose lactique</b> Métabolisme  Série de 5 cas de patients âgés de 36 à 79 ans traités pour une hépatite chronique B de survenue très variable (à 240 jours).  Hepatology 2009 Severe lactic acidosis during treatment with entecavir in patients with impaired liver function. Lange CM et coll.</p>
<p>ETANERCEPT (Enbrel®)  <b>Pemphigoïde bulleuse</b> Dermatologie  Observation chez une femme de 65 ans traitée pour une polyarthrite rhumatoïde depuis 2 ans. Diagnostic clinique confirmé histologiquement. Pas d'anomalie auto-immune associée. Taux élevé d'AC dirigés contre l'antigène BP180. Evolution favorable après arrêt du traitement et 2 mois de traitement par méthotrexate et corticoïdes. Pas de réapparition de la symptomatologie dans les 1,5 ans suivants.  Dermatology 219 : 357-7 2009 Bullous pemphigoid during long-term TNF alpha blocker therapy. Bordignon et coll</p>
<p>FLUINDIONE (Préviscan®)  <b>Interaction</b>  Chez une femme de 48 ans hospitalisée en réanimation pour choc hémorragique. Cette patiente était sous fluindione depuis un an pour une ACFA. Anémie sévère et INR à 11. Métorrhagies sur fibrome utérin et hématurie macroscopique. Rétrospectivement, a été retrouvée la prise tout à fait inhabituelle d'une grande quantité de jus de pamplemousse (3 litres) dans les 48 heures précédant l'hémorragie.  Ann Fr Anesth Rea 28 : 897-9 2009 Surdosage grave en antivitamine K secondaire à l'absorption de jus de pamplemousse. Desmard et coll.</p>
<p>GEMFIBROZIL (Lipur®)  <b>Erythème polymorphe</b> Dermatologie  Première publication faisant état d'un tel effet indésirable avec le gemfibrozil. Après 5 jours de traitement chez un patient de 46 ans, éruption prurigineuse avec sensation de brûlure. Evolution vers la formation de papules puis de phlyctènes. Evolution favorable après corticothérapie initiale.  Am J Med Sci 339 : 868 2010 Erythema multiforme associated with gemfibrozil monotherapy. Yacsar et coll.</p>
<p>HYDROCHLOROTHIAZIDE (Esidrex®)  <b>Oedème pulmonaire</b> Pneumologie  Deux observations après administration d'hydrochlorothiazide une fois en association avec un sartan, l'autre avec l'amiloride. Dans les deux cas, mise en évidence de la responsabilité de l'hydrochlorothiazide par des tests de stimulation des basophiles. Forme particulière d'oedème pulmonaire non cardiogénétique.  Allergy 65 : 135-6 2010 Basophil activation in two cases of hydrochlorothiazide-induced non cardiogenic pulmonary edema. Manso et coll.</p>
<p>INFLIXIMAB (Remicade®)  <b>Pneumopathie interstitielle</b> Pneumologie  Cas chez une femme de 74 ans traitée pour polyarthrite rhumatoïde. Peu après la 2ème administration, apparition d'une dyspnée avec hypoxémie amenant à mettre en évidence à la radio de thorax des infiltrats interstitiels diffus bilatéraux. Crépitants à l'auscultation des bases. Images caractéristiques en verre dépoli au scanner. Evolution favorable après corticothérapie initiale.  Rheumatol Internat 30 : 275-6 2009 Interstitial pneumonitis associated with infliximab therapy without methotrexate treatment. Taki H et coll</p>
<p>ITRACONAZOLE (Sporanox®)  <b>Pustulose exanthématique aigüe généralisée</b> Dermatologie  Dans les suites d'un traitement de 5 jours, terminé 2 jours plus tôt. Eruption de pustules érythémateuses sur la face avec extension rapide au cou et au tronc. Nombreuses petites pustules. Fièvre. Diagnostic de PEAG confirmé et arrêt du traitement. Evolution rapidement favorable à l'arrêt. Evaluation dans cette observation de la production de cytokines.  Clin Exp Dermatol 34 : e709-11 2009 Acute generalized erythematous pustulosis induced by itraconazole : an immunological approach. Cancado GG et coll</p>
<p>LANSOPRAZOLE (Lanzor®)  <b>Colite collagène</b> Hépto-gastro-entérologie  Symptomatologie (douleurs abdominales, diarrhée aqueuse) après environ 3 mois de traitement chez une femme de 67 ans. Aspect oedémateux de la muqueuse du colon gauche et sigmoïde. Diagnostic histologique : épaississement sous épithélial avec dépôts de collagène. Evolution favorable à l'arrêt.  Endoscopy 42 (suppl 2) : e9-10 2010 Linear mucosal defects : a characteristic finding of lansoprazole-associated collagenous colitis. Nomara et coll.</p>
<p>LINEZOLIDE (Zyvoxid®)  <b>Néphropathie interstitielle aiguë</b> Néphrologie  Observation chez un patient de 21 ans traité pour ostéomyélite. Association à une éruption maculopapuleuse, un oedème facial, une hyperéosinophilie avec éosinophilurie et hématurie microscopique, une élévation de la créatininémie.  Ann Pharmacother 43 : 1728 2009 Acute interstitial nephritis associated with linezolid. Marino et coll.</p>
<p>LINEZOLIDE (Zyvoxid®)  <b>Epilepsie partielle</b> Neurologie  Chez un homme de 75 ans avec des antécédents d'épilepsie et de démence d'Alzheimer traité pour infection à SARM d'un ulcère cutané. Après 5 jours de traitement (i.v), survenue d'une épilepsie partielle complexe avec plusieurs épisodes se répétant malgré l'arrêt de la ciprofloxacine qui était associée. Evolution favorable à l'arrêt du linézolide.  Scand J Inf Dis 41 : 540-1 2009 Linezolid-induced complex partial seizures in a patient with epilepsy. Cholongitas et coll.</p>
<p>LINEZOLIDE (Zyvoxid®)  <b>Neuropathie optique</b> Neuro-ophtalmo  Chez une patiente de 70 ans (suivie pour une sarcoïdose oculaire, traitée depuis près de 2 ans par linézolide pour une ostéomyélite à SARM. Evolution lentement favorable après arrêt du traitement.  Jap J Ophthalmol 53 : 420-4 2009 Linezolid-associated optic neuropathy in a patient with ocular sarcoidosis. Kiuchi et coll.</p>

<p>METHOTREXATE (Méthotrexate®)  <b>Lymphome B cutané</b> Dermatologie  Chez une femme de 67 ans traitée pour une polyarthrite rhumatoïde (15 mg/sem) depuis 3 ans. Lésions érythémateuses diffuses avec nodules du tronc, de la face et des membres avec centre nécrotique évoluant vers des ulcérations. A la biopsie, infiltrats lymphocytaires avec des blastes exprimant le CD 20 et réarrangement oligoclonal des récepteurs des cellules B. Pas d'atteinte des autres organes  Clin Exp Dermatol 35 : 59-62 2010 Methotrexate-induced primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma with an angiocentric biological morphology. Pfistershammer et coll.</p>
<p>MINOCYCLINE (Mestacine®)  <b>Pneumopathie à éosinophiles</b> Pneumologie  Chez une femme de 51 ans traitée pour acné commune. Après 6 jours de traitement, toux, dyspnée, fièvre, myalgies, vomissements. Désaturation en O2. Aspect à la radio de pneumopathie interstielle avec adénopathies médiastinales. 16 % d'éosinophiles au lavage broncho-alvéolaire.  Acta Clin Belg 349-54 2009 Minocycline-induced eosinophilic pneumonia. Klerterx et coll.</p>
<p>MINOCYCLINE (Mestacine®)  <b>Myocardite à éosinophiles</b> Cardiovasculaire  Développée chez une femme de 34 ans traitée pour une infection génitale. Au bout de 2 semaines, dyspnée avec fièvre et arthralgies. A l'examen, tachycardie, oedème facial, éruption papuleuse prurigineuse. Mise en route d'un traitement par corticoïdes. Au bout d'un mois, nouvelle poussée de dyspnée avec hypotension sévère mettant en évidence une dysfonction ventriculaire gauche sévère avec une fraction d'éjection inférieure à 20 %. Choc cardiogénique avec nécessité d'une circulation extra corporelle, mise en évidence à la biopsie myocardique d'un infiltrat lymphocytaire et histocytaire associé à des éosinophiles. Oedème interstitiel important au niveau du myocarde. Evolution fatale.  Ann Pathol 29 : 524-6 2009 Une atteinte cardiaque fatale après antibiothérapie. Dorfmuelder et coll.</p>
<p>MOXIFLOXACINE (Izilox®)  <b>Syndrôme d'hypersensibilité</b> Dermatologie  Premier cas rapporté. Patiente de 60 ans traitée depuis 3 semaines chez qui apparaissent fièvre (38,5° C), éruption au niveau des extrémités de macules érythémateuses blanchissant à la pression. Hyperéosinophilie. Infiltrats inflammatoires du derme pour des lymphocytes et des éosinophiles. Evolution favorable avec corticothérapie initiale.  Ann Meeting of the Am Coll Allergy Asthma Immunol. Abstract 2009 DRESS syndrome associated with moxifloxacin : a case report. Miyagui-Namikawa et coll.</p>
<p>MOXIFLOXACINE (Izilox®)  <b>Syndrôme de Lyell</b> Dermatologie  Patient de 44 ans traité depuis 6 jours pour une sinusite lorsque surviennent éruption cutanée et douleurs diffuses. Deux jours plus tard, malgré l'arrêt de la moxifloxacine, hospitalisation pour gonflement périorbitaire, polyadénopathies et persistance de l'éruption. Elévation des enzymes hépatiques et fièvre. Aspect évocateur de syndrôme de Lyell à la biopsie cutanée. Evolution favorable.  J Drugs Dermatol 8 : 1031-3 2009 Moxifloxacin-induced drug hypersensitivity syndrome. Weaver CH et coll.</p>
<p>MYCOPHENOLATE MOFETIL (Cellcept®)  <b>Colite</b> Hépatogastro-entérologie  Deux observations chez des enfants (14 et 9 ans) recevant cet immunosuppresseur dans le cadre d'une transplantation rénale 1 et 4 ans plus tôt. Douleurs abdominales et diarrhée. Aspects de colite à la coloscopie. Evolution favorable après remplacement par l'azathioprine.  J Clin Gastroenterol 43 : 967-9 2009 Mycophenolate mofetil induced colitis in children. Phatak et coll.</p>
<p>NAPROXENE (Apranax®, Naprosyne®)  <b>Erythème pigmenté fixe</b> Dermatologie  Lésions cutanées récidivantes sur 2 années à l'occasion de la prise d'anti-inflammatoires pour symptômes menstruels. Relation ayant pu être établie entre ces manifestations et la prise spécifiquement du naproxène mais pas d'autres AINS comme l'ibuprofène.  Cutis 84 : 215-9 2009 Fixed drug eruptions : a case report and review of the literature. Gendernalik SB et coll.</p>
<p>NICORANDIL (Adancor®, Ikorel®)  <b>Ulcérations vulvaires et inguinales</b> Dermatologie  Trois observations chez des patientes âgées (74, 85 et 87 ans). Avec pour l'un des cas une histoire d'ulcères des lèvres évoluant depuis plusieurs mois avant que la responsabilité du nicorandil ne soit évoquée. Evolution favorable des ulcérations vulvaires et inguinales après arrêt du nicorandil qui dans tous les cas était administré depuis plusieurs années.  J Obst Gynaecol 29 : 674-5 2009 Nicorandil associated vulval and inguinal ulceration. El-Dars LD et coll.</p>
<p>NITROFURANTOINE (Furadantine®)  <b>Syndrôme d'hypersensibilité</b>  Première publication d'un tel effet indésirable de la nitrofurantoïne. Rapportée chez une femme de 77 ans traitée depuis 4 jours pour une infection urinaire. Confusion, douleurs abdominales, anurie, à l'examen hyperthermie, tachypnée, éruption maculeuse avec des lésions en forme de cibles, hyperéosinophilie majeure. Evolution favorable.  Neth J Med 67 : 147-9 2009 DRESS syndrome caused by nitrofurantoin. Volema et coll.</p>
<p>OLANZAPINE (Zyprexa®)  <b>Atteinte hépatique</b> Hépatogastro Entérologie  De type cholestatique chez une femme de 63 ans traitée dans le cadre d'une schizophrénie par ce neuroleptique depuis plusieurs mois (en association avec la fluoxétine). Evolution favorable à l'arrêt de la seule olanzapine. Reprise ultérieure d'olanzapine avec réélévation des enzymes hépatiques.  Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psy 33 : 1574-5 2009 Late-onset cholestatic hepatitis induced by olanzapine in a patient with schizophrenia. Hung CC et coll.</p>
<p>OLANZAPINE (Zyprexa®)  <b>Crises oculogyres</b> Ophtalmologie  Deux observations chez des hommes de 35 et 22 ans traités pour troubles bipolaires et schizophrénie. Au bout de 3 mois dans un cas et un mois après majoration posologique dans le second. Evolution favorable à l'arrêt ou à la réduction posologique.  J Clin Psychopharmacol 29 : 604-6 2009 Olanzapine-induced tardive oculoogyric crisis. Prabaroy et coll.</p>
<p>OLANZAPINE (Zyprexa®)  <b>Pancréatite aiguë</b> Hépatogastro-entérologie  Observation chez un patient de 32 ans traité pour une schizophrénie par olanzapine, lorazépam et méprobamate. Hospitalisation en urgence pour douleurs abdominales aiguës révélant une pancréatite aiguë en relation avec une hyperglycémie majeure.  Ann Fr Anesth Rea 28 : 907-9 2009 Pancréatite aiguë grave induite par l'olanzapine. Collin et coll.</p>

<p>PACLITAXEL (Taxol®)  <b>Syndrome coronarien aigu</b> Cardiovasculaire  Au cours de la 2ème cure (cancer de l'ovaire), douleur thoracique violente, hypotension artérielle, sus-décalage de ST dans les dérivation antérieures et inférieures. Responsabilité d'un phénomène de spasme du fait de la levée rapide de la symptomatologie clinique et ECG sous nitrés). Avait présenté antérieurement dans les minutes suivant la mise en route d'une perfusion de paclitaxel un infarctus du myocarde.  Clin Cardiol 32 : E94-6 2009 Paclitaxel-induced ST segment elevation. Gemici et coll.</p>
<p>PANTOPRAZOLE (Eupantol®, Inipomp®)  <b>Interaction</b>  Etude sur 22 transplantés rénaux. Sous pantoprazole, baisse des concentrations d'acide mycophénolique (patients sous mycophénolate)  Am J Transpl 9 : 1650-6 2009 Proton pump inhibitors reduce mycophenolate exposure in heart transplant recipients. Kofler et coll</p>
<p>PERGOLIDE (Célanco®)  <b>Hypersexualité</b> Psychiatrie  Complication entrant dans le cadre des troubles du contrôle des impulsions sous traitement par agoniste dopaminergique. Peu rapportée avec cet agoniste qui a surtout posé le problème du risque de valvulopathie. Ici, observation chez un patient âgé de 74 ans. Association à des modifications à l'imagerie cérébrale (SPECT Scan) mettant en évidence une augmentation de la perfusion cérébrale temporale.  Mov Dis 24 : 471-3 2009 Increased medial temporal flow in Parkinson's disease with pathological hypersexuality. Kataoka et coll.</p>
<p>POLYSTYRENE SULFONATE DE SODIUM (Kayexalate®)  <b>Nécrose colique</b> Hépato-gastro-entérologie  Chez une femme de 56 ans traitée pour hyperkaliémie, survenue sous ce traitement de gastrite et colite. A l'endoscopie mise en évidence d'une nécrose colique avec masse sessile dans le colon transverse, conséquence vraisemblable de phénomènes de nécrose.  Am J Emerg Med 27 : 753e1-2 2009 Colonic necrosis due to sodium polystyrene sulfate. Bomback et coll.</p>
<p>PREGABALINE (Lyrica®)  <b>Aggravation d'insuffisance cardiaque</b> Cardiovasculaire  Chez 3 patients (2 en classe III et 1 en classe II). Décompensation d'insuffisance cardiaque (2 fois pour les 2 patients les plus graves dans les 3 jours suivant l'instauration du traitement (pour douleurs neuropathiques).  J Cardiovasc Med 9 : 922-5 2008 Possible heart failure exacerbation associated with pregabalin case discussion and literature review. Page et coll.</p>
<p>RIVASTIGMINE (Exélon®)  <b>Atteinte hépatique</b> Hépato-gastro-entérologie  De type cholestatique chez une femme de 84 ans traitée pour une maladie d'Alzheimer avec la rivastigmine transdermique. Installation après un peu moins de 2 mois de traitement d'une altération de l'état général avec ictère, urines foncées et éruption passagère. Elévation des transaminases et des phosphatases alcalines, bilan sérologique négatif. Evolution favorable à l'arrêt du traitement avec normalisation du bilan hépatique en 5 semaines.  Am J Gastroenterol 104 : 2859-60 2009 Hepatitis with diolestasis caused by rivastigmine transdermal patch. Mumoli N et coll.</p>
<p>SILDENAFIL (Revatio®)  <b>Hémorragie cérébrale</b> Neurologie  Chez un nourrisson de 11 mois traité par sildénafil dans le cadre de la prise en charge d'une fistule artério-veineuse pulmonaire. Conséquence délétère du fait que l'inhibition du métabolisme du GMPc se traduit non seulement par une vasodilatation mais également par une inhibition de l'agrégation plaquettaire.  Ped Cardiol 30 : 998-9 2009 Cerebral hemorrhage associated with sildenafil (Revatio) in an infant. Samada K et coll.</p>
<p>SIROLIMUS (Sirolimus®)  <b>Lymphoedème</b> Dermatologie  Huit observations (dans le cadre du traitement immunosuppresseur après transplantation). Lymphoedème développé entre 12 et 40 semaines après mise en route du traitement. Exploration par lymphoscintigraphie. Amélioration très nette à l'arrêt dans tous les cas sauf un.  Br J Dermatol 160 : 1322-6 2009 Sirolimus-associated lymphoedema : eight new cases and a proposed mechanism. Desai et coll</p>
<p>SORAFENIB (Nexavar®)  <b>Carcinome à cellules squameuses.</b> Dermatologie  Série rétrospective de 15 observations (3 femmes, 12 hommes, 41-63 ans) traités en monothérapie pour des tumeurs solides (rein, prostate, foie). Kératoacanthome dans les 3-7 semaines après le début du traitement.  Dermatol Surg 35 : 1766-70 2009 Eruptive keratoacanthoma-type squamous cell carcinomas in patients taking sorafenib for the treatment of solid tumors. Smith KJ et coll.</p>
<p>SORAFENIB (Nexavar®)  <b>Ostéonécrose</b> rhumatologie  Premier cas publié. Chez un patient de 53 ans traité pour carcinome hépatocellulaire sur cirrhose post-hépatite. Après 10 mois de traitement, douleurs dans les hanches amenant à découvrir une ostéonécrose des 2 têtes fémorales.  J Clin Oncol 28 : e14 2010 Sorafenib-induced bilateral osteonecrosis of femoral heads. Guillet et coll.</p>
<p>SULFASALAZINE (Salazopyrine®)  <b>Syndrome d'hypersensibilité</b>  DRESS syndrome chez une femme de 77 ans traitée pour une indication rhumatologique depuis 4 semaines. Dyspnée, fièvre, éruption maculopapuleuse. A l'examen râles crépitants des bases, polyadénopathie axillaire et cervicale. Hyperéosinophilie et atteinte hépatique. Dans un second temps insuffisance rénale aiguë avec hématurie et protéinurie. Néphropathie tubulo interstitielle à la biopsie. Nécessité de recours temporaire à l'hémodialyse. Evolution ensuite favorable.  Nephrol Dial Ther 24 : 2940-2 2009 A case of sulfasalazine-induced DRESS syndrome with delayed interstitial nephritis. Augusto JF et coll.</p>
<p>SUNITINIB (Sutent®)  <b>Hypertension</b> Cardiovasculaire  Chez une femme de 78 ans néphrectomisée pour cancer du rein. Elévation progressive des chiffres tensionnels sous sunitinib avec instauration nécessaire d'une bithérapie antihypertensive. Pas d'atteinte associée de la fonction rénale ni de protéinurie.  J Hyertens 27 : 1502-3 2009 Sunitinib-aggravated hypertension. Rivera F et coll.</p>

<p><b>TIGECYCLINE (Tygacil®)</b>  <b>Pancréatite aiguë</b> Hépatogastro-entérologie  Chez une femme âgée de 69 ans traitée dans le cadre d'une infection post-opératoire. Douze heures après une première injection de l'antibiotique, nausées, vomissements puis, le traitement étant poursuivi, douleurs abdominales révélant une pancréatite avec des taux élevés d'amylase et de lipase. Evolution favorable.  Int J Antimicrob Agents 34 : 486-9 2009 Tigecycline-induced acute pancreatitis : case report and literature review. Hung et coll.</p>
<p><b>VANCOMYCINE (Vancocine®)</b>  <b>Dermatose bulleuse à dépôts linéaires d'IgA</b> Dermatologie  Développée après 9 jours de traitement chez une patiente de 76 ans traitée pour une septicémie staphylococcique. Phlyctènes douloureuses des paumes des mains dont certaines hémorragiques. Evolution favorable avec disparition totale des lésions dans le mois qui a suivi.  Arch Dermatol 145 : 603-4 2009 Localized palmar vancomycin-induced palmar linear IgA bullous dermatosis occuring at supratherapeutic levels. Walsh et coll</p>
<p><b>VANCOMYCINE (Vancocine®...)</b>  <b>Vascularite cutanée</b> Dermatologie  Chez une femme de 76 ans dans le cadre d'une infection à SARM. Au 4ème jour éruption papuleuse avec phlyctènes puis aspect de purpura. Adénopathies. Diagnostic de vascularite leucocytoclasique à la biopsie.  Pharmacotherapy 29 : 846-51 2009 Vancomycin-induced leukocytoclastic vasculitis. Felix-Gentzik et coll.</p>
<p><b>VARENICLINE (Champix®)</b>  <b>Hallucinations visuelles</b> Psychiatrie  Survenues après arrêt de ce traitement pour sevrage tabagique. Pas d'antécédents psychiatriques chez ce patient de 48 ans. Conséquence de la cessation lors de l'arrêt du traitement de la stimulation cholinergique ?  Am J Psy 166 : 619-20 2009 Hallucinations in the context of varenicline withdrawal. Laine et coll</p>
<p><b>VARENICLINE (Champix®)</b>  <b>Aggravation d'une psychose</b> Psychiatrie  Patiente bipolaire de 45 ans qui a vu dans les jours suivant la mise en place d'un programme de sevrage tabagique d'une aggravation de manifestations psychotiques. Evolution favorable à l'arrêt de la varénicline.  Pharmacotherapy 29 : 852-7 2009 Worsening psychosis induced by varenicline in a hospitalized psychiatric patient. Di Paula SA et coll.</p>
<p><b>VORICONAZOLE (Vfendt®)</b>  <b>Photosensibilité Epithélioma spinocellulaire</b> Dermatologie  Série rétrospective de 8 cas de patients immuno-déprimés dont 6 fois pour le traitement d'une leucémie ou d'un lymphome qui ont développé des réactions sévères de photosensibilité sur un mode chronique puis d'un carcinome à cellules squameuses (epithélioma spinocellulaire) sous ou après un traitement par voriconazole. Délai de survenue 13 à 60 mois.  J Am Acad Dermatol 62 : 31-7 2010 Chronic phototoxicity and aggressive squamous cell carcinoma of the skin in children et adults during treatment with voriconazole. Cowen et coll.</p>
<p><b>VORICONAZOLE (Vfendt®)</b>  <b>Périostose</b> rhumatologie  Quatre observations chez 2 hommes et 2 femmes (38-64 ans) transplantés pulmonaires et traités pour aspergillose (200 mg X 2/j). Après des durées de traitement variant entre 6 et 26 mois, apparition de douleurs osseuses et musculaires avec ou sans arthralgies. Aspects de périostose en imagerie documentée dans plusieurs de ces cas (scintigraphie scanner). Evolution rapidement favorable à l'arrêt.  Am J Transpl 9 : 2845-50 2009 Periostosis secondary to prolonged voriconazole therapy in lung transplant recipients. Wang TF et coll.</p>
<p><b>VORICONAZOLE (Vfendt®)</b>  <b>Mélanome</b> Cancérologie  Cinq mélanomes in situ rapportés chez 2 patients au niveau de zones cutanées qui avaient été le siège de lésions sévères de photosensibilité/phototoxicité. Nécessité de surveiller le risque de cancérisation des lésions photo-induites par une utilisation au long cours de voriconazole.  Arch Dermatol 146 : 81-5 2010 Melanoma associated with long-term voriconazole therapy. Miller DD et coll.</p>

# VIGIPHARM - AMIENS

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

ET DE RENSEIGNEMENT SUR LE MEDICAMENT DE PICARDIE

SOMMAIRE	PAGE
<b>1- Informations de l'Afssaps, de l'Agence Européenne (EMA) et de l'industrie pharmaceutique</b>	2
A- Attention : risques d'erreurs concernant le Keppra++++	2
B- Contre-indication absolue des mucolytiques mucofluidifiants et du sirop Hélicidine® chez le nourrisson de moins de 2 ans	2
C- Proposition européenne de retrait du marché du buféxamac (Parfenac®)	3
D- Des cas d'erreurs médicamenteuses avec les dispositifs transdermiques de rivastigmine (Exélon®)	3
E- Prudence dans la substitution de spécialités à base de lévothyroxine sodique	4
F- Le Vectibix® (panatimumab) peut être responsable de réactions graves d'hypersensibilité (dont des réactions d'anaphylaxie d'évolution fatale)	4
<b>2- Cas de pharmacovigilance présentés à la 31<sup>ème</sup> Journée Nationale de Pharmacovigilance (Bordeaux 23-25 mars 2010)</b>	5
A- La naltrexolone (Revia®, Naltrexolone Mylan®) est contre-indiquée chez les toxicomanes recevant un traitement de substitution morphinique	5
B- Toujours respecter les règles d'utilisation du paracétamol	5
C- La colchicine à doses thérapeutiques peut être toxique et être d'origine d'effets indésirables sévères parfois d'évolution fatale	5
D- Les ISRS (Inhibiteurs Spécifiques de la Recapture de la Sérotonine) peuvent être à l'origine d'hémorragies parfois sévères	6
E- Les anticoagulants peuvent être à l'origine d'effets indésirables autres que les complications hémorragiques...	6
F- La tianeptine (Stablon®) est à l'origine d'effets indésirables cutanés	6
G- Des neuropathies sous métronidazole (Flagyl®)	6
H- Actualisation des données concernant l'utilisation des dérivés de l'ergot dans l'inhibition de la lactation. Tenir compte des patients à risque cardiovasculaire	7
I- La tolcapone (Tasmar®) IMAO-B antiparkinsonien peut donner des troubles des comportements impulsifs comme les agonistes dopaminergiques	7
J- Les IPP réduisent l'élimination urinaire du méthotrexate	7
K- Grossesse : les anti-TNF sont-ils à risque ?	7
L- Des neuropathies sous bortézomibe (Velcade®)	8
M- Comme la clozapine, mais avec une incidence beaucoup plus faible, l'olanzapine (Zyprexa®) peut induire des effets indésirables hématologiques	8
N- Des syndromes malins des neuroleptiques peuvent survenir à l'arrêt brutal du traitement	8
O- Une hypoprothrombinémie acquise par anticorps anti-facteur V peut-être d'origine médicamenteuse	8
P- L'exposition au tramadol en début de grossesse n'apparaît liée à un risque malformatif	9
Q- Le pipobroman (Vercyte®) expose à des effets hématologiques rares mais sévères	9
R- Un mécanisme de toxicité inhabituelle de médicaments, la pratique d'auto-mutilations chez les adolescents	9
S- Une attention particulière vis-à-vis du risque du risque hémorragique parfois sévère du fondaparinux (Arixtra®)	9
<b>3- Les anticholinergiques inhalés augmentent-ils le risque de complications cardiovasculaires</b>	9
<b>4- Reflets de la littérature</b>	11

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

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

Impression : CHU-AMIENS



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

**PHARMACOVIGILANCE**  
 CHU Sud 80054 AMIENS Cedex 1  
 Tél : 03 22 45 54 10 / 03 22 45 57 88  
 Fax : 03 22 45 56 60  
 Courriel : [pharmacovigilance@chu-amiens.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-amiens.fr)  
 site Internet : [www.chuamiens.fr/pharmaco/](http://www.chuamiens.fr/pharmaco/)  
 Rédacteur en chef : Pr M. Andréjak  
 Les déclarations publiques d'intérêt sont disponibles sur simple demande.  
 ISSN :

## 1- INFORMATIONS DE L'AFSSAPS, DE L'AGENCE EUROPÉENNE (EMA) ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

### A- Attention : risques d'erreurs concernant le Keppra+++

Dans le cadre de la mise sur le marché prochaine de nouvelles formulations du levetiracetam (Keppra®) pour une extension d'indication chez l'enfant (qui seront disponibles en septembre), il a été décidé de modifier la présentation de l'actuelle seringue (qui était jusqu'à maintenant graduée en mg) du flacon de 300 ml pour une **seringue maintenant graduée en ml**. Or, les posologies sont proposées en **mg**.

**1 ml = 100 mg**

Un sticker est apposé sur les nouveaux conditionnements (sur le marché depuis une semaine). Un feuillet-patient explicatif doit être remis au patient lors de la délivrance par le pharmacien. Les deux présentations vont co-exister pendant quelques semaines +++.

### B- Contre indication absolue des mucolytiques mucofluidifiants et du sirop Hélicidine® chez le nourrisson de moins de 2 ans

**Les médicaments mucolytiques** (carbocistéine, acétylcystéine), **mucofluidifiants** (benzoate de méglumine) : (Bronckathiol®, Bronchokod®, Bronckirex®, Clarix®, Fluimucil®, Fluisedal®, Fluvic®, Médibronc®, Rhinathiol®... sans oublier les nombreux génériques de la carbocistéine) **et le sirop Hélicidine® sont maintenant contre-indiqués chez les nourrissons car, en fluidifiant les sécrétions bronchiques, ils peuvent en fait aggraver l'encombrement du fait de la faible capacité à expectorer des enfants de cet âge.**

Cette décision fait suite à une enquête de pharmacovigilance qui a montré la survenue non exceptionnelle d'accidents dans cette classe d'âge traduisant une aggravation de l'encombrement bronchique.

Il s'agissait d'abord d'aggravation d'atteinte respiratoire (toux, bronchiolite, sécrétions bronchiques, ...), mais aussi de réactions allergiques ou pseudo-allergiques.

Plus de la moitié des cas de complications respiratoires sont survenus chez des nourrissons de moins de 1 an. La majorité de ces cas était grave et a nécessité une hospitalisation.

Trois présentations d'acétylcystéine strictement indiquées chez le nourrisson de moins de 2 ans sont retirées du marché : Exomuc® nourrisson, Fluimucil® nourrisson et Mucomyst® nourrisson.

Les pharmaciens vont remettre un document d'information aux parents lors de chaque demande ou prescription de médicaments mucolytiques, mucofluidifiants et d'Hélicidine®.

Les professionnels de santé concernés ont été prévenus par courrier de cette décision (courrier en date d'avril 2010).

Une **réévaluation des médicaments utilisés dans la prise en charge de la toux et des troubles de la sécrétion bronchique chez le nourrisson**, en particulier les antitussifs aux propriétés antihistaminiques est également en cours.

Les résultats sont attendus en septembre et devraient être concrétisés par une mise au point sur la prise en charge médicamenteuse de la toux chez l'enfant.

Il est rappelé qu'en l'absence de signes de gravité, la prise en charge de la toux d'un nourrisson repose sur des mesures simples et non médicamenteuses (lavage du nez au sérum physiologique, hydratation, aération de la chambre, éviction de l'exposition au tabac, kinésithérapie respiratoire).

Un document de questions/réponses est en ligne sur le site de l'Afssaps pour expliquer aux parents la toux chez l'enfant de moins de 2 ans et les raisons de ces nouvelles contre-indications.

#### C- Proposition européenne de retrait du marché du buféxamac (Parfenac®)

Le buféxamac est un anti-inflammatoire non stéroïdien indiqué en France dans le traitement symptomatique du prurit provoqué par des manifestations inflammatoires cutanées. Cette substance est disponible en France depuis 1974. Il s'agit du Parfenac® crème à 5%. Dans certains pays européens, le buféxamac est également indiqué dans le traitement de l'eczéma et de la dermatite, ainsi que dans le traitement des hémorroïdes et des fissures anales. En France, le Parfenac® avait été contre-indiqué en 1997, dans l'eczéma de contact, la dermatite atopique et les brûlures. De plus, le buféxamac a été inscrit sur la liste II (disponible uniquement sur prescription médicale renouvelable) en 2002. En dépit de ces mesures, les données les plus récentes de pharmacovigilance montrent que le nombre d'effets indésirables cutanés reste important, et que subsiste une utilisation hors AMM (eczéma, peau lésée) et sans avis médical. L'eczéma demeure l'effet indésirable le plus observé. Au vu de ces données, la commission nationale de pharmacovigilance avait demandé la réévaluation du bénéfice/risque du buféxamac. Parallèlement une évaluation européenne vient de conclure à un risque élevé d'allergies de contact, parfois graves. Au vu de ces résultats et de données très limitées sur l'efficacité du buféxamac, le comité des médicaments à usage humain de l'Agence Européenne du Médicament estime que le rapport bénéfice/risque du buféxamac est devenu défavorable et recommande à la Commission Européenne de demander le retrait des AMM de tous les médicaments contenant ce principe actif en Europe.

Dans l'attente de la décision définitive de la Commission Européenne, l'Afssaps recommande aux prescripteurs de ne plus instaurer ni renouveler de traitement par Parfenac®. Les patients actuellement traités par Parfenac® sont invités à consulter sans urgence leur médecin afin qu'il puisse reconsidérer leur traitement, ou à prendre conseil auprès de leur pharmacien.

#### D- Des cas d'erreurs médicamenteuses avec les dispositifs transdermiques de rivastigmine (Exélon®)

Des manifestations de surdosage (nausées, vomissements, diarrhée, HTA et hallucinations mais aussi bradycardie, syncopes) peuvent survenir en cas d'utilisation non correcte de ces patchs (essentiellement oubli du retrait du dispositif avant l'application d'un nouveau). Pour rappel, ceux-ci sont indiqués dans le traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer (2 dosages 4,6 mg/24 h et 9,5 mg/24 h, ce dernier étant utilisé après au minimum 4 semaines du dosage faible si le dosage le plus faible était bien toléré).

Pour éviter ce risque, il est rappelé (message de l'Afssaps et de l'Agence Européenne du Médicament, EMA) les points suivants :

- un seul dispositif par jour sur peau saine sur l'une des zones recommandées que sont le haut ou le bas du dos, le haut des bras ou la poitrine
- le dispositif doit être remplacé par un nouveau après 24 h et sur une zone cutanée différente sans oublier de retirer le dispositif transdermique de la veille
- l'application sur une même zone cutanée doit être évitée pendant 14 jours afin de limiter le risque d'irritation cutanée,
- le dispositif ne doit pas être coupé,

- il est important que **les professionnels de santé informent les patients et les personnes aidantes** des techniques d'utilisation appropriée des dispositifs transdermiques.

Ce traitement ne doit être instauré en pratique que si une personne aidante est disponible pour administrer et surveiller régulièrement le traitement.

D'après la lettre du laboratoire du 6 mai adressée aux professionnels de santé et consultable sur le site de l'Afssaps.

#### E- Prudence dans la substitution de spécialités à base de lévothyroxine sodique

La lévothyroxine sodique (traitement substitutif de l'hypothyroïdie est commercialisée sous la forme d'un princeps (Lévothyrox® et de maintenant deux génériques (Lévothyroxine Biogaram et Levothyroxine Ratiopharma).

La bioéquivalence entre les génériques et le princeps a été « démontrée sur la base d'un intervalle d'équivalence resserré à 90-111 % pour l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées entre 0 et 48 heures après la prise ».

Toutefois il s'agit d'une spécialité à **marge thérapeutique étroite** et l'ajustement de la posologie nécessite chez certains patients des paliers d'adaptation de 12,5 µg. Ainsi, chez certains patients, une variation de l'exposition, même très faible, éventuellement occasionnée par le changement de formulation à base de lévothyroxine sodique, peut perturber l'équilibre thérapeutique (lettre aux professionnels de santé de l'Afssaps).

L'Afssaps appelle donc les professionnels de santé à la **vigilance lors du changement entre deux spécialités** à base de lévothyroxine, que ce soit du princeps vers un générique, du générique vers le princeps, ou d'un générique vers un autre générique, pour certains patients à risque.

**Ces patients à risque** sont en particulier les personnes **traitées pour un cancer thyroïdien**, celles **atteintes de troubles cardio-vasculaires** (insuffisance cardiaque ou coronarienne, troubles du rythme), les **femmes enceintes**, les **enfants** et les **personnes âgées**. La surveillance est également nécessaire « dans certaines situations où l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à obtenir ».

#### F- Le vectibix® (panatinumab) peut être responsable de réactions graves d'hypersensibilité (dont des réactions d'anaphylaxie d'évolution fatale)

Ce médicament (prescription restreinte, réservé à l'usage hospitalier) indiqué dans le cancer colorectal métastatique (exprimant l'EGFR et présenté le gène K-RAS non muté) a fait l'objet de réactions sévères associées à sa perfusion (choc anaphylactique, œdème de Quincke, bronchospasme, arrêt cardiorespiratoire...).

Pour cette raison, le RCP a été modifié avec les informations suivantes :

- Vectibix® est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité sévère à Vectibix®, ou ayant mis en jeu le pronostic vital.
- Les réactions graves liées à la perfusion sont imprévisibles et peuvent survenir subitement. Vectibix® doit être définitivement arrêté si une réaction sévère ou mettant en jeu le pronostic vital survient.
- Le débit de perfusion doit être réduit pendant toute la durée de la perfusion chez les patients ayant développé une réaction légère ou modérée liée à la perfusion. Il est recommandé de maintenir ce débit diminué pour toutes les perfusions suivantes.

- Des réactions d'hypersensibilité survenues plus de 24 heures après la perfusion ont aussi été rapportées. Les patients doivent être informés de la possibilité d'apparition tardive d'une réaction d'hypersensibilité et de la nécessité de contacter leur médecin si des symptômes d'une réaction d'hypersensibilité surviennent.

## 2- CAS DE PHARMACOVIGILANCE PRÉSENTÉS A LA 31<sup>ème</sup> JOURNÉE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE (BORDEAUX 23-25 MARS 2010)

### A- La naltrexone (Revia®, Naltrexone Mylan®) est contre-indiquée chez les toxicomanes recevant un traitement de substitution morphinique

La naltrexone est un antagoniste des récepteurs aux opiacés indiqués dans le traitement de soutien, dans le maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants. Ce traitement ne doit jamais être associé à des produits comme la méthadone ou la buprénorphine qui sont des agonistes /antagonistes des récepteurs aux opiacés endogènes. Des cas de syndrome de sevrage (26 dans cette série présentée) ont été enregistrés dont plus de la moitié considérés comme graves. Le délai d'apparition était, en moyenne, de 1 heure à des extrêmes, entre 5 minutes et 2 heures 30. L'analyse a montré que dans 13 cas, il s'agissait d'une méconnaissance par le prescripteur du risque d'interaction, dans 3 cas, d'un problème de coordination entre le centre de soins spécialisés aux toxicomanes et le médecin traitant et dans d'autres cas, le patient n'a pas signalé qu'il était sous traitement substitutif. L'origine de l'erreur n'ayant pu être retrouvée dans un certain nombre d'observations. Il est important donc de bien interroger le patient sur la prise d'opiacés ou de traitement substitutif aux opiacés avant de prescrire la naltrexone.

### B- Toujours respecter les règles d'utilisation du paracétamol

En chirurgie dentaire, la douleur est un problème important qui donne raison à de fréquentes consultations. Le CRPV de Lorraine a présenté 13 cas d'intoxications involontaires dans ce contexte. Il s'agissait de patients jeunes (20-40 ans), plutôt des hommes et des patients souvent marginalisés qui ont consommé des doses comprises entre 5 et 36 g de paracétamol. Il s'agit là d'un signal d'alarme insistant sur l'importance de respecter le bon usage des antalgiques notamment chez les patients à risque élevé, patients jeunes, éthyliques, marginalisés et les inciter à consulter dès les premiers signes de douleurs dentaires plutôt que de répéter les prises de paracétamol.

### C- La colchicine à doses thérapeutiques peut être toxique et être à l'origine d'effets indésirables sévères parfois d'évolution fatale

Il s'agit d'une analyse par le CRPV de Saint Etienne portant sur la totalité de la base nationale de pharmacovigilance sur une période de 10 ans et portant sur 247 effets indésirables.

Parmi ceux-ci les plus fréquents sont des effets indésirables cutanés. 48 ont été classés graves avec 3 décès (dont 16 éruptions bulleuses, 14 syndromes d'hypersensibilité de type DRESS et 7 réactions d'hypersensibilité). Parmi les effets graves viennent ensuite les effets indésirables hématologiques, 33 cas dont 14 d'évolution fatale correspondant à des pancytopenies, des aplasies médullaires puis des effets hépatiques, 62 cas dont 30 graves avec un délai d'apparition inférieur à un mois dans 70 % des cas. Dans 32 cas, il s'agit d'effets indésirables rénaux dont 20 graves et 1 d'évolution fatale (association avec une insuffisance hépatique et une éruption bulleuse) puis des effets musculaires, 18 cas dont 3 rhabdomyolyses, des effets hépatiques (conférer le cas signalé précédemment). Dans plus de la moitié des cas, des facteurs de risque de toxicité de la colchicine a été retrouvé : âge supérieur à 75 ans, insuffisance hépatique et/ou rénale, interaction médicamenteuse en particulier avec des macrolides. Il est rappelé qu'au cours du 1<sup>er</sup> mois de traitement par colchicine, il est recommandé d'effectuer une numération formule sanguine, de réévaluer la clairance de la créatinine et de se méfier plus particulièrement de l'interaction avec les macrolides et la pristinamycine qui sont des associations contre-indiquées de façon absolue.

D- Les ISRS (Inhibiteurs Spécifiques de la Recapture de la Sérotonine) peuvent être à l'origine d'hémorragies parfois sévères.

C'est ce que rappelle une observation relatée par le CRPV de Montpellier portant sur un hémopéritoine associé à un hématome intra-cérébral. La numération plaquettaire et le bilan d'hémostase n'ont montré aucune anomalie par contre des tests d'agrégation in vitro mettaient en évidence un défaut d'agrégation plaquettaire. La littérature retrouve un effet rapporté à la fluoxétine dans la moitié des cas mais retrouvé pratiquement avec tous les ISRS. Pour rappel, la sérotonine est impliquée dans l'agrégation plaquettaire et le risque de saignement existe plus particulièrement en cas d'antécédent de troubles de l'hémostase, d'association à un certain nombre de médicaments hormis les antithrombotiques, par exemple les AINS.

E- Les anticoagulants peuvent être à l'origine d'effets indésirables autres que les complications hémorragiques... ou l'absence d'activité de prévention de la thrombose. C'est ce que rappellent deux présentations.

La première concerne les **effets indésirables cutanés** (en dehors des hématomes) avec une mise au point du CRPV Pitié Salpêtrière au nom de l'association des CRPV et du groupe Toxidermie de la Société Française de Dermatologie. Elle porte sur 7 331 cas dont 5 701 sous fluindione (Préviscan®, l'AVK de très loin le plus utilisé en France), les autres cas concernent l'acénocoumarol (Sintrom®) et la warfarine (Coumadine®). Globalement, pas plus d'effets indésirables cutanés sous fluindione que sous AVK coumariniques, sauf pour les **syndromes d'hypersensibilité (DRESS syndromes)** qui constituent 16,7 % des effets indésirables cutanés contre 2,9 % pour l'acénocoumarol. Les seuls cas (rares = 7) de PEAG sont observés sous fluindione. A noter la fréquence des **vascularites** pour les deux types d'AVK.

Ces informations sont intéressantes à considérer mais sont à analyser en tenant compte de la manifestation très forte de notifications de ce type d'effets indésirables.

**La fluindione se différencie des AVK coumariniques par le risque de néphropathie interstitielle** dont 20 cas ont été notifiés (dans 8 cas la fluindione étant le seul médicament imputable). Les délais d'apparition sont variables le plus souvent entre 2 et 5 semaines. Le diagnostic est affirmé par la biopsie rénale dans un tableau associant une élévation de la créatininémie avec hyperéosinophilie et parfois d'autres atteintes de mécanisme immuno-allergique supposé essentiellement des éruptions cutanées.

F- La tianeptine (Stablon®) est à l'origine d'effets indésirables cutanés qui ont été évalués dans la base nationale de pharmacovigilance par le CRPV de St Etienne

Il s'agit d'un antidépresseur tricyclique de structure proche de celle de l'amineptine (Survector®) qui était connu pour pouvoir induire les acnés sévères en cas de surdosage.

Parmi les 123 effets indésirables cutanés qui ont pu être analysés, sont rapportés 5 cas d'évolution fatale mais prescrits avec d'autres médicaments connus pour donner ce type d'effet indésirable : 4 syndrome de Lyell et 1 syndrome de Stevens Johnson. Parmi les autres effets, on retrouve plusieurs cas graves où la tianeptine est seule incriminée : 3 urticaires, 1 érythème polymorphe, 1 pustulose, 1 eczéma, 1 purpura... Ce bilan est caractérisé également par la mise en évidence de 13 cas d'acnés chez les patients traités par tianeptine. Cet effet indésirable survient non pas chez des adolescents (où celle-ci est fréquente) mais chez des adultes ; elle est de plus quelquefois sévère et survenant à la différence des acnés connues sous Survector à des doses thérapeutiques.

G- Des neuropathies sous métronidazole (Flagyl®)

Soulignées à propos d'un cas clinique présenté par le CRPV de Nantes lors d'un traitement extrêmement prolongé par Flagyl®, avec survenue de paresthésies des extrémités, fourmillements des

pieds et une évolution favorable lors de l'arrêt du traitement. Ce cas a été analysé parallèlement aux 110 cas retrouvés dans la base de pharmacovigilance. Il s'avère que cette neuropathie, si elle est plus fréquemment observée en cas de traitement prolongé peut l'être également après des traitements de courte durée à fortes doses avec une dose cumulée supérieure à 20 grammes (84 gr dans la série de cas analysés). Le mécanisme de cette neuropathie est mal connu (dégénérescence axonale non spécifique pouvant être due à la fixation du métronidazole ou l'un de ses métabolites sur l'ARN des neurones avec pour conséquence une inhibition de la synthèse protéique). Il existe également la possibilité de manifestations neurologiques centrales avec en particulier la survenue de syndromes cérébelleux.

#### H- Actualisation des données concernant l'utilisation des dérivés de l'ergot dans l'inhibition de la lactation. Tenir compte des patients à risque cardiovasculaire.

Il ressort de cette évaluation faite par le CRPV de Lyon que le nombre des notifications reste important essentiellement avec la bromocriptine (Parlodel®) et par la même en augmentation avec un nombre de cas déclarés annuels passant de 8 à 13 avant et après 1993 (jusqu'à 2008). Les cas retenus avec la bromocriptine concerne la survenue d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux (29 répertoriés sur les dernières années) ainsi que la survenue d'autres accidents ischémiques, d'élévation tensionnelle... Dans plus de la moitié des cas, étaient présents des facteurs de risque bien reconnu de longue date et présents dans les mentions légales (RCP du Parlodel®) à savoir hypertension artérielle, tabagisme, obésité. Egalement une association à médicament à risque ou posologie inadaptée.

#### I- La tolcapone (Tasmar®) IMAO-B antiparkinsonien peut donner des troubles des comportements impulsifs comme les agonistes dopaminergiques

C'est ce que souligne une observation provenant de Nantes à propos d'un cas de jeu pathologique apparu après introduction d'un tel traitement. Ce médicament avait été retiré du marché en 2004 en raison d'une toxicité hépatite puis réintroduit un an plus tard. La patiente concernée par l'observation avait déjà présenté des problèmes de jeu pathologique sous ropirinole (Requip®). Dès la 2<sup>ème</sup> prise de Tasmar®, est réapparue une compulsion au jeu régressant dès l'arrêt du traitement. Ceci est en effet, lié au fait que la molécule est capable de franchir la barrière hémato-encéphalique.

#### J- Les IPP réduisent l'élimination urinaire du méthotrexate

C'est ce qu'illustre une observation poitevine concernant un adolescent traité pour un lymphome avec de fortes doses de méthotrexate. Cette observation est documentée sur le plan des concentrations qui augmentent fortement et deviennent toxiques avec mise en évidence d'un allongement de la demi-vie lors de l'ajout d'oméprazole. Cette interaction est maintenant bien documentée et s'explique semble-t-il, par une compétition entre les IPP (ce qui, semble-t-il, est confirmé pour l'ensemble d'entre eux, d'après les données pharmacocinétiques disponibles) et le méthotrexate vis-à-vis de protéines à transport impliquées dans la sécrétion tubulaire active de ce dernier.

#### K- Grossesse : les anti-TNF sont-ils à risque ?

Les anti-TNF sont des médicaments récents prescrits dans des pathologies inflammatoires chroniques (Crohn, polyarthrite rhumatoïde, psoriasis...) concernant souvent des patients jeunes dont des femmes en âge de procréer. Peu de données existent sur leur utilisation et leur risque potentiel au cours de la grossesse. Une analyse a été menée par les CRPV des cas de grossesses signalées chez des femmes traitées par ces médicaments et faisant l'objet de demandes de renseignement sur les risques éventuels et suivis par ceux-ci et de la littérature sur le sujet.

Les suivis prospectifs de grossesses exposées sont au nombre de 31 (dont 30 avec exposition lors du 1<sup>er</sup> trimestre). Sept séries de femmes exposées ont été par ailleurs évaluées dans la

littérature. Au niveau de la pharmacovigilance américaine (à la FDA), des données existent également et ont été reprises dans l'analyse.

Globalement, il ressort **qu'un risque tératogène des anti-TNF n'est pas mis en évidence** ni par le suivi des grossesses exposées par les CRPV, ni dans la littérature **mais le nombre de grossesses exposées chez des femmes traitées par ces nouveaux médicaments reste faible**. Des données doivent continuer à être rassemblées de façon prospective. Merci de signaler les femmes exposées en début de grossesse et traitées par tout médicament pour lequel l'expérience reste limitée.

#### L- Des neuropathies sous bortézomib (Velcade®)

Celles-ci pourraient être relativement fréquentes puisque dans une série de patients traités pour un myélome, 22 cas de neuropathies périphériques ont été rapportés. Celles-ci correspondant en partie à des neuropathies périphériques des membres supérieurs avec un délai court d'apparition. Ces neuropathies peuvent être également de type « neuropathie autonome » avec troubles du transit (constipation, diarrhée) et hypotension artérielle, la dysautonomie précédant le plus souvent la survenue de la neuropathie périphérique.

#### M- Comme la clozapine, mais avec une incidence beaucoup plus faible, l'olanzapine (Zyprexa®) peut induire des effets indésirables hématologiques

Un cas a été notifié chez un homme de 56 ans souffrant de schizophrénie depuis plusieurs années et chez qui l'aggravation de celle-ci avait justifié l'introduction trois mois plus tôt de l'olanzapine. La survenue d'un purpura est à l'origine de l'hospitalisation qui met en évidence une pancytopénie avec déficit sévère en folates. Les paramètres hématologiques vont se normaliser dans le mois qui suit l'arrêt du traitement (en association avec une supplémentation en acide folique). Ce risque d'atteinte hémato-toxique est certes beaucoup moins fréquent qu'avec la clozapine mais il existe quand même quelques cas de neutropénie, d'altération de la granulopoïèse ou de thrombopénie qui ont été rapportés avec cet anti-psychothique.

#### N- Des syndromes malins des neuroleptiques peuvent survenir à l'arrêt brutal du traitement

Le syndrome malin est l'un des accidents les plus redoutés lors de la prescription d'un neuroleptique qui peut survenir avec l'ensemble de ceux-ci, y compris les neuroleptiques atypiques. Il se développe souvent, soit à l'initiation du traitement, soit lors de l'augmentation des doses ou lors de doses élevées ou administrées par voie parentérale. De façon plus surprenante, il peut comme décrit dans un cas clinique concernant le clopixol (rapporté par l'équipe de Nantes), survenir à l'arrêt brutal du traitement neuroleptique. Dans ce cas, le traitement avait été interrompu du fait de la fugue du patient qui a été retrouvé dans la rue, confus, agité et s'est adressé aux urgences avec d'importants troubles du comportement associés à une confusion, une hyperthermie, des tremblements...Il s'agissait en fait d'un syndrome malin des neuroleptiques. Les explications physiopathologiques ne sont pas très claires.

#### O- Une hypoprothrombinémie acquise par anticorps anti-facteur V peut-être d'origine médicamenteuse

Comme cela a pu être rapporté à la prise d'antibiotiques, essentiellement des **céphalosporines** comme le 3<sup>ème</sup> cas rapporté par le CRPV de St Etienne avec la ceftriaxone (Rocéphine®). Elle peut être aussi induite par des colles biologiques à base de thrombine bovine ou survenir après chirurgie cardiovasculaire ou digestive ou dans le cadre de néoplasies, de maladies auto-immunes ou d'infection VIH.

#### P- L'exposition au tramadol en début de grossesse n'apparaît pas liée à un risque malformatif

C'est la conclusion à laquelle parvient une étude montpelliéraine qui a repris les données de suivi prospectif de femmes exposées à ce médicament en début de grossesse (avant 22 semaines d'aménorrhée). Ce suivi portait sur 146 patientes exposées comparées à 292 patientes témoins.

#### Q- Le pipobroman (Vercyte®) expose à des effets hématologiques rares mais sévères.

Ce médicament qui a des propriétés alkylantes et anti-métabolites, a une AMM dans la polyglobulie essentielle (maladie de Vacquez) et en 2<sup>ème</sup> intention dans la thrombocythémie essentielle et la LMC. Le risque hématologique de ce médicament est rappelé à propos d'un cas de pancytopenie sévère d'évolution fatale par aplasie médullaire persistante. Plus d'une trentaine de cas répertoriés par la pharmacovigilance française (dont 6 décès pour cet effet indésirable non encore répertorié dans le RCP).

#### R- Un mécanisme de toxicité inhabituelle de médicaments, la pratique d'auto-mutilations chez les adolescents

Il s'agit d'une observation que vous nous avez déclarée au CRPV d'Amiens. Elle concerne une jeune fille de 14 ans hospitalisée pour brûlures des mains qui étaient liées à des applications directement sur la peau de bouffées de salbutamol (par contact direct avec l'embout buccal du spray). Le responsable des brûlures pourrait être le gaz propulseur du spray (norflurane). Le point de départ serait des pratiques d'automutilation dans le cadre de troubles du comportement liés dans le cas présent à une situation familiale conflictuelle.

#### S- Une attention particulière vis-à-vis du risque hémorragique parfois sévère du fondaparinux (Arixtra®)

C'est ce que rappellent 2 observations **d'hématomes périrénaux** rapportés par le CRPV de la Pitié Salpêtrière chez des patients n'étant pas particulièrement à risque hémorragique. Dans le 1<sup>er</sup> cas, il n'y avait pas eu de prise en compte d'une insuffisance rénale. Dans l'autre, celle-ci est apparue sous traitement. L'attention se justifie d'autant plus que le recours à ce traitement peut être favorisé par sa facilité d'utilisation sans suivi d'hémostase et des plaquettes.

### 3- LES ANTICHOLINERGIQUES INHALÉS AUGMENTENT-ILS LE RISQUE DE COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES

Il existe des données contradictoires sur le sujet. Selon les dernières données disponibles, il existerait un risque réel pour l'ipratropium (Atrovent®) mais risque non avéré pour le tiotropium (Spiriva®).

En 2008, une analyse publiée dans le JAMA (1), regroupant 14.783 patients dans 17 études cliniques randomisées concluait au fait que **la prise durant plus de 30 jours d'un anticholinergique (ipratropium ou Atrovent® et tiotropium ou Spiriva®) augmentait de façon statistiquement significative de 58 % le risque de décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral (AVC).**

Ce risque était respectivement de 1,8 % pour les patients prenant un anticholinergique et de 1,2 % pour celui du comparateur (soit placebo soit salmétérol seul ou associé à un corticoïde soit salbutamol).

Des critiques méthodologiques avaient à l'époque été faites vis-à-vis de cette méta-analyse et en particulier il était mis en avant la sur-représentation de l'ipratropium, une partie très importante de cette étude provenant de la Lung Health Study réalisée avec l'ipratropium.

La même année la FDA mettait en garde contre un possible sur-risque d'AVC sous tiotropium, ceci par rapport aux groupes placebo de petits essais cliniques dans la BPCO. Cependant, dans l'étude UPLIFT portant sur 5993 patients atteints de BPCO traités par tiotropium versus placebo pendant 4 ans, il n'était pas apparu de différence en ce qui concerne les infarctus, les AVC ou les décès toutes causes confondues (2).

Deux études ont été récemment publiées dans le même numéro de Chest (3, 4).

La première étude (3) a porté sur le suivi de 82 717 vétérans américains atteints d'une BPCO diagnostiquée entre 1999 et 2002 jusqu'à leur première hospitalisation pour événement cardiovasculaire, leur décès ou la fin de l'étude. Ont été identifiés 6 234 événements cardiovasculaires. Il s'agissait dans 44 % d'une insuffisance cardiaque, dans 28 % d'un syndrome coronarien aigu et dans 28 % de troubles du rythme.

Par comparaison aux patients non exposés, tout patient exposé à un anticholinergique pendant les six mois précédant l'événement présentait un risque cardiovasculaire de 29 % plus élevé. Le lien était identique mais non statistiquement significatif pour les expositions antérieures. En pratique, dans cette étude à l'exception de 78 sur les 329 255 prescriptions, l'anticholinergique était l'ipratropium (Atrovent®).

La dernière publication (4) correspond à une méta-analyse portant sur 30 essais randomisés menés en double aveugle avec le tiotropium (Spiriva®) sur plus d'un mois. Les résultats sont en faveur du tiotropium. L'incidence de la mortalité toute cause confondue était ainsi de 3,4 pour 100 patients-années dans les groupes traités par tiotropium contre 4,1 sous placebo. La mortalité cardiovasculaire était diminuée de 23 %, le risque d'infarctus de 22 % et le risque d'insuffisance cardiaque de 18 %, de façon statistiquement significative. Le risque d'accident vasculaire cérébral n'était en revanche pas différent entre le tiotropium et le placebo.

Une étude menée à partir de la vaste base données des généralistes anglais conclut quant à elle à l'absence d'un sur-risque d'AVC en cas de traitement par le tiotropium (5).

« Bien qu'il ne semble pas exister d'explication raisonnable sur la plan pharmacologique au fait que les anticholinergiques de courte durée d'action affectent différemment le système cardiovasculaire comparés aux anticholinergiques de longue durée d'action, une tendance se dégage en faveur du tiotropium par rapport à l'ipratropium en termes de sécurité », commente l'éditorial qui accompagne les deux études publiées dans Chest.

1- Singh S et coll. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease : a systematic review and meta analysis. JAMA 2008 ; 300 : 1439-50.

2- Tashkin DP et coll. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2008 ; 359 : 1543-54.

3- Ogale SS et coll. Cardiovascular events associated with ipratropium bromide in COPD. Chest 2010 ; 137 : 13-9.

4- Ceili B et coll. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. Chest 2010 ; 137 : 20-30.

5- Grosso A et coll. Inhaled tiotropium bromide and risk of stroke. Br J Clin Pharmacol 2009 ; 68 : 731-6.

#### 4- Reflets de la littérature

<p>ADALIMUMAB (Humira®)  <b>Glomérulonéphrite</b> Néphrologie            Glomérulonéphrite extramembraneuse rapportée chez une femme de 61 ans traitée pour une polyarthrite rhumatoïde. Installation d'une protéinurie (6 g/24h) avec hématurie. Evolution favorable à l'arrêt après corticothérapie temporaire.            Clin Exp Rheumatol 27 : 840-2 2009 Membranous nephropathy in rheumatoid arthritis. Maruotti et coll</p>
<p>BEVACIZUMAB (Avastin®)  <b>Fistule trachéo-oesophagienne</b> Pneumologie            Chez un homme de 48 ans traité pour un cancer du poumon non à petites cellules. Traitement par radiothérapie et chimiothérapie. Instauration d'un traitement par bévacizumab, gemcitabine et carboplatine 2 ans plus tard (du fait de la progression de la pathologie). Dysphagie et toux amenant à découvrir la fistule. Evolution fatale du fait de complications infectieuses.            J Ther Oncol 4 : 1590-1 2009 Tracheo-oesophageal fistula associated with bevacizumab 21 months after completion of radiation therapy. Gore et coll.</p>
<p>BUPROPION (Zyban®)  <b>Somnambulisme</b> Neurologie            Dans le cadre du traitement non pas d'un sevrage tabagique mais d'une dépression (indication dans certains pays). Après 2 semaines de traitement d'une patiente de 63 ans, épisodes de somnambulisme et de repas nocturnes sans mémorisation de ces activités. Disparition rapide à l'arrêt et réapparition à la réintroduction du traitement.            J Clin Pharmacol 30 : 83-4 2010 Bupropion-induced sleep walking. Oulis et coll</p>
<p>CARBAMAZEPINE (Tégrétol®)  <b>Colite microscopique</b> Hépatogastro-entérologie            Chez un patient de 77 ans traité depuis deux mois pour une névralgie faciale, apparition d'une diarrhée. Bilan négatif, coloscopie : anomalies discrètes non spécifiques. Biopsie : infiltration de l'épithélium par des lymphocytes. Evolution favorable à l'arrêt du traitement : disparition de la diarrhée en une dizaine de jours. Seulement trois publications dans la littérature.            Gastroenterol Clin Biol 34 : 155-6 2009 Colite lymphocytaire aiguë due à la carbamazépine. Maroy et coll.</p>
<p>CEFEPIME (Axépim®)  <b>Neutropénie</b> Hématologie            Chez un enfant de 15 ans traité pour une infection ostéo-articulaire post-chirurgicale. Après 24 jours de traitement, chute des globules blancs à 1100 dont 3,6 % de neutrophiles. Réélévation rapide des globules blancs et des neutrophiles après changement d'antibiothérapie.            Scand J Inf Dis 42 : 156-7 2010 A case of severe cefepime-related neutropenia in a 15-year old patient. Malincarne et coll.</p>
<p>CLOPIDOGREL (Plavix®...)  <b>Eruption cutanée</b> Allergologie            Chez un patient de 83 ans après 1 semaine de traitement (après aspirine) pour pose d'un stent. Eruption maculopapuleuse généralisée prurigineuse non influencée par une association de corticoïdes et d'anti-H1. Evolution favorable ensuite dans les 2 jours de l'arrêt du clopidogrel. Possibilité de reprendre ultérieurement celui-ci après désensibilisation.            Allergy 65 : 279-80 2010 Desensitization to clopidogrel. A growing need. Sanchez-Lopez J et coll</p>
<p>DIVALPROATE DE SODIUM (Dépakote®)  <b>Pleurésie à éosinophiles</b> Pneumologie            Découverte chez une femme de 48 ans traitée au long cours, devant l'installation progressive d'une dyspnée et d'une toux avec fièvre/ avec hyperéosinophilie. A la ponction, liquide jaunâtre avec 1500 GB/mm3 dont 44% d'éosinophiles. A la biopsie pleurale, inflammation de la plèvre avec exsudat rempli d'éosinophiles. Plusieurs ponctions évacuatrices nécessaires. Un mois après arrêt de la Dépakote, patiente asymptomatique et normalisation du taux circulant d'éosinophiles. Radio de thorax normale à 6 mois.            Am J Ther 16 : 193-5 2009 Divalproate sodium-induced pleural effusion. Josho et coll</p>
<p>EVEROLIMUS (Certican®)  <b>Hémorragie alvéolaire</b> Pneumologie            Chez une transplantée rénale traitée depuis 1 an par évérolimus (donné à la place de la ciclosporine pour aider à la prise en charge d'une HTA), toux avec sifflement expiratoire et crépitations diffus à l'auscultation. Infiltrats diffus à la radio. Aspects caractéristiques d'une pneumopathie interstitielle au scanner. Hémorragies intra-alvéolaires à la biopsie. Evolution favorable (avec corticothérapie) à l'arrêt.            Chest 137 : 456-9 2010 Diffuse alveolar hemorrhage induced by everolimus. Vandeviele et coll.</p>
<p>FUROSEMIDE (Lasilix®)  <b>Réaction d'hypersensibilité</b> Dermatologie            Chez une patiente de 44 ans hypertendue, asthmatique et avec un antécédent d'éruption urticarienne sous Bactrim®. Apparition sous furosémide et au bout de 4 semaines de traitement d'une éruption prurigineuse diffuse de type urticarien. Notion chez cette patiente d'une désensibilisation qui a permis l'utilisation ultérieure du produit.            Ann All Asthma Immunol 103 : 538 2009 Rapid oral desensitization to furosemide. Alim et coll.</p>
<p>GADOPENTETIQUE (ACIDE) (Magnévist®)  <b>Fibrose systémique nephrogénique</b> Néphrologie            Série de 10 cas avec preuve histologique chez des patients hémodialysés. Séquelles fonctionnelles majeures chez la plupart des patients. Deux évolutions fatales.            J Am Acad Dermatol 61 : 868-74 2009 Nephrogenic systemic fibrosis - a rapidly progressive disabling disease with limited therapeutic options.            Schieren et coll</p>
<p>GEFINITIB (Iressa®)  <b>Pneumopathie interstitielle</b> Pneumologie            Développement après 28j de traitement chez une femme de 28 ans pour un cancer du poumon non à petites cellules, d'une impression de fatigue avec fièvre et gêne respiratoire. Mise en évidence d'infiltrats diffus bilatéraux au scanner thoracique avec aspect en verre dépoli. Arrêt du traitement et instauration d'une corticothérapie. Test de transformation lymphocytaire positif au gefinitib. Traitement ultérieur par erlotinib bien toléré.            Cancer Chemother Pharmacol 65 : 803-6 2010 Successful rechallenge with erlotinib in a patient with EGFR-mutant lung adenocarcinoma who developed gefinitib related interstitial lung disease. Fukui et coll</p>

<p><b>GEMCITABINE (Gemzar®)</b>  <b>Pneumopathie interstitielle</b> Pneumologie  D'évolution fatale chez un homme de 72 ans traité pour un adénocarcinome de la vésicule biliaire. Détresse respiratoire 3 semaines après les 3 premières administrations. Infiltrats pulmonaires diffus bilatéraux au scanner. Biopsie pneumopathie interstitielle "active".  Cancer Chemother Pharmacol 65 : 607-10 2000 Fatal gemcitabine-induced toxicity in metastatic gallbladder adenocarcinoma. Galvao FH et coll</p>
<p><b>GEMFIBROZIL (Lipur®)</b>  <b>Erythème polymorphe</b> Dermatologie  Premier cas publié semble-t-il avec ce fibraté. Au bout de 5j de traitement, survenue chez un homme de 46 ans d'une éruption maculeuse de la face et du tronc avec prurit et sensation de brûlure. Dissémination de l'éruption avec phlyctènes. Evolution favorable après arrêt du traitement et corticothérapie transitoire.  Am J Med Sci 339 : 86-8 2010 Erythema multiforme associated with gemfibrozil monotherapy. Yacuar HY et coll</p>
<p><b>LANTHANE (Fosrenol®)</b>  <b>Syndrome confusionnel</b> Neurologie  Chez une patiente dialysée de 76 ans ayant des antécédents de diverticulose sigmoïdienne. Associée à une distension recto-sigmoïdienne. Mise en évidence endoscopique de "corps étrangers" qui se sont révélés être des résidus de comprimés de lanthane. Mise en évidence de taux circulants élevés de Lanthane® (rôle d'une séquestration digestive ?)  Nephrol Dial Transp 24 : 3245-7 2009 A confusional state with use of lanthanum carbonate in a dialysis patient. Muller et coll</p>
<p><b>LINEZOLIDE (Zyvoxid®)</b>  <b>Acidose lactique</b> Pneumologie  Chez un patient traité au très long cours (plus de 3 ans) pour une tuberculose multirésistante. Mise en évidence lors d'un épisode de dyspnée avec douleurs abdominales, des lactates à 11,6 mmol/l. Evolution fatale.  Eur J Int Med 20 : e 134-5 2009 Fatal lactic acidosis after prolonged linezolid exposure to treatment of multidrug resistant tuberculosis. Bouteille et coll</p>
<p><b>LINEZOLIDE (Zyvoxid®)</b>  <b>Néphropathie interstitielle aiguë</b> Néphrologie  Dans le cadre d'un syndrome d'hypersensibilité (DRESS) survenu une douzaine de jours après introduction (à la place de vancomycine) pour une infection de prothèse de genou à SARM.  Am J Kidney Dis 54 e17-20 2009 Linezolid-associated acute interstitial nephritis and drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. Savard et coll</p>
<p><b>OXCARBAZEPINE (Trileptal®)</b>  <b>Neutropénie</b> Hématologie  Patiente de 33 ans traitée pour troubles bipolaires. Cinq jours après mise en route de ce traitement, passage des polynucléaires neutrophiles de 3825 à 1149/mm<sup>3</sup>. Réélévation dans les jours suivant l'arrêt. Premier cas publié mais déjà rapporté en pharmacovigilance au niveau international.  J Clin Psychopharmacol 30 : 94-5 2010 Oxcarbazepine related neutropenia. A case report. Hsiao et coll</p>
<p><b>PERGOLIDE (Célanco®)</b>  <b>Fibrose rétro-péritonéale</b> Hépato-gastro-entérologie  Chez un patient de 68 ans qui avait une valvulopathie (insuffisances mitrale et aortique). Chez ce patient avait été mise en évidence au préalable une altération sévère de la fonction rénale avec oligurie, amenant à découvrir une fibrose rétro-péritonéale avec compression des uretères et hydronéphrose. Amélioration très lente après arrêt de l'agoniste dopaminergique.  J Cardiothor Surg 4 : 65 2009 Cardiac Surgery in a patient with retroperitoneal fibrosis and heart valvulopathy both due to pergolide medication for Parkinson's disease Apostolakis. EE et coll</p>
<p><b>RITONAVIR (Kalétra®, Norvir®)</b>  <b>Interaction</b>  Avec l'ergotamine utilisée comme antimigraineux chez une femme traitée pour une infection HIV par lopinavir-ritonavir, zidovudine et lamivudine. Après la prise d'un seul comprimé d'ergotamine, manifestations d'ergotisme avec vasoconstriction intense au niveau des membres inférieurs, artères poplitées et dorsale du pied difficiles à palper. Vasospasme retrouvé comme diffus. Rôle de l'inhibition enzymatique CYP 3A4 dépendante de l'ergotamine par le ritonavir.  Acta Chir Belg 109 : 639-40 2009 Ergotism caused by concurrent use of ritonavir and ergot alkaloids : a case report. Cagagay et coll.</p>
<p><b>ROCURONIUM (Esmeron®)</b>  <b>Syndrome de Kounis</b> Cardiologie  Elevation du segment ST à l'ECG avec hypotension artérielle et bradycardie. Mise en évidence à la coronarographie d'un spasme de l'artère circonflexe proximale. Réapparition des mêmes complications lors d'une réutilisation du rocuronium pour une nouvelle anesthésie générale.  Int J Cardiol 137 : e 29-32 2009 Rocuronium-induced-coronary vasospasm. Fagley et coll</p>
<p><b>ROSUVASTATINE (Crestor®)</b>  <b>Purpura thrombopénique</b> Dermatologie  Première publication avec cette statine. Survenue de pétéchies chez un homme de 57 ans recevant le traitement depuis 19 jours. NFS normale avant instauration du traitement. Mise en évidence lors de la constatation du purpura d'une thrombopénie avec hyperéosinophilie. Evolution favorable à l'arrêt (avec corticothérapie temporaire).  Dermatol Sin 27 : 235-40 2009 Rosuvastatin-induced thrombocytopenic purpura. Lin et coll</p>
<p><b>ROTIGOTINE (Neupro®)</b>  <b>Attaques de sommeil</b> Neurologie  Après 6 mois de ce traitement transdermique. Chez un parkinsonien de 61 ans, somnolence excessive et attaques de sommeil survenant dans des circonstances diverses, conversations, télévision, repas... Evolution rapidement favorable à l'arrêt (remplacement par dopathérapie).  Clin Neuropharmacol 32 : 364-5 2009 Sleep attack associated to rotigotine. Garcia-Ruiz PJ</p>
<p><b>SIROLIMUS (Rapamune®)</b>  <b>Pneumopathie</b> Pneumologie  Observation chez un transplanté rénal. Après 5 ans de traitement, apparition d'une fièvre, d'une toux et d'une dyspnée. Râles crépitants à l'auscultation. Aspect radiographique de dilatation des bronches et épaississement de leur paroi, micronodules. Diagnostic de bronchopathie organisée. Evolution favorable à l'arrêt avec disparition des aspects radiologiques à 12 mois.  Am J Kidney Dis 54 : 35-37 2009 Respiratory distress 5 years after kidney transplantation. Piotti et coll.</p>

SORAFENIB (Nexavar®)

**Interaction**

Elévation rapide après l'instauration de ce traitement de l'INR chez un patient jusque là bien équilibré sous AVK (warfarine) pour fibrillation auriculaire. Réélévation de l'INR lors de la réinstauration du traitement par sorafenib.

Am J Health System Pharm 86 : 2123-5 2009 Elevated INR associated with concomitant use of sorafenib and warfarin. Moretti LV et coll

SOTALOL (Sotalex®)

**Torsade de pointes** Cardiologie

Conséquence d'une déshydratation par gastro-entérite chez un patient de 86 ans hypertendu et présentant des accès de fibrillation auriculaire. Traité par ailleurs par bumétanide (diurétique de l'anse).

Acta Cardiol 64 : 839-42 2009 Gastroenterocolitis with severe consequences. A case of sotalol-induced torsade de pointes. Michiels et coll

TRAMADOL (Topalgic®...)

**Depression respiratoire Sédation** Pneumologie

Insuffisance respiratoire, somnolence et troubles neurologiques après prise d'un nombre non précisé de comprimés de tramadol (traitement de sa grand-mère) par une enfant de 4 ans. Avec survenue de convulsions. Réveil immédiat sous naloxone.

Ped Int 51 : 842-3 2009 Diagnostic and therapeutic value of naloxone after intoxication with tramadol in a young girl. Grosek S et coll.

VALPROIQUE (ACIDE) (Depakine®...)

**Oedèmes périphériques** Vasculaire

Chez des femmes de 39 et 45 ans qui ont développé des oedèmes des membres inférieurs survenus au bout de quelques jours de traitement.

Int J Psychopharmacol 12 : 991-3 2009 Valproate related peripheral oedema : a manageable but probably neglected condition. Lin et coll

# VIGIPHARM - AMIENS

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

ET DE RENSEIGNEMENT SUR LE MEDICAMENT DE PICARDIE

SOMMAIRE	PAGE
1- Informations de l'Afssaps, de l'agence européenne (EMA) et de l'industrie pharmaceutique	2
a- il ne faut pas prescrire de fluoxétine (Prozac®,...) ou de paroxétine (Déroxat®) en cas de traitement par le tamoxifène (Nolvadex®,...)	2
b- Réactions allergiques graves sous fer dextran (Ferrisat®)	
c- Actualisation des données de sécurité des vaccins contre le rotavirus	2
d- Des problèmes de manipulation peuvent être à l'origine d'administration partielle ou impossible de Risperdalconsta® (rispéridone à libération prolongée)	3
2- Le risque de malformations congénitales sous acide valproïque en cas de prise au cours du 1 <sup>er</sup> trimestre de la grossesse n'est pas limité au Spina Bifida	3
3- Douleurs abdominales aiguës sous IEC : savoir évoquer l'angio-oedème intestinal	3
4- Cotrimoxazole (bactrim®...) et AVK. Le risque d'interaction confirmé dans une étude épidémiologique canadienne	4
5- Les statines : approche par le suivi d'une large population du rapport bénéfice/risque	4
6- Anti TNF $\alpha$ et sarcoïdose	5
7- Reflets de la littérature	6

La 8<sup>ème</sup> Journée de Pharmacovigilance est programmée le 21 octobre 2010 et aura parmi les thèmes prévus, une réflexion sur les risques d'effets indésirables potentiellement associés aux spécialités génériques.

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

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

Impression : CHU-AMIENS



## PHARMACOVIGILANCE

CHU Sud 80054 AMIENS Cedex 1

Tél : 03 22 45 54 10 / 03 22 45 57 88

Fax : 03 22 45 56 60

Courriel : [pharmacovigilance@chu-amiens.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-amiens.fr)  
site Internet : [www.chuamiens.fr/pharmaco/](http://www.chuamiens.fr/pharmaco/)

Rédacteur en chef : Pr M. Andréjak

Comité de rédaction :

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

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

ISSN :

## 1- INFORMATIONS DE L'AFSSAPS, DE L'AGENCE EUROPÉENNE (EMA) ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

### a- Il ne faut pas prescrire de fluoxétine (Prozac®,...) ou de paroxétine (Déroxat®) en cas de traitement par le tamoxifène (Nolvadex®,...)

Le tamoxifène a pour indication le cancer du sein, soit dans ses formes évoluées avec progression locale ou métastatique, soit en traitement adjuvant. Il s'agit d'un promédicament inactif par lui-même et dont l'action résulte de sa transformation en un métabolite actif, l'endoxifène. Cette transformation est sous la dépendance du cytochrome CYP 2D6.

La fluoxétine et la paroxétine sont deux inhibiteurs puissants du CYP 2D6 et sont donc susceptibles de s'opposer à la formation du métabolite actif du tamoxifène, donc d'en réduire les effets. Cette hypothèse semble vérifiée par deux études pharmaco-épidémiologiques récentes et des études pharmacocinétiques. D'autres médicaments, également inhibiteurs puissants du CYP 2D6, comme la quinidine et à un moindre degré la terbinafine sont également de puissants inhibiteurs 2D6 (à prendre donc en considération).

On peut rapprocher ces données de celles de nature pharmacogénétique montrant que les femmes porteuses d'un variant allélique responsable d'une inactivité partielle et, a fortiori, de 2 variants alléliques (7 % de la population caucasienne), ont plus de risques de récidiver leur cancer du sein sous ce traitement par rapport à la population générale).

Communication Afssaps du 23/06/2010 (pouvant être consultée sur le site : [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)).

### b- Réactions allergiques graves sous fer dextran (Ferrisat®)

Le Ferrisat® correspond à un complexe d'hydroxide ferrique et de dextran i.v. indiqué chez l'adulte pour le traitement de la carence martiale, en cas d'intolérance aux préparations orales de fer ou de leur inefficacité démontrée, et dans des situations imposant une reconstitution rapide des réserves en fer).

L'utilisation de Ferrisat®, comme celle d'autres complexes fer-glucides, administré par voie parentérale, expose les patients à des réactions sévères de type anaphylactique, dont certaines peuvent menacer le pronostic vital (125 cas/100 000 patients traités dont 44 avec mise en jeu du pronostic vital). Ces réactions sévères surviennent dans les toutes premières minutes de l'injection et se caractérisent par l'apparition brutale d'une détresse respiratoire et/ou d'un collapsus cardiovasculaire.

En cas de réaction sévère, l'arrêt définitif du Ferrisat® s'impose. La première administration de Ferrisat® doit être précédée par une dose test (à vitesse constante 15 g sur 15 minutes). Le matériel nécessaire à une réanimation cardio-respiratoire doit être à la disposition du personnel soignant.

### c- Actualisation des données de sécurité des vaccins contre le rotavirus

Les vaccins oraux Rotarix® et Rotateq® sont utilisés chez les nourrissons à partir de l'âge de 6 semaines pour les protéger contre les gastro-entérites causées par des infections à rotavirus. Ils contiennent une forme vivante atténuée des différents types de rotavirus qui provoquent des gastro-entérites chez l'homme.

Des fragments d'ADN du circovirus porcin de type 1 ont été identifiés dans des lots de vaccin Rotarix® et des particules virales ont été retrouvées à des stades initiaux et intermédiaires de la production de ce vaccin. Plus récemment, des fragments d'ADN de circovirus porcin de type 1 et 2, à l'exclusion de virus proprement dits, ont également été identifiés dans des lots de vaccin Rotateq®.

Dans l'attente des conclusions d'une évaluation européenne en cours et sur la base des données actuellement disponibles pour chacun des vaccins, l'Afssaps maintient, à titre de précaution, sa recommandation de ne pas utiliser le vaccin Rotarix® et recommande un usage attentif et sélectif du vaccin Rotateq®, prenant en compte les situations de vulnérabilité aux infections à rotavirus.

Il est par ailleurs rappelé qu'un risque d'invagination intestinale aiguë a été mis en évidence avec le Rotarix® mais à un niveau extrêmement faible (2 cas/millions d'enfants vaccinés contre 1/10 000 avec un autre vaccin Rotashield qui n'avait jamais été commercialisé en France) et qui avait été retiré du marché dans d'autres pays en raison de ce risque.

#### **d- Des problèmes de manipulation peuvent être à l'origine d'administration partielle ou impossible de Risperdalconsta® (rispéridone à libération prolongée)**

Ces difficultés peuvent être liées à des fuites au niveau de la connexion de l'adaptateur au flacon lors de la reconstitution ou à la désolidarisation de ces éléments.

L'origine de ces difficultés techniques est identifiée. Des actions de correction sont prévues. Dans l'immédiat, suivre très rigoureusement les étapes de manipulation telles qu'elles sont décrites dans le RCP.

Document d'information disponible sur le site de l'Afssaps : [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr).

#### **2- LE RISQUE DE MALFORMATIONS CONGÉNITALES SOUS ACIDE VALPROÏQUE EN CAS DE PRISE AU COURS DU 1<sup>er</sup> TRIMESTRE DE LA GROSSESSE N'EST PAS LIMITÉ AU SPINA BIFIDA**

Le risque de spina bifida (défaut de fermeture du tube neural) est bien documenté en cas de prise de valproate de sodium (Dépakine®) pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse. La possibilité de survenue d'autres malformations congénitales a été évoquée mais restait jusqu'à maintenant mal documentée.

L'étude EUROCAT s'efforce d'apporter des données supplémentaires à ce sujet. Cette étude a été menée en deux temps. Tout d'abord sur 1 565 grossesses sous valproate (issues de 8 cohortes prospectives), 14 malformations semblant plus fréquentes en cas de prise lors du 1<sup>er</sup> trimestre ont été identifiées. Ensuite, sur 98 075 grossesses, les auteurs ont évalué plus précisément le risque de chacune des malformations ainsi sélectionnées. Ils ont pu confirmer un risque significatif pour six malformations différentes. Il s'agit d'abord, bien entendu, du **spina bifida**, dont le risque est **multiplié par 12,7** avec le valproate pris en début de grossesse.

Les auteurs ont ensuite identifié un taux multiplicateur de 2,5 du risque de **communication inter-auriculaire**, de 5,2 du risque de **fente palatine**, de 4,8 du risque de **hypospadias**, de 2,2 de la **polydactylie** et de 6,8 de la **cranosynostose**.

Ces résultats confortent, s'il en était besoin, la **nécessité absolue d'interrompre la prise de valproate en cas de projet de grossesse** et la recommandation d'utiliser préférentiellement d'autres anti-épileptiques (lesquels ne présentent pas le même risque) chez les femmes en âge de procréer.

Jentink J et coll. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. N Engl J Med 2010 ; 362 : 2185-93.

#### **3- DOULEURS ABDOMINALES AIGUES SOUS IEC : SAVOIR ÉVOQUER L'ANGIO-OEDEME INTESTINAL**

Rappel à propos d'un effet indésirable trop souvent non reconnu et évoqué dans Vigipharm. Cet effet indésirable pourrait être plus fréquent que généralement considéré, comme le suggère une série de 7 cas rapportés par une équipe belge (1). Chez 6 femmes et 1 homme, âgés de 42 à 69 ans, l'IEC en cause étant 1 fois le ramipril, 4 fois le lisinopril et 2 fois le périndopril. Dans un des cas, il est

fait allusion à 31 épisodes de douleurs abdominales, nausées et diarrhée, la patiente concernée ayant bénéficié (!) de 3 laparoscopies et de plusieurs scanners ne mettant en évidence qu'un épaississement non spécifique de la paroi intestinale avant que le rôle possible de l'IEC n'ait été évoqué et que son interruption ne permette la disparition définitive de toute symptomatologie abdominale.

Un autre cas où des explorations itératives ont été réalisées avant que le rôle d'un IEC, le lisinopril, ne soit évoqué et que son arrêt permette que tout rentre dans l'ordre a été également publié très récemment (2).

Pour mémoire, le mécanisme en cause passerait, comme pour les autres formes d'angio-œdème sous IEC, par la diminution de la dégradation de bradykinine (normalement catabolisée par la kininase II qui est analogue à l'enzyme de conversion ainsi que par d'autres enzymes, comme l'aminopeptidase, qui serait peu exprimée chez certains patients.

1- Dobbels A et al. Acute abdomen due to intestinal angioedema induced by ACE inhibitors : not so rare. *Acta Gastroenterol Belgica* 2009 ; 72 : 455-7.

2- Hachem CY et al. Recurrent nausea vomiting and abdominal pain. *Gastroenterology* 2010 ; 138 e1-e2.

#### **4- COTRIMOXAZOLE (BACTRIM@...) ET AVK. LE RISQUE D'INTERACTION CONFIRMÉ DANS UNE ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE CANADIENNE**

Le risque de majoration du risque hémorragique sous anticoagulants oraux après introduction de cotrimoxazole est confirmé par une étude cas-contrôle à partir de 2 151 patients hospitalisés pour hémorragie digestive haute (patients provenant d'une vaste base de données d'une province canadienne, l'Ontario (incluant plus de 130 000 patients âgés de 66 ans et plus). Les patients ayant saigné avaient reçu 4 fois plus souvent cet antibiotique dans les 14 jours précédant l'hospitalisation que les témoins (patients comparables n'ayant pas saigné). Un excès de risque était également trouvé avec la ciprofloxacine (x 2) mais pas avec d'autres antibiotiques utilisés dans la même indication, à savoir les infections urinaires, comme l'amoxicilline ou l'ampicilline, la nitrofurantoïne et la norfloxacine.

Fischer HD et coll. Hemorrhage during warfarin therapy associated with cotrimoxazole and other urinary tract anti-infective agents : a population based study. *Arch Intern Med* 2010 ; 170 : 617-21.

#### **5- LES STATINES : APPROCHE PAR LE SUIVI D'UNE LARGE POPULATION DU RAPPORT BÉNÉFICIE/RISQUE**

Les statines sont des médicaments très largement utilisés et considérés comme d'une très bonne sécurité d'emploi hormis le risque musculaire attendu essentiellement en cas de posologies élevées (à titre d'exemple la FDA a émis récemment une alerte sur l'utilisation à 80 mg/j de la simvastatine associée à un risque important de rhabdomyolyse) ou d'interactions médicamenteuses.

La notion d'une grande sécurité d'emploi des statines est basée pour l'essentiel, sur les études qui ont été conduites avec ces médicaments, et sur des méta-analyses regroupant ces études. Or, celles-ci ont généralement été conduites sur des patients qui ne représentent pas parfaitement la population effectivement traitée : ils sont plus souvent des hommes, plus jeunes et globalement en meilleure santé que la moyenne des personnes traitées. Pour mieux évaluer les risques des statines dans la « vraie vie », des auteurs ont conduit une grande étude de cohorte prospective, sur une base de données de plus de 2 millions de personnes suivies en médecine générale au Royaume-Uni, dont 225 922, soit 10,7 %, étaient traitées par différentes statines. Les auteurs ont mis en évidence une élévation du risque de complication musculaire modérée à sévère, le risque variant légèrement selon les médicaments et entre les femmes et les hommes. Chez les femmes, la plupart des statines multipliaient le risque par un facteur trois alors que chez les hommes, c'était entre un facteur quatre et plus d'un facteur six. Le risque d'insuffisance rénale était multiplié de 1,5 à 2 avec un effet dose-réponse. Alors que des études épidémiologiques avaient suggéré un effet protecteur des statines sur le risque de

cataracte, dans cette étude il y avait au contraire une augmentation d'environ 30 % de l'incidence de cette complication. Les auteurs ont également observé une élévation du risque d'atteinte hépatique. Le risque était augmenté dans la majorité des cas de 20 % à 50 %, avec un risque plus élevé pour les fortes doses de statine. De plus, il semblait un peu plus élevé avec la fluvastatine, étant multiplié par 2,5 chez les femmes et 2 chez les hommes. Alors que des études épidémiologiques ont suggéré des effets positifs des statines sur un certain nombre de maladies (maladie de Parkinson, polyarthrite rhumatoïde, accident thrombo-embolique veineux, fractures ostéoporotiques, démences...) ces effets ne sont pas retrouvés dans cette étude. En ce qui concerne le risque de cancer, il est retrouvé dans cette étude des données en faveur d'un moindre risque de cancer de l'œsophage avec la mise en évidence pour la simvastatine d'un effet dose-dépendant (-10 % aux plus faibles doses et -34 % aux plus fortes doses).

Tous les risques observés persistaient au moins un an après l'arrêt du traitement par statine, voire jusqu'à trois ans pour les atteintes rénale et hépatique et pour l'effet protecteur sur le cancer de l'œsophage. Les chercheurs ont estimé que, sur la base d'un traitement de patients ayant un risque cardiovasculaire élevé (risque de 20 % d'un événement sur cinq ans), il faut traiter 37 femmes ou 33 hommes pour éviter un événement cardiovasculaire. Parallèlement, sont attendues une insuffisance rénale pour plus de 400 patients traités et une atteinte hépatique pour 130 patients, ainsi qu'une atteinte musculaire pour 260 femmes ou 90 hommes, et une cataracte pour 33 patients traités. Il faudrait traiter plus de 1 000 personnes pour prévenir un cancer de l'œsophage.

Hippisley-Cox et al. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales population based cohort study using the Q Researc databorn. Br Med J 2010 on line.

## **6- ANTI TNF $\alpha$ ET SARCOÏDOSE**

Les anti-TNF $\alpha$  sont maintenant très utilisés dans différentes pathologies inflammatoires comme les maladies inflammatoires du tube digestif, maladie de Crohn, recto colite hémorragique, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis. Le TNF $\alpha$  a de nombreuses cibles et peut être considéré comme une cytokine majeure intervenant dans de nombreux processus physiologiques. Son antagonisme peut parfois aboutir à des effets paradoxaux. Ainsi, les anti TNF $\alpha$  qui sont efficaces dans le psoriasis peuvent également induire des psoriasis. De même, si des données cliniques sont en faveur d'une efficacité potentielle dans la sarcoïdose pulmonaire et extra pulmonaire (cas cliniques mais aussi quelques essais cliniques contrôlés), de plus en plus de cas de survenue « paradoxale » de sarcoïdose sont rapportés sous anti-TNF $\alpha$  (une trentaine environ qui sont repris dans des séries publiées (1, 2, 3). Les trois anti-TNF $\alpha$  sont concernés même si l'étanercept (Enbrel®) est plus souvent en cause que les autres anti-TNF $\alpha$ . Les délais de survenue sont variables entre 1 et 60 mois. Les atteintes les plus fréquentes sont thoraciques (ganglionnaires et éventuellement thoraciques). Des atteintes cutanées isolées sont possibles comme cela est rapporté dans deux cas amiénois (2). Des atteintes ophtalmiques seraient assez spécifiques de ce mécanisme de sarcoïdose de même que des atteintes articulaires. Dans la très grande majorité des cas, l'évolution est favorable après arrêt du traitement (avec éventuellement une corticothérapie associée).

La reprise d'un autre anti TNF $\alpha$  n'est pas toujours associée à une récurrence de cette forme de maladie granulomateuse.

1- Massara A et al. Sarcoidosis appearing during Anti-Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Therapy A new "class effect" paradoxical phenomenon. Semin Arthritis Rheum 2010 ; 39 : 313-9.

2- Dhaille F et al. Cutaneous sarcoidosis occurring during anti-TNF-alpha treatment : report of two cases. Dermatology 2010 ; 220 : 237-7.

3- Toussiroit E et Pertuiset E. Agents anti-TNF $\alpha$  et sarcoïdose. Rev Med Int 2010, sous presse on-line.

## 7- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

<p>AMIODARONE (Cordarone®)</p> <p><b>Épanchement pleural</b> Pneumologie</p> <p>Décrit chez un patient de 70 ans traité depuis 2 ans par amiodarone et survenu 4 semaines après le triplement de la posologie. A la ponction, ont pu être retirés 1500 ml d'un exsudat riche en glucose et en neutrophiles. Disparition de l'épanchement après arrêt du traitement et corticothérapie.</p> <p>Pharmacotherapy 30 : 91e-96e 2010 Amiodarone-induced localised pleural effusion case report and literature review. Uong et coll.</p>
<p>AMLODIPINE (Amlor®)</p> <p><b>Hypertrophie gingivale</b> Stomatologie</p> <p>Chez un homme de 34 ans traité par une association fixe amlodipine/valsartan. Notion au bout de 11 mois de traitement, de saignements gingivaux lors du brossage des dents. A l'examen, inflammation des gencives particulièrement épaissies. Remplacement du traitement par une association fixe antagoniste de l'angiotensine-hydrochlorothiazide avec évolution lentement favorable de l'atteinte gingivale.</p> <p>Sang Thr Vaisseaux 22 : 44-6 2010 Accroissement gingival médicamenteux : un effet indésirable parfois majeur. Gauthier et coll.</p>
<p>BEPRIDIL (Unicordium®)</p> <p><b>Pneumopathie interstitielle</b></p> <p>Chez un patient âgé de 74 ans traité depuis environ 6 mois. Apparition d'une dyspnée d'aggravation progressive avec hypoxie. Mise en évidence d'infiltrats bilatéraux des aires pulmonaires. Evolution rapidement favorable à l'arrêt du traitement.</p> <p>Int Med 48 : 2033-5 2009 Gradual progression of interstitial pneumonia induced by bepridil. Suzuki et coll.</p>
<p>BISACODYL (Dulcolax®)</p> <p><b>Colite ischémique</b> Hépatogastro-entérologie</p> <p>Dans le cadre d'une préparation avant coloscopie et avant un lavement programmé dans ce sens avec le polyéthylène glycol. Survenue dans les deux heures.</p> <p>Am J Gastroenterol 105 : 700-1 2010 Recurrent ischemic colitis induced by colonoscopy bowel lavage. Baudet et coll.</p>
<p>CARBAMAZEPINE (Tégrétol®)</p> <p><b>Interaction</b></p> <p>Avec le paracétamol, responsable d'une insuffisance hépato-cellulaire aigüe (associée à une pneumopathie interstitielle). Responsabilité de l'induction enzymatique de la carbamazépine avec apparition du métabolite toxique du paracétamol.</p> <p>Epileptic Dis 11 : 329-32 2009 Acetaminophen toxicity with concomitant use of carbamazepine. Jickling et coll.</p>
<p>CARBAMAZEPINE (Tégrétol®)</p> <p><b>Pancréatite</b> Hépatogastro Entérologie</p> <p>Observation chez un patient de 45 ans traité depuis 6 semaines pour névralgie du trijumeau (avec gabapentine). Evolution favorable à l'arrêt des deux médicaments. Réapparition de la pancréatite après reprise ultérieure de la seule carbamazépine (au bout de 48 h). Les taux circulants étaient dans la zone thérapeutique.</p> <p>J Clin Gastroenterol 44 : 153-4 2010 Carbamazepine-induced pancreatitis with positive rechallenge. Laczek et coll.</p>
<p>CLARITHROMYCINE - OXCARBAZEPINE (Zéclar®, Trileptal®)</p> <p><b>Interaction</b></p> <p>Chez un garçon de 10 ans traité au long cours par oxcarbazépine pour une épilepsie réfractaire et ayant reçu depuis 24 heures de la clarithromycine pour une infection broncho-pulmonaire, survenue brutale de vomissements, vertiges, nystagmus, ataxie, hyperkinésie et mise en évidence d'un surdosage en oxcarbazépine résultant d'une interaction entre ces deux médicaments.</p> <p>Br J Clin Pharmacol 69 : 314-6 2010 The onset of acute oxcarbazepine toxicity related to prescription of clarithromycin in a child with refractory epilepsy. Santucci et coll.</p>
<p>DAPTOMYCINE (Cubicin®)</p> <p><b>Pneumopathie à éosinophiles</b> Pneumologie</p> <p>Deux observations chez des patients âgés qui ont développé après 3 ou 4 semaines de traitement une dyspnée, fièvre et chez qui a été mis en évidence des infiltrats pulmonaires diffus à la radiographie et au scanner thoracique. Lavage broncho-alvéolaire caractérisé par la présence en quantité d'éosinophiles. Dans les 2 cas, pas d'antécédent de maladie pulmonaire. La pneumopathie ainsi que l'hyperéosinophilie marquée ont évolué favorablement à l'arrêt du traitement mais avec la nécessité de maintenir une corticothérapie relativement prolongée.</p> <p>Clin Inf Dis 50 : 733-40 2010 Two cases of daptomycin-induced eosinophilic pneumonia and chronic pneumonitis. Lai et coll.</p>
<p>ESCITALOPRAM (Seroplex®)</p> <p><b>Hyponatrémie</b> Néphrologie</p> <p>Par syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique chez une patiente âgée. Hospitalisée après une semaine de traitement pour suspicion de fracture vertébrale après chute associée à une hyponatrémie (113 mmol/l). Le furosémide qui a été coprescrit a été arrêté et la patiente a été soumise à une restriction hydrique avec sérum salé hypertonique. La persistance d'une hyponatrémie avec hypo-osmolarité sanguine et osmolarité urinaire très élevée ont fait envisager une notion de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique lié à l'escitalopram. Evolution favorable après arrêt de ce dernier.</p> <p>J Pharm Pract 22 :594-9 2009 Case report of SIADM associated with escitalopram use. Koski et coll</p>

<p><b>EVEROLIMUS (Certican®)</b>  <b>Interaction</b>  A propos d'une observation avec des antifongiques imidazolés concernant un patient chez qui a pu être objectivée une multiplication par 16,5 des concentrations résiduelles d'everolimus sous voriconazole et par 3,8 avec le posaconazole. Interaction passant par le métabolisme dépendant du CYP3A4.  Clin Drug Invest 29 : 481-6 2009 Management of metabolic cytochrome P 450 3A4 drug-drug interaction in a renal transplant patient. Billaud et coll.</p>
<p><b>FLECAÏNIDE (Flécaïne®)</b>  <b>Tachycardie Cardiovasculaire</b>  Quatre cas de patients ayant un flutter auriculaire et recevant cet anti-arythmique. Passage en tachycardie lié à une conduction 1/1.  Br Med J 340 : b4984 2010 Tachycardia due to atrial flutter with rapid 1:1 conduction following treatment of atrial fibrillation with flecainide. Taylor et coll.</p>
<p><b>FUROSEMIDE (Lasilix®)</b>  <b>Eruption lichenoïde Dermatologie</b>  Lésions cutanées prurigineuses apparues au niveau du tronc et des membres chez un patient traité depuis 4 mois par furosémide. Evolution des papules violacées avec hyperkératose. A l'examen histologique, acanthose et altération vacuolaire de la couche basale. Mise en évidence au niveau des lésions d'hyperkératose, d'une infiltration par des lymphocytes T CD4 positifs au niveau de la jonction dermo-épidermique. Disparition de ces lésions cutanées avec phénomènes d'hyperpigmentation résiduelle après l'arrêt du traitement par furosémide.  Acta Dermato Venereol 90 : 78-9 2010 Hypertrophic lichenoid eruption due to furosemide. Arioa-Santiajo et coll.</p>
<p><b>GEMCITABINE (Gemzar®)</b>  <b>Microangiopathie thrombotique</b>  Deux jours après la deuxième administration (pour un thymome malin après chirurgie et radiothérapie), purpura au niveau du tronc, des avant-bras et des membres inférieurs avec thrombopénie, anémie, élévation de la créatininémie. Disparition de ces anomalies au bout de 5 jours. A 18 jours, nouvelle perfusion de gemcitabine à l'origine de l'apparition d'une éruption cutanée avec hyperthermie, hypertension artérielle, thrombopénie plus marquée que précédemment et élévation de la créatininémie. Schizocytose, élévation des LDH et diminution du taux d'hémoglobine en faveur d'une microangiopathie thrombotique. Evolution favorable avec cependant maintien d'une altération de la fonction rénale.  Exp Op Drug Saf 8 : 257-60 2009 Thrombotic microangiopathy associated with gemcitabine : rare but real. Saif et coll.</p>
<p><b>GEMCITABINE (Gemzar®)</b>  <b>Microangiopathie thrombotique Vasculaire</b>  Chez un homme de 48 ans traité pour un cancer pulmonaire non à petites cellules qui a développé après la 4ème cure de gemcitabine des phénomènes de saignements bucco-cutanés, un hématome sub-lingual, une thrombopénie avec mise en évidence d'une hémolyse microangiopathique. Pas d'amélioration après plusieurs plasmaphèreses. Par contre évolution favorable après l'administration de rituximab.  Cancer Chemother Pharmacol 65 : 1001-4 2010 Rapid and complex resolution of chemotherapy induced thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome with rituximab. Gourley et coll.</p>
<p><b>IMATINIB (Glivec®)</b>  <b>Plaques lichenoïdes de la langue Dermatologie</b>  Cas chez un patient de 75 ans traité pour une leucémie myéloïde chronique. Apparition sur les faces latérales et dorsales de la langue, au bout de 2 mois de traitement, de plaques réticulées avec à la biopsie un aspect de type infiltrat lichénoïde inflammatoire composé essentiellement de lymphocytes avec des cellules épithéliales nécrotiques. Evolution favorable à l'arrêt et sous corticothérapie. Ultérieurement, reprise du traitement par imatinib et réapparition des mêmes lésions de la langue.  Eur J Dermatol 20 : 127-8 2010 Oral lichenoid eruption associated with imatinib treatment. Gomez Fernandez C et coll</p>
<p><b>ISONIAZIDE (Rimifon®)</b>  <b>Hépatite Hépato-gastro-entérologie</b>  Série de 10 cas d'atteinte hépatique relevées par le CDC américain. Dans tous les cas avec des posologies a priori recommandées, atteinte hépatique dans les 1 à 7 mois de la mise en route du traitement. Dans 2 cas, association au paracétamol, dans 3 cas, notion d'un éthyisme, dans 1 cas, hépatite C associée à une infection VIH. Dans cette série : 2 décès et 5 transplantations hépatiques.  Morb Mortal Weekly Rep 59 : 224-9 2010 Severe isoniazid-associated liver injuries among persons being treated with latent tuberculosis infection CDC.</p>
<p><b>LANSOPRAZOLE (Lanzor®, Ogast®)</b>  <b>Colite collagène Hépato-gastroentérologie</b>  Chez une femme de 78 ans recevant du lansoprazole depuis deux ans et qui a installé une diarrhée chronique. Mise en évidence à la coloscopie d'ulcérations hémorragiques linéaires. A la biopsie : colite avec dépôts sous endothéliaux de collagène. Disparition rapide de la diarrhée et des douleurs abdominales après arrêt du traitement. Coloscopie normale deux mois plus tard. Aspect inhabituel de la colite.  Endoscopy 41 (supl 2) : E 281-2 2009 Lansoprazole associated collagenous colitis : unique presentation similar to ischemic colitis. Yuzuke et coll.</p>

<p><b>LENALIDOMIDE (Revlimid®)</b>  <b>Pneumopathie interstielle</b> Pneumologie  Observation chez un patient de 73 ans traité pour myélome. Une semaine après la mise en route du 2ème cycle de traitement, apparition progressive d'une dyspnée avec toux sèche, d'aggravation progressive et apparition d'une hypoxie. Au scanner : opacités bilatérales en verre dépoli. Evolution favorable après arrêt du traitement.  Pharmacotherapy 30 : 113e-6e 2010 Lenalidomide-induced interstitial lung disease. Chen et coll.</p>
<p><b>LINEZOLIDE (Zyvoxid®)</b>  <b>Hyperbilirubinémie</b>  Observation chez un homme de 79 ans porteur d'une cirrhose alcoolique décompensée chez qui s'est installée une hyperbilirubinémie sévère après l'instauration d'un traitement par linézolide pour une ostéomyélite. Dans les jours qui ont suivi l'arrêt du traitement, les taux de bilirubine ont continué à augmenter.  J Infection 60 : 182-90 2010 Linezolid-induced severe hyperbilirubinemia in a patient with decompensated cirrhosis. Chollongitas et coll.</p>
<p><b>MITOXANTRONE (Elselp®)</b>  <b>Insuffisance cardiaque</b> Cardiovasculaire  Insuffisance cardiaque de survenue retardée chez une femme de 48 ans traitée pour une sclérose en plaques rémittente. L'insuffisance cardiaque s'est installée 26 mois après le début du traitement. Cardiomyopathie dilatée avec fraction d'éjection ventriculaire gauche à 20 %, les échographies initiales et à 6 et 12 mois du traitement étaient normales.  Neurology 74 : 934 2010 Severe cardiac failure in a patient with multiple sclerosis following low-dose mitoxantrone.</p>
<p><b>ORLISTAT (Xenical®, Alli®)</b>  <b>Pancréatite aiguë</b> Hépato-gastro-entérologie  Deux observations chez des patients traités l'un depuis 10 jours par l'orlistat l'autre depuis deux jours seulement mais dans un contexte d'éthylisme chronique. Evolution rapidement favorable dans les deux cas. Rôle possiblement confondant de l'obésité.  J Pancréas 11 : 61-3 2010 Acute pancreatitis following orlistat therapy : report of two cases. Ahmad et coll.</p>
<p><b>ORNIDAZOLE (Tibéral®)</b>  <b>Effet antabuse</b> Cardiovasculaire  Première publication d'un tel effet indésirable chez un homme de 48 ans prenant de l'ornidazole en raison d'une diarrhée. Patient alcoolique chronique. A la suite d'une prise d'alcool, agitation, palpitation, flush de la face et hypersudation.  J Postgrad Med 55 : 292-3 2009 Disulfiram like reaction with ornidazole. Sharma et coll</p>
<p><b>PANTOPRAZOLE (Inipomp®, Eupantol®)</b>  <b>Dysgueusie, agueusie</b> ORL  Quinze observations de troubles du goût signalées à la pharmacovigilance néerlandaise avec cet IPP avec un délai de survenue variant entre quelques heures et trois mois. Notion d'une amélioration nette des troubles du goût chez 3 patients chez qui cette évolution a été documentée. Parmi les 5 patients qui ont eu une agueusie, disparition de celle-ci chez 3 patients.  LAREB internet document fev 2010 2010 Pantoprazole and taste disorders.</p>
<p><b>PEMETREXED (Alimta®)</b>  <b>Pneumopathie</b> Pneumologie  Chez une patiente de 61 ans traitée pour un cancer non à petites cellules du poumon avec métastase pleurale. Dyspnée peu après la 4ème cure avec infiltrat pulmonaire à la radio et au scanner thoracique. Evolution rapide des symptômes et des lésions radiologique. A la biopsie pulmonaire, épaississement diffus des cloisons alvéolaires. Evolution favorable sous corticothérapie.  J Thor Oncol 5 : 401-2 2010 A case of pemetrexed acute lung injury in non small cell lung cancer. Kim HO et coll</p>
<p><b>PIRIBEDIL (Trivastal®)</b>  <b>Troubles du contrôle des impulsions</b> Neurologie  Cinq observations d'apparition ou d'exacerbation d'un trouble du contrôle des impulsions chez 3 hommes et 2 femmes âgés de 49 à 71 ans avec jeu pathologique, hypersexualité, prise alimentaire compulsive.  Clin Neuropharmacol 53 : 11-3 2010 Impulse control disorders and piribedil : reports of 5 cases. Tschopp et coll</p>
<p><b>PRAMIPEXOLE (Sifrol®)</b>  <b>Troubles du contrôle des impulsions</b> Tabagisme impulsif  Observation chez un patient de 56 ans traité par pramipexole chez qui des phénomènes de tabagisme impulsif ont été décrits avec cet agoniste dopaminergique. Ces effets indésirables ont disparu à son interruption. Réapparition des mêmes troubles comportementaux sous ropirinole, associés avec des phénomènes d'hypersexualité.  J Clin Neurosci 17 : 539-40 2010 Impulsive smoking in a patient with Parkinson's disease treated with dopamine agonists. Bienfait et coll.</p>
<p><b>SITAGLIPTINE (Januvia®)</b>  <b>Interaction</b>  Observation chez une femme de 79 ans qui a développé alors qu'elle était traitée au long cours par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II à savoir l'irbésartan, un angio-oedème dans les deux semaines qui ont suivi l'introduction d'un traitement par sitagliptine. L'apparition d'un angio-oedème des lèvres, de la bouche et de la langue. L'arrêt de la sitagliptine a permis la résolution de la symptomatologie. La reprise ultérieure de la sitagliptine a été associée à la réapparition de l'angio-oedème. Interaction surtout rapportée avec les IEC et expliqué par le fait que les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) ou gliptine, inhibiteur de la dégradation des incrétines utilisées en diabétologie sont en même temps des inhibiteurs de la synthèse de bradykinine qui peut augmenter sous IEC comme à un moindre degré sous sartans.  Diab Med 27 : 486-7 2010 Angio-oedema induced by dual dipeptidyl peptidase inhibitor and angiotensin II receptor blocker : a first case report. Skalli et coll.</p>

<p>SORAFENIB (Nexavar®)</p> <p><b>Syndrome néphrotique Microangiopathie thrombotique</b> Néphrologie</p> <p>Observation chez un patient de 50 ans traité pour un cancer du rein avancé. Traitement de deuxième ligne, apparition dans les 10 jours d'une hypertension artérielle avec éruption cutanée, oedèmes et oligurie. Mise en évidence d'une insuffisance rénale avec protéinurie massive (20 g/24 heures) et une hématurie microscopique. A la biopsie rénale : aspect de microangiopathie thrombotique.</p> <p>Ann Oncol 21 : 184-5 2010 Nephrotic syndrome caused by the angiogenesis inhibitor sorafenib. Overkleeft et coll.</p>
<p>SUNITINIB (Sutent®)</p> <p><b>Glomérulopathie Microangiopathie thrombotique</b></p> <p>Observation de glomérulopathie avec hyalinose segmentaire et focale associée à une microangiopathie thrombotique chez un patient traité au long cours pour un cancer du rein avec métastases pulmonaires. L'ensemble de ces effets indésirables a disparu dans les 6 mois qui ont suivi l'arrêt du sunitinib avec en particulier réduction d'une protéinurie qui était initialement à plus de 5 g/24 heures et qui 6 mois après l'arrêt n'était plus qu'à 0,9 g/24 h.</p> <p>Nephrol Dial Transp 25 : 1001-3 2010 Inhibition of tyrosine kinases by sunitinib associated with focal segmental glomerulo sclerosis lesion in addition to thrombotic microangiopathy. Costero et coll.</p>
<p>SUNITINIB (Sutent®)</p> <p><b>Dissection aortique</b> Cardiovasculaire</p> <p>Chez un patient de 58 ans ayant une hypertension artérielle bien contrôlée par le traitement anti-hypertenseur. Survenue à l'occasion de la 4ème cure de sunitinib pour un cancer du rein métastatique d'une douleur thoracique qui s'est avérée au scanner correspondre à une dissection aortique, l'hypertension artérielle peut être en cause d'autant plus qu'elle a pu être majorée par ce traitement anti-angiogénique.</p> <p>Ann Oncol 21 : 186-7 2010 Aortic dissection in a patient treated by sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. Edeline et coll.</p>
<p>TENOFOVIR (Viread®)</p> <p><b>Ostéomalacie</b> rhumatologie</p> <p>Chez une femme de 62 ans, traitement pris dans le cadre d'une infection VIH. Après 1 an de traitement incluant le ténofovir, douleurs progressive très invalidantes du dos, des genoux, des chevilles révélateur d'une ostéomalacie. Après l'arrêt du ténofovir, les douleurs osseuses se sont rapidement amendées et 3 mois plus tard, toute symptomatologie avait disparu.</p> <p>Clin Exp Rheumatol 27 : 1001-3 2010 Tenofovir induced osteomalacia. Wanner et coll.</p>
<p>TENOFOVIR (Viread®)</p> <p><b>Insuffisance rénale</b> Néphrologie</p> <p>Chez un patient co-infecté par le VIH et l'hépatite B traité au long cours par différents anti-viraux. Apparition progressive d'une protéinurie et d'une dégradation de la fonction rénale. Association à des manifestations de tubulopathie proximale. Mise en évidence à la biopsie d'une nécrose tubulaire aiguë compatible avec le rôle du ténofovir.</p> <p>Kidney Int 77 : 475-6 2010 The case 41-year-old patient with proteinuria and progressive renal dysfunction. Agarwala et coll.</p>
<p>TIOTROPIUM (Spiriva®)</p> <p><b>Tachycardie</b> Cardiovasculaire</p> <p>A l'occasion d'un surdosage involontaire chez un patient porteur d'une fibrillation auriculaire, accélération de la fréquence cardiaque de 80 à 160/mn.</p> <p>Ann Pharmacother 44 : 391-3 2010 Accidental overdose of tiotropium in a patient with atrial fibrillation. Gregory et coll.</p>
<p>VARENICLINE (Champix®)</p> <p><b>Poussée de pheochromocytome</b> Cardiologie</p> <p>Observation d'une patiente de 55 ans qui est suivie pour une hypertension artérielle. Après une 2ème prise de varenicline, celle-ci a présenté des épisodes de diarrhée, épigastralgie, palpitations puis douleurs thoraciques. Mise en évidence de taux très élevés de méta-dérivés des catécholamines dans les urines et d'une masse surrenalisée à l'IRM. Confirmation de la notion d'un pheochromocytome.</p> <p>Ann Intern Med 152 : 335-6 2010 Varenicline and pheochromocytome Hukkanen et coll</p>
<p>VORICONAZOLE (Vfend®)</p> <p><b>Photosensibilité Pseudo-lupus cutané</b> Dermatologie</p> <p>Chez un enfant de 10 mois traité pour aspergillose thoracique invasive. Après 2 mois de traitement, apparition d'un érythème sur le nez et les joues avec desquamation et plaques annulaires au niveau de la face des régions péri-orbitaires après exposition au soleil. A la biopsie, dégénérescence de la couche basale et infiltrat cellulaire périvasculaire. Dépôt de C3 et IgM. Evolution favorable après remplacement du voriconazole par litraconazole.</p> <p>Ped Dermatol 27 : 105-6 2010 Lupus erythematosus lesions by voriconazole in an infant with granulomatous lesions. Gomez-Hoyano et coll</p>
<p>VORICONAZOLE, TACROLIMUS (Vfend®, Prograf®)</p> <p><b>Interaction</b></p> <p>Chez un patient transplanté rénal sous tacrolimus, survenue d'une brutale augmentation des concentrations de cet immunosuppresseur après l'introduction de voriconazole. Interaction attribuée à un effet d'inhibition dépendant du cytochrome P450 3A4 par le voriconazole. Nécessité de prudence lors d'une telle association et d'une surveillance étroite des taux des médicaments au risque de voir leur métabolisme inhibé par cet antifongique isolé.</p> <p>J Clin Pharm Ther 35 : 121-4 2010 Effects of voriconazole on tacrolimus in a kidney transplant recipient. Capone et coll.</p>

# VIGIPHARM - AMIENS

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

ET DE RENSEIGNEMENT SUR LE MEDICAMENT DE PICARDIE

SOMMAIRE	PAGE
1- Information de l'Afssaps, de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), de la FDA et de l'industrie Pharmaceutique	
A- Confusion entre Préviscan® et Préservision® à l'origine de confusions dans la délivrance par le pharmacien de d'hémorragies graves	2
B- Retrait confirmé et programmé des médicaments à base de dextropropoxyphène (type DiAntalvic®)	2
C- Le modafinil (Modiodal®, Modiodal Lafon®, Modiodal Teva®) ne doit être utilisé que dans le cadre de la narcolepsie	2
D- Il existe un risque de réaction d'hypersensibilité lors de l'utilisation du bévacizumab (Avastin®)	3
E- L'anti-VIH, le saquinavir (Invirase®) peut être à l'origine de troubles de rythme du fait d'un allongement de l'intervalle QT et PR à l'ECG	3
F- Excès de cancers secondaires chez l'enfant en cas de traitement par le dexrazoxane (Cardioxane®)	3
G- Risques de paraplégie/tétraplégie au cours d'injection radioguidée de glucocorticoïdes au niveau des rachis lombaire et cervical	4
H- Risques d'erreur de dosage lors de l'administration de Xyrem® (oxybate de Na). Prescrire en GRAMMES et utiliser les seringues doseuses appropriées	4
I- Possibilité de méningite aseptique sous lamotrigine (Lamictal®)	5
J- Rappel de lots d'Octagam® en raison d'un excès d'événements thrombo-emboliques	5
K- Révision à la baisse de la dose maximale journalière de kétoprofène	5
L- Narcolepsie et vaccination contre la grippe A H1N1 ?	6
M- Réévaluation en cours du risque cardiovasculaire des glitazones	6
2- Reflets de la littérature	7

La 8<sup>ème</sup> Journée de Pharmacovigilance est programmée le 21 octobre 2010 et aura parmi les thèmes prévus, une réflexion sur les risques d'effets indésirables potentiellement associés aux spécialités génériques.

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

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

**Impression : CHU-AMIENS**



## PHARMACOVIGILANCE

CHU Sud 80054 AMIENS Cedex 1

Tél : 03 22 45 54 10 / 03 22 45 57 88

Fax : 03 22 45 56 60

Courriel : [pharmacovigilance@chu-amiens.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-amiens.fr)  
site Internet : [www.chuamiens.fr/pharmaco/](http://www.chuamiens.fr/pharmaco/)

Rédacteur en chef : Pr M. Andréjak

Comité de rédaction :

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

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

ISSN :

## **1- INFORMATIONS DE L'AFSSAPS, DE L'AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT (EMA), DE LA FDA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

### **A- Confusion entre Previscan® et Préservision® à l'origine de confusions dans la délivrance par le pharmacien et d'hémorragies graves**

Une délivrance erronée Préviscan® au lieu du complément alimentaire Préservision® (prescrit en ophtalmologie et contenant en particulier des huiles de poisson et des vitamines C et E...) a été à l'origine, à au moins 6 reprises, de manifestations hémorragiques (avec 5 fois, nécessité d'hospitalisation).

Information de l'Afssaps pour les pharmaciens d'officine (28/06/10).

### **B- Retrait confirmé et programmé des médicaments à base de dextropropoxyphène (type DiAntalvic®)**

Le Comité des médicaments à usage humain de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a recommandé en juin 2009 le retrait du marché des médicaments à base de dextropropoxyphène (DXP), considérant que le rapport bénéfices/risques était défavorable, du fait des conséquences graves de surdosages accidentels ou volontaires observés en particulier en Suède et au Royaume-Uni (voir Vigipharm-Amiens de juillet 2009).

Par décision du 14 juin 2010, la Commission Européenne a confirmé l'avis défavorable de l'EMA au maintien sur le marché des médicaments contenant du DXP.

En France, le retrait des autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments contenant du DXP devra intervenir dans un délai maximum de 15 mois. Au-delà de ce délai, les spécialités contenant du DXP ne seront plus disponibles en France.

Dans l'attente du retrait, l'Afssaps rappelle aux professionnels de santé :

- qu'ils ne doivent plus prescrire de médicaments contenant du DXP à de nouveaux patients,
- qu'il est nécessaire de reconsidérer la prise en charge antalgique des patients actuellement traités par DXP.

Afin d'aider les médecins à déterminer la solution alternative thérapeutique la plus adaptée à leur patient, l'Afssaps a mis en place un groupe d'experts chargé d'émettre de nouvelles recommandations sur la prise en charge de la douleur dans ce nouveau contexte.

Ces recommandations seront disponibles à l'automne 2010.

(la liste de l'ensemble des spécialités concernées est disponible sur le site de l'Afssaps).

### **C- Le modafinil (Modiodal®, Modiodal Lafon®, Modiodal Teva®) ne doit être utilisé que dans le cadre de la narcolepsie**

Il s'agit d'une recommandation de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) qui a rendu publique ses conclusions d'une réévaluation des données concernant ce médicament. Cette réévaluation concernait à la fois l'efficacité et la sécurité d'emploi avec des signalements d'effets indésirables psychiatriques (idées suicidaires, manie, hallucinations) et cutanés graves (syndrome de Stevens-Johnson).

A l'issue de cette évaluation, il a été estimé que la balance bénéfices/risques du modafinil ne restait positive que dans le traitement de la narcolepsie.

La suspension de l'AMM du produit a de ce fait été recommandée dans les autres indications, soit, les hypersomnies idiopathiques, la somnolence diurne excessive liée au syndrome d'apnée obstructive du sommeil et les troubles liés aux changements de rythme de travail.

En outre, en raison d'une fréquence plus importante d'effets indésirables cutanés ou d'hypersensibilité chez les enfants que chez les adultes, il a été conseillé d'ajouter dans l'information (RCP) une recommandation indiquant que le médicament ne doit pas être prescrit chez l'enfant.

Il a aussi été identifié des risques cardiovasculaires spécifiques liés au modafinil, d'où une contre-indication du médicament chez les patients atteints d'une hypertension modérée à sévère non contrôlée et chez les patients présentant des troubles du rythme cardiaque.

D'après communiqué de l'Afssaps du 26/07/10.

#### **D- Il existe un risque de réaction d'hypersensibilité lors de l'utilisation du bévacizumab (Avastin®)**

Ce risque concerne jusqu'à 5 % des patients traités par Avastin®, les réactions étant majoritairement légères à modérées. Chez 0,2 % des patients, ces réactions ont été plus graves.

En cas de survenue d'une telle réaction de type « anaphylactoïde », la perfusion doit être arrêtée et un traitement adapté instauré. Une prémédication systématique n'est pas cependant justifiée.

La décision de réinstaurer le traitement chez un patient doit être basée sur des objectifs thérapeutiques évalués individuellement et sur la sévérité de la réaction d'hypersensibilité liée à la perfusion.

Il est noté que parmi les 273 cas analysés, 7 comportaient la notion d'une réintroduction positive et dans un cas un test cutané avait été trouvé positif.

D'après courrier du laboratoire et communiqué de l'Afssaps du 22/06/10.

#### **E- L'anti-VIH, le saquinavir (Invirase®) peut être à l'origine de troubles de rythme du fait d'un allongement de l'intervalle QT et PR à l'ECG**

De ce fait,

- Invirase® est contre-indiqué chez les patients ayant un allongement congénital ou acquis de l'espace QT, ou lorsque d'autres conditions prédisposent aux arythmies cardiaques, notamment un traitement concomitant avec d'autres médicaments prolongeant l'espace QT et/ou PR.
- l'association d'Invirase® avec d'autres médicaments connus pour augmenter la concentration plasmatique du saquinavir n'est pas recommandée et doit être évitée lorsqu'il existe des options de traitement alternatives.
- Invirase® doit être arrêté en cas d'arythmie, d'allongement de l'espace QT ou PR.

En effet, l'intervalle QT peut être augmenté par Invirase® même à des concentrations thérapeutiques. Un ECG doit être réalisé avant l'instauration du traitement et pendant le suivi notamment en cas de prise de médicaments pouvant majorer les concentrations de saquinavir ou par eux même allonger l'intervalle QT.

#### **F- Excès de cancers secondaires chez l'enfant en cas de traitement par le dexrazoxane (Cardioxane®)**

Des données publiées récemment suggèrent que, chez l'enfant, l'incidence de cancers secondaires en particulier leucémies aiguës myéloïdes et syndromes myélodysplasiques peut augmenter lors de traitements associant Cardioxane® à des chimiothérapies anticancéreuses, en particulier celles incluant plusieurs inhibiteurs de la topo-isomérase II (par ex : étoposide doxorubicine).

Le dexrazoxane est un analogue de l'EDTA ayant une activité inhibitrice de la topo-isomérase II. Il est indiqué dans la prévention de la cardiotoxicité chronique cumulative liée à

l'utilisation de la doxorubicine ou de l'épirubicine utilisées chez des patients atteints d'un cancer avancé et/ou métastatique ayant déjà reçu un traitement comportant une anthracycline.

Communiqué du 27/07/10.

### **G- Risques de paraplégie/tétraplégie au cours d'injection radioguidée de glucocorticoïdes au niveau des rachis lombaire et cervical**

En octobre 2008, l'Afssaps avait annoncé la mise en place d'une enquête officielle de pharmacovigilance concernant les effets indésirables neurologiques après injection radioguidée de suspensions de glucocorticoïdes au niveau des rachis lombaire et cervical. Cette enquête faisait suite à la survenue de cas de paraplégie/tétraplégie, après réalisation d'injections rachidiennes radioguidées par voie foraminale ou péridurculaire, dans des pathologies rhumatismales.

Les conclusions de cette enquête montrent pour la prednisolone :

- un risque plus élevé d'infarctus médullaire après infiltration lombaire, notamment par voie foraminale, et chez des patients ayant un antécédent de chirurgie du rachis lombaire,
- ainsi qu'un risque d'accident vasculaire cérébral potentiellement fatal et d'infarctus médullaire après infiltration au niveau cervical.

En France, seules deux suspensions : l'acétate de prednisolone (Hydrocortancyl®) et le cortivazol (Altim®) disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les injections rachidiennes.

Aucun cas n'a été retenu avec le cortivazol mais il est à ce jour impossible d'exclure la possibilité de survenue de telles complications avec ce corticoïde.

De ce fait, des modifications du RCP de ces deux spécialités vont se traduire par une mise en garde concernant la voie épidurale avec :

- la notion des facteurs de risque d'effets indésirables neurologiques graves que sont l'injection foraminale radioguidée et l'injection sur rachis opéré,
- la description des effets neurologiques qui peuvent être observés,
- la contre-indication de l'injection épidurale chez les patients qui présentent des troubles sévères de la coagulation ou traités par anticoagulants, ticlopidine, clopidogrel, autres antiagrégants plaquettaires ou agents anti-thrombotiques.

### **H- Risques d'erreur de dosage lors de l'administration de Xyrem® (oxybate de Na). Prescrire en GRAMMES et utiliser les seringues doseuses appropriées**

Le Xyrem® (solution buvable) peut être utilisé dans le traitement de la narcolepsie chez l'adulte. Des surdosages ont été rapportés du fait d'une prescription inappropriée en ml et non en grammes.

Or,

- **les seringues fournies avec Xyrem® 500 mg/ml, solution buvable sont graduées uniquement en grammes,**
- **les prescriptions de Xyrem® doivent être rédigées uniquement en grammes,** afin de permettre aux patients de recevoir une dose correcte d'oxybate de sodium.

Il doit également être rappelé aux patients :

- d'utiliser uniquement la seringue doseuse fournie avec Xyrem® pour préparer les doses, et non pas d'autres seringues pour administration orale fournies avec d'autres médicaments, chaque dispositif étant calibré de façon différente,
- de ne pas utiliser la seringue doseuse Xyrem® pour administrer d'autres médicaments.

## **I- Possibilité de méningite aseptique sous lamotrigine (Lamictal)**

La Food and Drug Administration (FDA) vient de communiquer sur ce risque faisant suite au recensement de 40 cas de méningite aseptique chez des patients adultes ou pédiatriques prenant Lamictal®.

Les symptômes ont été observés dans les 42 jours après le début du traitement avec Lamictal®. 35 des 40 patients ont dû être hospitalisés. Dans la plupart des cas, les symptômes ont disparu après l'arrêt de Lamictal®. Dans 15 cas, les symptômes, souvent plus sévères, sont réapparus lorsque les patients ont repris le traitement.

Les symptômes observés ont été des céphalées, de la fièvre, des nausées, des vomissements, une rigidité de la nuque, des éruptions cutanées, de la photophobie et des myalgies.

## **I- Rappel de lots d'Octagam® en raison d'un excès d'événements thrombo-emboliques**

Cette décision a été prise pour 5 lots de l'Immoglobuline polyvalente IV (ou Immoglobuline humaine normale IgIV) Octagam®, du fait d'une survenue semble-t-il plus fréquente avec ces lots d'événements thrombo-emboliques (4 en France).

En parallèle à l'analyse des cas de pharmacovigilance, le laboratoire Octapharma a procédé à des tests complémentaires tels que le test de génération de thrombine, tests qui ont montré un niveau de thrombine généré plus élevé ce qui pourrait expliquer une plus grande fréquence de survenue de cet effet indésirable déjà connu avec ce traitement. Des seuils limites du taux de thrombine généré ont été fixés, ce qui a permis d'identifier les lots concernés au niveau mondial, dont les cinq qui le sont en France.

Un communiqué de l'Afssaps consultable sur son site précise les indications, la conduite pratique à tenir vis-à-vis de l'utilisation d'Octagam® et le recours aux autres immunoglobulines disponibles en France.

Le RCP peut être consulté avec le lien suivant :

<http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67255976&typedoc=R&ref=R0158880.htm>

## **K- Révision à la baisse de la dose maximale journalière de kétoprofène**

A la suite de la réévaluation par l'EMA de la sécurité cardiovasculaire, gastro-intestinale et cutanée ainsi que du rapport bénéfices/risques de trois anti-inflammatoires non stéroïdiens dont le kétoprofène, des nouvelles recommandations d'utilisation et des modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités de la gamme Profénid, contenant du kétoprofène ont été annoncées.

Ces recommandations tiennent compte des règles de bon usage des AINS diffusées par l'Afssaps en septembre 2006, rappelant notamment que les AINS doivent être utilisés à la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible.

La dose maximale est maintenant de 200 mg/j (300 possible auparavant).

Pour s'adapter aux nouvelles recommandations, Sanofi-Aventis a, d'une part, fait enregistrer Bi-Profénid® 100 mg, indiqué uniquement en rhumatologie, et, d'autre part, modifié le nom de Bi-Profénid® 150 mg, devenu Profemig®, désormais réservé au seul traitement de la crise de migraine (qui se présentera sous la forme de comprimés sécables et qui devrait être disponible fin 2010).

Dans l'intervalle, les pharmaciens peuvent délivrer du Bi-Profénid® 150 si l'ordonnance mentionne une posologie de 1 cp/j (indications rhumato et migraine). En cas de mention d'une posologie de 150 X 2, il convient de rappeler le prescripteur.

Ces informations sont détaillées dans une lettre adressée par le laboratoire aux pharmaciens, rhumatologues et médecins généralistes.

### **L- Narcolepsie et vaccination contre la grippe A H1N1 ?**

Des cas de narcolepsie ont été signalés d'abord en Suède puis en Finlande. A la suite de la diffusion de ces informations, d'autres cas ont été rapportés dont 6 en France (22 cas en Europe au total pour 30 millions de sujets vaccinés). Les cas français ont été rapportés chez 3 enfants et 3 adultes et concernent 5 fois le Pandemrix®, vaccin qui de loin a été le plus utilisé, et une fois Panenza®.

La narcolepsie avec cataplexie est une maladie rare caractérisée par une somnolence diurne excessive sévère associée à des attaques de cataplexie définies comme des pertes du tonus musculaire déclenchées par une forte émotion. Il n'y a pas de cause précise à cette affection et les experts pensent au rôle possible de la combinaison entre des facteurs génétiques et environnementaux (dont les infections). En Europe, la prévalence de la narcolepsie (avec cataplexie) est de 20-30 cas pour 100 000 personnes. L'incidence annuelle estimée est de l'ordre de 7 à 8 nouveaux cas par million de personnes, soit en France l'apparition d'environ 500 nouveaux cas par an. Ainsi, les 22 cas déclarés à ce jour sont très inférieurs au taux attendu.

Dans l'état actuel des données disponibles, aucun lien ne peut être établi entre les cas rapportés et la vaccination. Une évaluation est actuellement en cours au niveau européen.

Voir communiqué de l'Afssaps du 26 août.

### **M- Réévaluation en cours du risque cardiovasculaire des glitazones**

De nouvelles données ont été publiées récemment à propos du risque cardiovasculaire des glitazones et ont relancé la controverse sur celui-ci. Ainsi, en juin, étaient diffusées des données du système américain d'assurance-maladie Medicare concluant à un excès de 27 % de risque d'AVC et de 25 % d'insuffisance cardiaque avec le rosiglitazone. Puis une méta-analyse portant sur 56 études confirmait un sur-risque cardiovasculaire (+ 28-39 % d'infarctus mais sans augmentation du nombre des décès cardiovasculaires). Une 3<sup>ème</sup> étude rapportée au Congrès de l'American Diabetes Association trouvait au contraire une réduction du risque d'accident coronarien et d'AVC sous rosiglitazone. Cette étude, financée en partie par le laboratoire, a fait l'objet de critiques.

Dans ce contexte, la FDA a demandé l'interruption des inclusions dans une étude comparant rosiglitazone et pioglitazone en attendant les résultats d'une réévaluation des données tout en confirmant le maintien sur le marché américain de la rosiglitazone.

Pour l'Europe, une telle réévaluation est également en cours, voir communiqué de l'Afssaps en date du 23 juillet consultable sur le site de l'Afssaps. A suivre.

## 2- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

<p>BEVACIZUMAB (Avastin®)</p> <p><b>Ostéonécrose de mâchoire</b></p> <p>Chez un patient chez qui un bilan dentaire avec l'extraction d'une molaire avait été réalisée dans l'objectif d'un traitement par bisphosphonates. Entre temps, instauration d'un traitement par bévacizumab pour métastase d'un cancer pulmonaire.</p> <p>Int J Immunopathol Pharmacol 22 : 1121-3 2009 Bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw. Serra et coll.</p>
<p>BEVACIZUMAB (Avastin®)</p> <p><b>Erythrodysesthésies</b> Dermatologie</p> <p>Trois cas de syndrome mains-pieds chez des patients traités pour cancer pulmonaire en association avec carboplatine et docetaxel (traitement palliatif) : atteintes cutanées palmo-plantaires douloureuses des mains et des pieds avec atteinte des doigts et des orteils dans un cas. Evolution favorable à l'arrêt. Dans un cas, une biopsie a été réalisée : acanthose épidermique irrégulière avec infiltration inflammatoire du derme supérieur.</p> <p>Br J Dermatol 162 : 1411-3 2010 Bevacizumab-induced hand-foot syndrome. Circumscribed type. Muneluro et coll.</p>
<p>BORTEZOMIB (Velcade®)</p> <p><b>Neuropathie périphérique</b> Neurologie</p> <p>Trois cas cliniques chez des patients de 62 à 65 ans traités pour myélome. Evolution vers une résolution complète de l'atteinte neurologique (sur le plan des atteintes sensitives et motrices, des phénomènes douloureux et des anomalies à l'EMG). Mise en évidence chez ces patients d'une anomalie du rapport des cellules T-helper et d'une augmentation de l'interleukine-6.</p> <p>Br J Haematol 149 : 916-8 2010 Emergent T-helper 2 profile with high-interleukin-6 levels correlates with the appearance of bortezomib-induced neuropathic pain. Mangiacavalli et coll.</p>
<p>CLOPIDOGREL (Plavix®)</p> <p><b>Pustulose exanthématique aiguë généralisée</b> Dermatologie</p> <p>PEAG apparue après une semaine de traitement avec hyperleucocytose et hyperéosinophilie. Evolution favorable avec desquamation. Test de stimulation lymphocytaire positif pour le clopidogrel et taux élevés d'interleukine 17 A et 17 F.</p> <p>Br J Dermatol 162 : 1402-3 2010 Clopidogrel-induced acute generalized exanthematous pustulosis with elevated Th 17 cytokine levels as determined by a drug lymphocyte stimulation test. Nakamiso et coll.</p>
<p>FUROSEMIDE (Lasilix®)</p> <p><b>Hyperthermie</b></p> <p>Développement d'une hyperthermie en milieu de réanimation alors que les problèmes infectieux étaient résolus. L'hyperthermie associée à des phlyctènes cutanées ne disparaîtra qu'à l'arrêt du furosémide i.v. Lors d'une reprise quelques jours plus tard, réascension thermique et réapparition des phlyctènes et, à nouveau, évolution favorable à l'arrêt.</p> <p>Eur J Clin Pharmacol 66 : 215-6 2010 Prolonged hyperthermia from furosemide infusion : a case report. Ehdrup et coll.</p>
<p>FUSIDIQUE ACIDE (Fucidine®)</p> <p><b>Interaction</b></p> <p>Quatre cas de rhabdomyolyse sous statine (simvastatine ou atorvastatine) dans le cadre d'une association à l'acide fucidique. Aspect clinique évocateur de syndrome Guillain Barré</p> <p>Diab Med 27 : 696-700 2010 Severe statin-induced rhabdomyolysis mimicking Guillain-Barre syndrome in four patients with diabetes mellitus treated with fusidic acid. Collidse et coll.</p>
<p>GEMCITABINE (Gemzar®)</p> <p><b>Microangiopathie thrombotique</b></p> <p>Description chez une patiente traitée pour un adénocarcinome duodéal avec extension pancréatique. Après 8 mois de traitement par gemcitabine seul, asthénie, oedèmes, hypertension sévère, anémie avec haptoglobuline effondrée. Diagnostic de purpura thrombotique thrombocytopénique.</p> <p>J Gastroenterol Cancer 41 : 71-4 2010 A case report of gemcitabine treatment for duodenal cancer. The good (a sustained response) and the bad (life-threatening refractory thrombotic thrombocytopenic purpura). Robinson et coll.</p>

<p>ITRACONAZOLE (Sporanox®)  <b>Tremblements</b> Neurologie  5 observations. Survenue après plusieurs mois de traitement (2 à 6 mois avec un cas cependant à 2 semaines). Mise en évidence de taux circulants excessifs. Rôle d'un surdosage ?  J Neurol Neurosurg Psy 81 : 327-9 2010 A newly described adverse event with long-term itraconazole therapy. Lestner et coll.</p>
<p>NITROFURANTOINE (Furadantine®)  <b>Néphropathie interstitielle granulomateuse</b> Néphrologie  Observation chez une femme de 68 ans traitée au long cours (infections urinaires récidivantes). Découverte au bout de 6 mois (bilan demandé pour une altération de l'état général) d'une insuffisance rénale et d'une anémie. Biopsie rénale : infiltration interstitielle diffuse associée à des granulomes non caséux. Amélioration très lente de la fonction rénale après l'arrêt. Amélioration histologique sur une biopsie à 3 mois.  Quat J Med 103 : 49-52 2010 Acute renal failure from nitrofurantoin-induced granulomatous interstitial nephritis. Numugondler et coll.</p>
<p>OXETORONE (Nocertone®)  <b>Colite microscopique</b> Hépato-gastro-entérologie  De type lymphocytaire chez une patiente de 34 ans traitée depuis 2 ans par cet antimigraineux lorsqu'est apparue une diarrhée aqueuse. Bilan après un mois d'évolution. Coloscopie et endoscopie digestive haute normales : pas d'anomalie. Biopsies duodénales : lymphocytose, coliques, infiltrat inflammatoire avec des nodules lymphoïdes. Evolution clinique favorable avec disparition de la diarrhée en une dizaine de jours après l'arrêt.  Gastroenterol Clin Biol 34 : 154-6 2010 Colite lymphocytaire associée à la prise d'oxétorone. Fathallah et coll</p>
<p>PIMOZIDE (Orap®)  <b>Bloc auriculoventriculaire</b> Cardiologie  Observation chez un patient schizophrène de 20 ans. Deux jours après prise de pimozide en remplacement d'un traitement par halopéridol (avec continuation d'un traitement par carbamazépine), syncope, bradycardie à 20 bpm et à l'ECG, BAV complet. Pas d'anomalie hydro-électrolytique ou rénale. Evolution favorable à l'arrêt.  J Neuropsych Clin Neurosci 22 : E30-31 2010 Complete atrioventricular block in a young schizophrenic patient. Dias FC et coll</p>
<p>SIMVASTATINE (Lodales®)  <b>Neuropathie</b> Neurologie  Chez deux patients diabétiques avec des neuropathies préexistantes, poussée de mononeuropathie aiguë contemporaine de rhabdomyolyse. Pour un cas dans le cadre d'une interaction avec la clarithromycine.  Clin Drug Invest 30 : 347-50 2010 Two cases of statin-induced rhabdomyolysis associated with mononeuropathy. Fadini et coll.</p>
<p>SUNITINIB (Sutent®)  <b>Pneumothorax</b> Pneumologie  Premier cas publié. Pneumothorax bilatéral chez un patient traité pour cancer du rein métastatique (15 jours - 3 semaines après début du traitement).  Cancer Chemother Pharmacol 66 : 409-12 2010 Spontaneous bilateral pneumothorax in metastatic renal cell carcinoma on sunitinib therapy. Katta et coll.</p>

# VIGIPHARM - AMIENS

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

ET DE RENSEIGNEMENT SUR LE MEDICAMENT DE PICARDIE

SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'AFSSAPS, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	3
1) Retrait de l'AMM du Parfenac®	3
2) Demande européenne de suspension d'AMM de l'immunoglobuline Octagam®	3
3) Risques d'erreur de dose de Nalador® 500 µg (sulprostonc), lyophilisat pour usage parentéral (administrations à la seringue électrique ou en pompe à perfusion)	3
4) Risque de surdosage accidentel en paracétamol chez le nouveau-né et le nourrisson avec le paracétamol Panpharma®	3
2- UN RÔLE POUR LE VIRUS D'EPSTEIN-BARR DANS LES SYNDROMES D'HYPERSENSIBILITÉ D'ORIGINE MÉDICAMENTEUSE ?	4
3- DES RISQUES AUTRES QUE CARDIOVASCULAIRES AVEC LES GLITAZONES	4
4- PUBLICATION DE L'ÉTUDE SCOUT DONT DES RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES AVAIENT ÉTÉ À L'ORIGINE DU RETRAIT DU MARCHÉ DE LA SIBUTRAMINE (SIBUTRAL®)	5
5- LA DIGOXINE UN MEDICAMENT A RISQUE CHEZ L'INSUFFISANT RENAL CHRONIQUE	5
6- RISQUE MAJORÉ D'HYPERKALIEMIE SOUS COTRIMOXAZOLE (BACTRIM®)	6
7- RISQUES POTENTIELS DE LA PRISE D'IPP PENDANT LA GROSSESSE	6
8- ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT ET ANTIPSYCHOTIQUES	7
9- METFORMINE ET REDUCTION DES TAUX CIRCULANTS DE VITAMINE B12	7
10- RISQUE DE SUICIDE ET PRISE D'ANTI-EPILEPTIQUES, UNE ASSOCIATION CONTROVERSEE	8
11- REFLETS DE LA LITTERATURE	9

La 8<sup>ème</sup> Journée de Pharmacovigilance aura lieu le 21 octobre 2010 et aura parmi les thèmes prévus, une réflexion sur les risques d'effets indésirables potentiellement associés aux spécialités génériques (programme page suivante).

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

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

**Impression : CHU-AMIENS**



## PHARMACOVIGILANCE

CHU Sud 80054 AMIENS Cedex 1

Tél : 03 22 45 54 10 / 03 22 45 57 88

Fax : 03 22 45 56 60

Courriel : [pharmacovigilance@chu-amiens.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-amiens.fr)  
site Internet : [www.chuamiens.fr/pharmaco/](http://www.chuamiens.fr/pharmaco/)

Rédacteur en chef : Pr M. Andréjak

Comité de rédaction :

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

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

ISSN :



# 8<sup>ème</sup> Journée Régionale



## de PHARMACOVIGILANCE

Organisée par le Centre Régional de Pharmacovigilance d'Amiens (Pr Michel ANDRÉJAK)

**Jeudi 21 Octobre 2010** de 9h à 16h30

**Hôpital sud - Avenue Laënnec Salouël - AMIENS**

**Amphithéâtre des instituts de formation et des écoles**

Inscription au secrétariat du Centre Régional de Pharmacovigilance :  
Tél. 03 22 45 57 88 ou 03 22 45 54 10 - Mail : [boilet.odile@chu-amiens.fr](mailto:boilet.odile@chu-amiens.fr)  
(avant le 10 octobre)

Avec le patronage *des* Facultés de Médecine et Pharmacie de l'Université de Picardie Jules Verne, *de* l'Union Régionale des Médecins Libéraux (URML), *de* l'Union Régionale des Caisses d'Assurance-Maladie (URCAM), *et de* l'Union des Associations de Formation Médicale Continue de Picardie (UFOMECOP).

### 9 h 00 : Accueil des participants

### 9 h 15 - 9 h 30 : Ouverture de la Journée

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

**9 h 30 : Pr M. ANDRÉJAK** (Amiens) :  
Introduction sur le thème des génériques

**9 h 35 : Pr L. MERLE** (Limoges) :  
Les génériques présentent-ils des risques en termes de sécurité pour les patients ? Aspects généraux de la question.

**10 h 00 : Dr V. GRAS** (Amiens) :  
Excipients à effet notoire, pourquoi et comment les prendre en compte ?

**10 h 10 : Dr E. POLARD** (Rennes) :  
Cas particulier des médicaments anti-épileptiques.

**10 h 30 : Dr E. KALOUSIAN** (Compiègne) :  
Cas particulier de la lévothyroxine.

**10 h 50 : Discussion générale**

**11 h 00 : Pause-café**

**11 h 15 : Cas cliniques**

**12 h 00 : Pr L. MERLE** (Limoges) :  
Les médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée. Une liste adaptée à la pratique française.

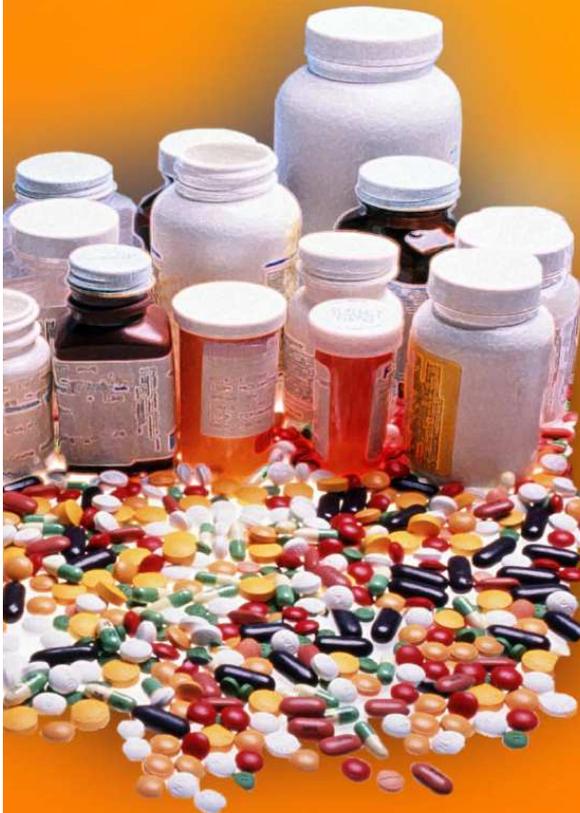
**13 h - 14 h : Déjeuner**

**14 h 00 : Pr. G. CHOUKROUN** (Amiens) :  
Micro-angiopathies thrombotiques médicamenteuses.

**14 h 45 : Pr J-F. CADRANEL** (Creil, Pr. au CMHP Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris) :  
L'hépatotoxicité : mythe ou réalité ? Surveillance des transaminases ?

**15 h 30 : Cas cliniques**

**16 h 15 : L'équipe du CRPV de Picardie :**  
Une année de pharmacovigilance (2009-2010).



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

### **1) Retrait de l'AMM du Parfenac®**

Celui-ci fait suite à une décision prise au niveau européen en juillet, entérinant la recommandation déjà formulée en avril.

Le Parfenac® 5 %, seule spécialité à base de buféxamac commercialisée en France (depuis 1974) était indiqué dans le traitement symptomatique du prurit provoqué par des manifestations inflammatoires cutanées. Le retrait est motivé par un risque élevé d'allergies de contact, pouvant être graves et nécessiter une hospitalisation. Quatre enquêtes de pharmacovigilance ont été menées sur le produit depuis 1990. Elles ont conduit à la contre-indication, en 1997, du composé dans l'eczéma de contact, la dermatite atopique et les brûlures, et à son inscription sur la liste II en 2002. Malgré ces mesures, le nombre d'effets indésirables cutanés restait important, et subsistait une utilisation hors AMM (eczéma, peau lésée) et sans avis médical. L'eczéma demeure l'effet indésirable le plus observé. Par contre, l'efficacité de ce médicament était jugée très limitée. Il est recommandé aux patients actuellement traités par Parfenac® d'arrêter leur traitement et de consulter leur médecin afin qu'il puisse le reconsidérer, ou prendre conseil auprès de leur pharmacien.

### **2) Demande européenne de suspension d'AMM de l'immunoglobuline Octagam®**

L'augmentation des déclarations d'évènements thromboemboliques, survenus au cours des derniers mois chez des patients traités avec Octagam® a conduit le Comité scientifique de l'EMA (Agence européenne du médicament) à recommander la suspension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de ce médicament, ainsi que le retrait des lots présents sur le marché européen. Dans l'attente de la décision de la Commission Européenne, les laboratoires Octapharma France, en accord avec l'Afssaps, ont procédé au rappel de l'ensemble des lots d'Octagam®, 5 % et 10 %, solution pour perfusion. Compte tenu de l'augmentation marquée des accidents thromboemboliques artériels et veineux (AVC, infarctus, embolie pulmonaire), l'Afssaps avait déjà par mesure de précaution demandé la mise en quarantaine d'Octagam® 5 % et après concertation avec l'Afssaps, le laboratoire avait arrêté la distribution d'Octagam® 10 % (cf Vigipharm juillet-août 2010). Les médecins sont donc invités à arrêter la prescription d'Octagam® et à prescrire une autre immunoglobuline.

### **3) Risques d'erreur de dose de Nalador® 500 µg (sulprostonc). lyophilisat pour usage parentéral (administrations à la seringue électrique ou en pompe à perfusion)**

Les tableaux posologiques tels qu'ils apparaissent dans le Vidal papier et électronique sont erronés et peuvent aboutir à une multiplication par 10 des débits administrés.

Les posologies sont :

Vitesse de perfusion initiale pour les 2 indications (interruption de grossesse au 2<sup>ème</sup> trimestre ou hémorragie du post-partum par atonie utérine), 1,7 µg/min soit 10 ml/h pour 500 µg de Nalador® dont 50 ml (pompe à perfusion) ou 1,7 ml/min pour 500 µg de Nalador® dans 500 ml (= 100 µg/h).

Voir le schéma complet sur le site de l'Afssaps (Répertoire des spécialités pharmaceutiques ou sur le site de Bayer Santé [www.bayerscheringpharma.fr](http://www.bayerscheringpharma.fr). Correction prévue dans le Vidal 2011 et dans le supplément Vidal octobre 2010. La version électronique du Vidal devrait être corrigée fin septembre.

### **4) Risque de surdosage accidentel en paracétamol chez le nouveau-né et le nourrisson avec le paracétamol Panpharma®**

Au niveau international, 22 cas de surdosage en paracétamol (dont 19 en Europe, 9 en France) ont été rapportés avec une spécialité de paracétamol IV chez des enfants âgés de 1 jour à 1 an, qui ont reçu accidentellement une dose 10 fois plus importante que la dose prescrite. Un enfant est décédé (grand prématuré qui a reçu 7ml de solution injectable dosée à 10 mg/ml au lieu de 0,7 ml, soit 70 mg au lieu de 7 mg). Dans les autres cas l'évolution, a été, a priori, favorable.

Le risque d'erreur est lié à la confusion entre les mg et les mL (prescription de X mg, administration de X mL), donnant lieu à l'administration d'une dose 10 fois plus importante que la dose prescrite pour les spécialités dosées à 10 mg/mL comme le paracétamol Panpharma®. Par ailleurs, à la suite de l'évaluation de cas de brûlure ou de douleur au point d'injection rapportés avec la spécialité Paracétamol Panpharma® 10 mg/mL, solution pour perfusion, il est rappelé que la durée de perfusion doit être de 15 minutes. Un débit de perfusion plus rapide peut en effet, être à l'origine de brûlure ou de douleur à l'injection ne disparaissant ensuite pas nécessairement après la diminution du débit.

## **2- UN RÔLE POUR LE VIRUS D'EPSTEIN-BARR DANS LES SYNDROMES D'HYPERSENSIBILITÉ D'ORIGINE MÉDICAMENTEUSE ?**

Une équipe rouennaise a mené un travail sur 40 patients présentant un syndrome d'hypersensibilité (ou DRESS réactions cutanées avec symptômes systémiques et hyperéosinophilie) à trois médicaments : l'anti-épileptique carbamazépine (Tégréto®), le traitement de la goutte allopurinol (Zyloric®) et le sulfaméthoxazole (Bactrim®...). Les auteurs ont découvert que chez ces patients pouvaient être mise en évidence une réactivation du virus Epstein-Barr (EBV) à cette occasion : replication active dans la majorité des cas avec mise en évidence d'une réaction immunitaire dépendant de lymphocytes T CD8+, dirigés contre des antigènes du virus EBV. Les trois médicaments ont été montrés entraîner une réactivation virale uniquement chez les patients atteints de DRESS, et non chez les 50 autres personnes prises comme témoins. Ces lymphocytes T CD8+ spécifiques de l'EBV ont été retrouvés dans le sang et dans les organes concernés par le DRESS (la peau, le foie, les poumons).

Le mécanisme par lequel ces médicaments réactivent les virus EBV « dormants » chez des patients atteints de DRESS reste à évaluer. Intérêt d'un traitement antiviral des DRESS ??

Picard D et coll. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) : a multiorgan antiviral T Cell response. Science Translational Medicine. 2010, 46 : 46ra62.

## **3- DES RISQUES AUTRES QUE CARDIOVASCULAIRES AVEC LES GLITAZONES**

Le risque de survenue de fracture avec les glitazones (ou thiazolidinediones) pourrait être plus important que celui qui avait été estimé jusque là.

Plusieurs études avaient déjà bien montré que cette famille d'antidiabétiques augmente le risque de fracture, notamment l'étude ADOPT qui la première a mis en évidence une élévation de risque avec la rosiglitazone (Avandia®), un risque similaire ayant ensuite été confirmé dans une méta-analyse pour la pioglitazone (Actos®).

Mais, alors que les résumés des caractéristiques du produit (RCP) mentionnent actuellement un risque de fracture uniquement pour les femmes et uniquement pour les fractures distales, des cas rapportés ont suggéré que le risque pourrait être plus large. Pour en savoir plus, un réseau de recherche écossais a conduit une grande étude épidémiologique, à partir de la base de données de santé couvrant la quasi-totalité de la population écossaise.

Sur une période allant de 2000 à 2008, cette étude a porté sur 147 706 diabétiques de type 2 traités uniquement par antidiabétiques oraux. Le suivi médian de ces patients était de 3,8 ans. Afin d'éviter les biais, et notamment le biais lié au fait que le diabète lui-même peut augmenter le risque de fracture, les auteurs de cette étude ont pris en compte dans leur analyse de nombreux facteurs tels que l'âge, la durée de la maladie, les autres traitements antidiabétiques... Il a ainsi été confirmé un risque de fracture avec ce type de médicament, le risque étant similaire avec les deux produits. Le risque n'était pas significatif dans les deux premières années mais augmentait de façon importante à partir de trois ans. La conclusion intéressante de cette enquête est l'existence d'un risque aussi pour les hommes et d'un risque de fracture de la hanche (et pas seulement de fracture distale).

Chez les femmes, les glitazones augmentaient de 57 % le risque de fracture distale, mais celui de fracture de la hanche était aussi augmenté (de 90 %).

Chez les hommes, le risque de fracture de la hanche était plus que doublé. Globalement, le risque quelle que soit la sévérité et le caractère évolué du diabète.

Colhoun H. American Diabetes Association (ADA). Congrès 2010 à Orlando.

#### **4- PUBLICATION DE L'ÉTUDE SCOUT DONT DES RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES AVAIENT ÉTÉ A L'ORIGINE DU RETRAIT DU MARCHÉ DE LA SIBUTRAMINE (SIBUTRAL®)**

Les premières données de SCOUT avaient conduit l'Agence Européenne du Médicament (EMA) à recommander en janvier de suspendre l'homologation de la sibutramine. Le laboratoire a alors annoncé sa décision de cesser la commercialisation de son produit en Europe, le produit étant toujours commercialisé aux USA (voir Vigipharm de janvier 2010).

L'étude a porté sur 10 744 patients obèses ou en surpoids, âgés de 55 ans ou plus, avec une maladie cardiovasculaire pré-existante, un diabète de type 2 ou des deux. Tous les sujets, qui ont été recrutés dans 16 pays en Europe, en Amérique du Sud et centrale et en Australie, ont reçu pendant six semaines la sibutramine en plus d'un programme hygiéno-diététique pour faciliter la réduction pondérale. Dans un premier temps, avaient été identifiés et exclus les sujets avec des augmentations précoces et persistantes de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Les 9.804 patients restants ont alors été randomisés pour recevoir soit la sibutramine soit un placebo, en plus leur régime.

L'étude a permis d'évaluer les effets à long terme de la sibutramine, dans la mesure où la durée moyenne du traitement après randomisation était de 3,4 ans.

Le risque d'accidents cardiovasculaires de type infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral (AVC) non fatals, réanimation après arrêt cardiaque ou décès cardiovasculaire était significativement supérieur de 16 % chez les patients ayant reçu la sibutramine par rapport à ceux du groupe placebo. Le risque d'infarctus du myocarde non fatal était accru de 28 % et celui d'AVC non fatal de 36 %. Il n'y avait pas en revanche d'augmentation du risque de décès cardiovasculaire et de décès de toutes causes.

James WP et coll. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese patients. New Engl J Med 2010 ; 363 : 905-17.

#### **5- LA DIGOXINE UN MEDICAMENT A RISQUE CHEZ L'INSUFFISANT RENAL CHRONIQUE**

Une surmortalité pourrait être associée à la prise de digoxine lors de son utilisation dans le cadre d'une insuffisance chronique terminale. C'est la conclusion d'une étude menée chez plus de 120.000 patients dialysés, dont 4.549 sous digoxine. Il est mis en évidence une augmentation de 28 % de la mortalité, après ajustement sur plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire.

Ce risque était même accru de 84 % en n'analysant que les patients ayant une fibrillation auriculaire, de 20 % chez ceux présentant en plus une insuffisance cardiaque. Alors que la dose prescrite n'était pas liée au risque de mortalité, le taux sérique l'était, avec une augmentation de 19 % par palier de 1 nanogramme/ml (ng/ml).

Le risque n'était marqué que chez les patients présentant une kaliémie plutôt basse (taux sanguin de potassium) pré-dialyse, inférieure à 4,3 milliéquivalent ml (mEq/ml), avec un risque multiplié par 2,53 en cas de taux sérique de digoxine supérieur à 2,2 ng/ml par rapport à un taux inférieur à 0,6 µg/ml.

Ces données en confortent d'autres qui tendent à recommander l'obtention de digoxinémies inférieures à 1 ng/ml. Ces résultats tendent également à recommander de veiller à éviter des niveaux de kaliémie trop bas sous digoxine au moins chez les insuffisants rénaux.

Chan KE et coll. Digoxin associated with mortality in ESRD. J Am Soc Nephrol 2010 ; 21 : 1550-9.

## **6- RISQUE MAJORÉ D'HYPERKALIEMIE SOUS COTRIMOXAZOLE (BACTRIM®)**

La prise de triméthoprime-sulfaméthoxazole (ou cotrimoxazole) chez les patients traités par un anti-hypertenseur inhibiteur du système rénine-angiotensine (IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine inhibiteurs de rénine) multiplie par près de sept le risque d'hyperkaliémie (1).

Ceci est peut-être lié à des analogies structurales et pharmacologiques entre le triméthoprime et l'amiloride, diurétique d'épargne potassique.

Des données concernant cette possible interaction proviennent d'une étude portant sur une cohorte de personnes âgées (plus de 65 ans) traités par IEC ou ARA II, chez qui ont été étudiés 371 cas de patients ayant eu une hospitalisation pour un épisode d'hyperkaliémie survenant dans les deux semaines après une prescription d'antibiotique, qui ont été comparés à 1 417 contrôles, des patients qui étaient aussi sous IEC ou ARAII et sous antibiotiques mais n'avaient pas présenté d'hyperkaliémie.

Les antibiotiques étudiés étaient le cotrimoxazole, l'amoxicilline, la ciprofloxacine, la norfloxacine et la nitrofurantoïne principalement dans le cadre d'infections urinaires.

Comparé à l'amoxicilline, le cotrimoxazole était associé à une multiplication par 6,7 du risque d'hospitalisation pour hyperkaliémie. Les autres antibiotiques étudiés ne présentaient pas d'élévation du risque.

Des résultats récents (2) confirment le risque d'hyperkaliémie (X par 5) ceci indépendamment de la prise d'un inhibiteur du SRA chez le patient âgé. Donc, un suivi étroit de la kaliémie est recommandé, en particulier s'il est nécessaire de traiter par cotrimoxazole un patient sous IEC ou sartan (ou préférer une alternative antibiotique).

1) Antoniou T et coll. Trimetroprim-sulfamethoxazole induced hyperkalemia in patients of the receiving inhibitors of the renin-angiotensin system a nested case-control Study. Arch Intern Med 2010 ; 170 : 1045-9.

2) Weir MA. Beta-blockers, trimethoprim-sulfamethoxazole and the risk of hyperkalemia requiring hospitalization in the elderly. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 170 : 1045-9.

## **7- RISQUES POTENTIELS DE LA PRISE D'IPP PENDANT LA GROSSESSE**

Le reflux gastro-oesophagien (RGO) s'exprimant au cours de la grossesse est une affection courante touchant de 40 % à 85 % des femmes enceintes. Des IPP leur sont ainsi volontiers prescrits.

Les données disponibles concernant la sécurité d'emploi des IPP au cours de la grossesse sont insuffisantes pour conclure à toute absence de risque lié à la prise de médicaments de cette classe thérapeutique. Des données suggéraient ainsi la possibilité d'un risque de cardiopathie après exposition in utero. Cependant, la sécurité des traitements par IPP durant la grossesse n'est « pas claire ». Les études observationnelles antérieures n'ont pas réussi à trouver une association significative entre la consommation maternelle d'IPP et des problèmes à la naissance, mais elles étaient toutes « sous-dimensionnées et non contrôlées ». Néanmoins, la proportion de problèmes cardiaques était inhabituellement élevée dans deux des études les plus importantes publiées en 1998 et 1999.

Une vaste étude a donc été entreprise à partir de la base de données de médecins généralistes britanniques.

445 nouveau-nés ayant des malformations cardiaques en particulier CIV et tétralogies de Fallot ont été comparés à 19 530 contrôles.

La consommation maternelle d'IPP, au premier rang desquels l'oméprazole, pendant la grossesse a été trouvée associée à un doublement du risque de problèmes cardiaques des nouveau-nés.

Dans le cadre de cette étude, d'autres analyses cas-contrôle ont exclu en revanche toute association de la consommation d'IPP pendant la grossesse avec des anomalies au niveau d'autres organes à la naissance chez les nouveau-nés.

Le risque de malformations cardiaques est relativement faible en valeur absolue mais doit être pris en considération avant toute prescription (préférer les anti-H<sub>2</sub> ?)

Rhim et coll. Communication à la Digestive Disease Week (New Orléans mai 2010).

### **8- ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT ET ANTIPSYCHOTIQUES**

L'augmentation du risque de mort subite sous antipsychotiques est bien documentée. Pour une part, celle-ci provient de la survenue de torsades de pointes secondaires à l'allongement du temps de repolarisation ventriculaire objective par l'allongement de l'intervalle QT à l'EKG.

Une étude sur une vaste population évalue cet intervalle sur une vaste population « en vraie vie » à savoir 1017 patients schizophrènes. Ceux-ci ont systématiquement bénéficié d'un électrocardiogramme. Le QT a été considéré comme prolongé en présence d'un QTc (corrige selon la formule de Bazett) > 470 ms pour les hommes et 480 ms pour les femmes.

La chlorpromazine (RR pour 100 mg = 1,37, p < 0,005), l'halopéridol intraveineux (Haldol®) (RR pour 2 mg = 1,29, p < 0,001) et le sultopride (RR pour 200 mg = 1,45, p < 0,001) majoraient le risque pour le patient de présenter un allongement de QTc. La lévopromazine (Nozinan®) a également significativement majoré le QTc. A l'inverse, aussi bien les antipsychotiques de deuxième génération (olanzapine (Zyprexa®), quétiapine, rispéridone (Risperdal®)) que les thymorégulateurs, les benzodiazépines et les antiparkinsoniens n'ont pas majoré le QTc. Ces résultats soulignent donc le risque d'allongement de la repolarisation ventriculaire et donc de torsades de pointe que font courir les antipsychotiques de première génération, risque qui apparaît réduit avec les molécules de nouvelle génération.

Ozeki Y et coll. QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2010 ; 34 : 401-5.

### **9- METFORMINE ET REDUCTION DES TAUX CIRCULANTS DE VITAMINE B12**

La metformine entraîne une malabsorption de la vitamine B12 au niveau de l'iléon, avec mise en évidence dans plusieurs études d'un risque de baisse des concentrations sériques de vitamine B12 chez des patients traités par cette molécule. Une étude récente apporte des données nouvelles pouvant être utile pour la surveillance de ces patients.

Il s'agit d'une étude multicentrique, contrôlée randomisée en double aveugle ayant inclus 390 patients diabétiques de type 2 recevant tous de l'insuline et de la metformine (n = 196) ou un placebo (n = 194). L'étude à la particularité d'avoir été menée à long terme avec des dosages de la vitamine B12 effectués à l'entrée dans l'étude puis à 4, 17, 30, 43 et 52 mois. Le protocole prévoyait aussi des dosages de folates et d'homocystéine.

Les taux de vitamine B12 sont réduits en moyenne de 19 % (IC 95 -24 à -14 % p < 0,001). Cette baisse persiste voire s'aggrave avec le temps pouvant chez certains patients passer au dessous des concentrations considérées comme justifiant un traitement (150 µmol/l). Les folates tendent à augmenter dans les deux groupes (rôle possible de conseils diététiques) mais moins dans le groupe sous metformine. Les taux d'homocystéine (qui peuvent être considérés comme un facteur de risque cardiovasculaire) ne sont pas modifiés pour l'ensemble du groupe. Par contre dans le sous-groupe des patients présentant un déficit en vitamine B12, les taux d'homocystéine sont augmentés mais de façon non significative.

Les conséquences potentielles d'un déficit en vitamine B12 sont connues: anémie macrocytaire, neuropathies. Par contre, l'intérêt d'une correction en cas de carence asymptomatique en vitamine B12 n'est pas connu.

La metformine constitue un élément de base du traitement du diabète de type 2. Faut-il suivre les taux de vitamine B12, les corriger ?

De Jager J et coll. Reduced serum vit B12 in patients taking metformin. Br Med J 2010 ; 340 on-line, c 2198.

### **10- RISQUE DE SUICIDE ET PRISE D'ANTI-EPILEPTIQUES, UNE ASSOCIATION CONTROVERSEE**

La majoration du risque suicidaire avec les anti-épileptiques avait été mise en évidence par la Food and Drug Administration (FDA) dans une méta-analyse d'études contre placebo sur des anti-épileptiques avec doublement de ce risque, ce qui avait conduit l'agence américaine à demander d'ajouter une mise en garde sur ce risque dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ces médicaments.

Une grande étude de cohorte américaine publiée en avril dans le JAMA a cependant montré que ce risque pouvait varier d'un anti-épileptique à l'autre (1). Celle-ci avait utilisé comme groupe de référence les patients traités au topiramate (Epilex®). Par rapport à ce dernier, la gabapentine (Neurontin®) augmentait le risque de suicide de 42 %, la lamotrigine (Lamictal®) l'augmentait de 84 %, le valproate de 65 %, l'oxcarbazépine (Trileptal®) multipliait le risque de suicide par 2,1 et la tiagabine (Gabitril®) par 2,4. Par contre, la carbamazépine, médicament fréquemment prescrit en première intention, avait un risque de suicide qui n'était pas significativement plus élevé que celui du topiramate. Dans cette étude, il en était de même pour le lévétiracétam (Keppra®).

Dans une étude publiée ensuite dans un autre grand journal (Neurology) (2), une cohorte de 44 300 patients épileptiques de la base de données des généralistes anglais ayant reçu au moins une prescription d'anti-épileptique entre 1990 et 2005 était étudiée. Parmi eux, il y avait 453 cas d'auto-mutilation ou de comportement suicidaire. Ces cas ont été comparés à 8 962 contrôles appariés pour l'âge et le sexe.

Les anti-épileptiques utilisés ont été divisés en quatre groupes : les barbituriques, les anti-épileptiques classiques, les nouveaux anti-épileptiques à faible potentiel de dépression (lamotrigine, gabapentine, prégabaline, oxcarbazépine) et les nouveaux anti-épileptiques à fort potentiel de dépression (lévétiracétam, tiagabine, topiramate, vigabatrine).

Le risque d'auto-mutilation ou de comportement suicidaire était triplé chez les patients qui étaient sous traitement par un nouvel anti-épileptique à fort potentiel de dépression par rapport aux patients qui n'avaient pas reçu d'anti-épileptique au cours de l'année écoulée.

En examinant plus finement le risque associé à chaque anti-épileptique individuellement, le seul anti-épileptique associé à une augmentation significative du risque d'auto-mutilation ou de comportement suicidaire était le lévétiracétam (Keppra®) avec un risque multiplié par 6,42.

Ces résultats semblent en fait infirmés par une 3<sup>ème</sup> étude parue cette année là encore dans un grand journal (le New England Journal of Medicine) qui conclut que le risque de suicide sous médicament anti-épileptique est plutôt associé à la maladie épileptique qu'à la prise d'anti-épileptiques (3).

En prenant comme référence des patients non épileptiques, non déprimés ni atteints de maladie bipolaire, ils confirment que c'est l'épilepsie en elle-même qui augmente le risque de comportement suicidaire (suicide avéré ou tentative), ce risque étant multiplié par plus d'un facteur sur trois. Par contre, chez ces patients épileptiques suivis 6 ans, le risque de comportement suicidaire n'apparaît pas significativement majoré par la prise d'anti-épileptiques.

Ces discordances pourraient peut-être en partie s'expliquer par des notions de durée de traitement. En effet, les études incluses dans la méta-analyse de la FDA duraient au plus six mois. Toutefois, si comme cela a été suggéré, le risque serait présent surtout dans les premiers mois de

traitement, un long suivi risque de diluer l'effet s'il existe réellement, lequel pourrait également varier d'un médicament à l'autre.

1- Patomo E. Anticonvulsant medications and the risk of suicide, suicide attempts or violent death. *Jama* 2010 ; 303 : 1401-10.

2- Andersohn F et coll. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm and suicidal behaviour. *Neurology* 2010 ; 75 : 335-40.

3- Arana A et coll. Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 542-51.

## **11- REFLETS DE LA LITTERATURE**

<p>ACARBOSE (Glucor®) <b>Pustulose exanthématique aiguë généralisée</b> Dermatologie Homme de 43 ans, DNID, hospitalisé pour un érythème fébrile pustuleux diffus apparu 48 heures après introduction d'un traitement par acarbose. Evolution spontanément favorable après l'arrêt du traitement en une semaine. Observation confirmant que même un médicament peu absorbé, peut être responsable de PEAG. <i>Arch Dermatol Venereol</i> 130 : 439-42 2003 Pustulose exanthématique aiguë généralisée induite par des médicaments à faible absorption intestinale : l'acarbose et la mystatine. Poszepczynska-Guigne E et coll</p>
<p>ACENOCOUMAROL (Sintrom®) <b>Fractures osseuses</b> Os et Muscle Quatre cas rapportés chez des patients âgés (2 hommes 81 et 83 ans, et 2 femmes 71 et 76 ans). Dans le cadre d'un traitement AVK depuis plus de 2 ans, l'INR était toujours dans la zone thérapeutique. Les quatre patients étaient insuffisants rénaux hémodialysés. A noter qu'un déficit en vitamine K est un facteur reconnu de déminéralisation osseuse et de calcification artérielle en particulier chez l'insuffisant rénal. <i>Dial Nephrol</i> 39 : 205-7 2010 Oral anticoagulant treatment and risk for bone fractures in uremic hemodialysed patients. Griveau et coll</p>
<p>BLEU PATENTE (®) <b>Anaphylaxie</b> Infectiologie Chez quatre patients dans le cadre de la recherche de ganglions axillaires sentinelles (4 cas sur 732 procédures = 0,55 %). Grade 3 dans 3 cas avec passage en réanimation. <i>J Gyn Obst Biol Rep</i> 39 : 116-20 2010 Choc anaphylactique et bleu patenté : à propos de 4 cas et revue de la littérature. Lucas N et coll</p>
<p>CEFTRIAXONE (Rocéphine®) <b>Pancréatite aiguë</b> Hépatogastro-entérologie Observation rapportée chez un enfant de 2 ans. Après la 2ème administration im, douleurs abdominales diffuses avec distension, hyperamylasémie et leucopénie. Evolution favorable avec une majoration initiale de l'amylasémie et de la lipasémie. <i>J Chemother</i> 22 : 63-5 2010 Ceftriaxone-induced pancreatitis.</p>
<p>DAPTOMYCINE (Cubicin®) <b>Pneumopathie à éosinophiles</b> Pneumologie Deux observations chez des patients âgés (82 et 87 ans) traités par cet antibiotique pour infection de prothèse articulaire. Après respectivement 3 et 4 semaines de traitement, fièvre, dyspnée, toux. Infiltrats diffus à la radio de thorax et au scanner. Eosinophilie au lavage bronchoalvéolaire. Nécessité dans les deux cas d'une corticothérapie prolongée. <i>Clin Inf Dis</i> 50 : 737-40 2010 Two cases of daptomycin eosinophilie pneumonitis. Lal et coll</p>
<p>DASATINIB (Sprycel®) <b>Epanchement pleural</b> Pneumologie Deux cas d'épanchement pleural persistant sous ce traitement pour leucémie myéloïde chronique avec une évolution favorable à l'arrêt et réapparition à la reprise. Par contre, ultérieurement, possible sur-épanchement avec le nilotinib. <i>Int J Hematol</i> 91 : 539-41 2010 Safe switching from dasatinib to nilotinib after 1-month off-drug period for persistent pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Nagata et coll</p>
<p>INFLIXIMAB (Remicade®) <b>Sarcoïdose pulmonaire</b> Pneumologie Observation chez un homme de 35 ans traité pour une maladie de Crohn. Après 7 mois de traitement, fièvre, toux et plaque érythémateuse sur le genou. A la radio de thorax, infiltrats nodulaires bilatéraux. A la biopsie cutanée de la lésion du genou, granulome non caséux compatible avec une sarcoïdose cutanée. Ces atteintes étant peu sévères, le traitement a été poursuivi. Tendance à l'amélioration de l'atteinte pulmonaire mais persistance sous forme inchangée de la lésion cutanée. <i>J Dermatol</i> 37 : 471-4 2010 Sarcoïdosis during infliximab therapy for Crohn's disease. Takahashi et coll</p>

NYSTATINE (Mycostatine®)

**Pustulose exanthématique aigüe généralisée** Dermatologie

Homme de 29 ans chez qui est apparu 24h après mise en route d'un traitement par nystatine d'un érythème des plis évoluant vers une érythrodermie pustuleuse fébrile avec hyperleucocytose et hyperéosinophilie. Evolution favorable après arrêt et dermocorticoïdes. Tests épicutanés positifs.

Arch Dermatol Venereol 130 : 439-42 2003 Pustulose exanthématique aigüe généralisée Poszepczynska-Guigne E et coll

THIOLCHICOSIDE (Coltramyl®, Miorel®)

**Sulphémoglobulinémie** Hématologie

Chez une patiente de 50 ans, hospitalisation pour dyspnée et cyanose persistant malgré oxygénothérapie. Discordance entre pO2 normale et saturation artérielle en oxygène amenant à mettre en évidence l'existence d'une sulphémoglobulinémie. Celle-ci est liée à la fixation irréversible d'un radical thiol sur l'hème. Disparition de la sulphémoglobulinémie à l'arrêt du thiolchicoside.

Rev Mal Resp 27 : 80-3 2010 Une cause rare de cyanose : sulphémoglobulinémie imputable au thiolchicoside. Dupouy et coll

# VIGIPHARM - AMIENS

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

ET DE RENSEIGNEMENT SUR LE MEDICAMENT DE PICARDIE

SOMMAIRE	PAGE
<b>1- INFOS DE L'AFSSAPS, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b>	2
1) Prendre en compte le risque de perforation gastro-intestinale sous Relistor® (bromure de méthylnaltrexone inj s.c)	2
2) Des risques d'embolie gazeuse avec des solutions pour colle (Quixil® et Evicel®)	2
3) Pour le Colokit® récemment commercialisé, une mise en garde vis-à-vis du risque de troubles hydro-electrolytiques graves en cas de non-respect des contre-indications et des recommandations de bon usage	2
4) Tenir compte du risque de cancer épidermoïde de la peau en cas de traitement prolongé par voriconazole (Vfend®)	3
5) Restreindre l'utilisation de la Mépronizine® (méprobamate + acépromazine)	3
<b>2- ALTÉRATION MODÉRÉE DE LA FONCTION RÉNALE SOUS TÉNOFOVIR</b>	4
<b>3- ROSIGLITAZONE, PIOGLITAZONE MEME RISQUE D'ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES ?</b>	4
<b>4- LES BÊTA-BLOQUANTS DÉLÉTÈRE EN CAS DE CIRRHOSE AVEC ASCITE RÉFRACTAIRE ?</b>	4
<b>5- ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE ET RISQUE ACCRU DE CANCER ?</b>	4
<b>6- RISQUE ACCRU DE CANCER DE L'ŒSOPHAGE SOUS BISPHOSPHONATES ?</b>	5
<b>7- REFLETS DE LA LITTÉRATURE</b>	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**



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

**PHARMACOVIGILANCE**

CHU Sud 80054 AMIENS Cedex 1

Tél : 03 22 45 54 10 / 03 22 45 57 88

Fax : 03 22 45 56 60

Courriel : [pharmacovigilance@chu-amiens.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-amiens.fr)  
site Internet : [www.chuamiens.fr/pharmaco/](http://www.chuamiens.fr/pharmaco/)

Rédacteur en chef : Pr M. Andréjak

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

ISSN :

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

### **1) Prendre en compte le risque de perforation gastro-intestinale sous Relistor® (bromure de méthylnaltrexone inj s.c.)**

Dix cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés en pharmacovigilance chez des patients recevant Relistor®. Ce dernier est indiqué dans le traitement de la constipation liée aux opioïdes chez les patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante.

En conséquence, a été diffusée l'information suivante :

- Relistor® doit être utilisé avec précaution en cas de lésions du tractus gastro-intestinal, connues ou suspectées.
- Qu'il est nécessaire d'informer les patients de signaler immédiatement tout symptôme abdominal sévère, qui persisterait ou qui s'aggraverait.

### **2) Des risques d'embolie gazeuse avec des solutions pour colle (Quixil® et Evicel®)**

Quixil® et Evicel® sont des solutions pour colle indiquées comme traitement adjuvant pour améliorer l'hémostase quand les techniques classiques sont insuffisantes (efficacité démontrée en chirurgie hépatique et en chirurgie orthopédique pour Quixit® et en chirurgie vasculaire pour Evicel®)

Des embolies gazeuses se sont produites lors de la vaporisation de Quixit® et Evicel® au moyen d'un régulateur de pression. Ce phénomène semble lié à l'utilisation du régulateur de pression à des pressions supérieures à celles recommandées et/ou à une distance de vaporisation trop petite (embout trop proche de la surface des tissus).

Le RCP a été modifié pour bien préciser les modalités d'utilisation de ces solutions pour éviter la survenue d'embolie gazeuse.

### **3) Pour le Colokit® récemment commercialisé, une mise en garde vis-à-vis du risque de troubles hydro-électrolytiques graves en cas de non-respect des contre-indications et des recommandations de bon usage**

Le Colokit® (phosphates de sodium) est indiqué dans le lavage colique préalable à la chirurgie colique ou aux explorations endoscopiques ou radiologiques du colon (prescriptions par des gastro-entérologues). Il peut provoquer des troubles hydro-électrolytiques graves (hypernatrémie, hyperphosphorémie, hypocalcémie, hypokaliémie).

Les contre-indications à respecter pour les éviter sont l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale jugée cliniquement significative, une hyperparathyroïdie primitive, une ascite, une occlusion intestinale (même si seulement est suspecté un mégacolon), une perforation, un ileus, une maladie inflammatoire évolutive de l'intestin. Il existe par ailleurs de nombreuses pathologies à risque justifiant des précautions d'utilisation et de l'évaluation des électrocytes. Plus rarement, peuvent survenir des néphrocalcinoses associées à des atteintes tubulaires rénales avec précipitations intratubulaires de cristaux phosphocalciques (le plus souvent chez des personnes âgées sous antihypertenseur ou traités par diurétiques et/ou AINS). L'utilisation du Colokit® ne doit être réalisée que chez des patients correctement hydratés. Une fiche d'information validée par l'AFSSAPS est remise par le gastro-entérologue au patient.

#### 4) Tenir compte du risque de cancer épidermoïde de la peau en cas de traitement prolongé par voriconazole (Vfend®).

Le voriconazole est un antifongique triazolé à large spectre dont les indications principales sont le traitement des aspergilloses invasives, celui des candidémies chez les patients non neutropéniques, des infections invasives graves à *Candida* (y compris *C. Krusei*) résistant au fluconazole...

Il a été rapporté, parmi les patients ayant développé une phototoxicité associée à d'autres facteurs de risque, dont une immunodépression, un petit nombre de cas de carcinomes épidermoïdes cutanés lors de traitements de longue durée.

Il est de ce fait recommandé aux patients de ne pas s'exposer au soleil de façon intense ou prolongée pendant le traitement et de prendre des mesures appropriées de protection.

La durée du traitement, qui devrait principalement être administré aux patients atteints d'infections évolutives pouvant menacer le pronostic vital, doit être la plus courte possible en fonction des résultats cliniques et mycologiques observés chez le patient.

Dans le même message de l'Afssaps, il est rappelé qu'une incidence globale de 13,4 % des élévations des transaminases cliniquement significatives a été retrouvée dans les essais cliniques. Il semble exister une corrélation entre les anomalies des tests de la fonction hépatique et l'augmentation des concentrations plasmatiques et/ou des doses de voriconazole. Des réactions hépatiques sévères ont par ailleurs été observées, dont des cas très rare d'évolution fatale. Dans la majorité des cas, les anomalies des tests de la fonction hépatique ont été réversibles, que le traitement par voriconazole soit poursuivi, interrompu, ou que la posologie soit modifiée. Une surveillance de la fonction hépatique doit être mise en place avec une fréquence des contrôles à adapter en clinique.

#### 5) Restreindre l'utilisation de la Mépronizine® (méprobamate + acépromazine)

Après réévaluation du médicament, indiqué jusque là dans l'insomnie occasionnelle de l'adulte, et en raison de la survenue notamment de cas d'intoxications volontaires graves et d'effets indésirables neurologiques plus particulièrement chez les personnes âgées, il a été décidé de restreindre l'utilisation de cette spécialité aux seuls cas où le rapport bénéfices/risques des benzodiazépines ne paraît pas favorable.

Il est par ailleurs demandé de limiter la prise du médicament à un comprimé par jour avant le coucher, pour une durée de traitement de deux à cinq jours. Il est déconseillé d'utiliser ce médicament chez le sujet âgé, en particulier chez les personnes de plus de 75 ans, en raison du risque de sédation et/ou de sensations vertigineuses pouvant favoriser les chutes.

Enfin, la taille du conditionnement va être réduite à 5 cps/boîte, « afin de limiter les risques de toxicité aiguë en cas de surdosage ».

Il est aussi rappelé que l'effet sédatif de la Mépronizine® peut être renforcé par l'administration de tout autre déprimeur du système nerveux central et qu'il convient d'en tenir compte lors de son utilisation.

La mise à disposition de ce nouveau conditionnement devrait intervenir en 2011.

## **2- ALTÉRATION MODÉRÉE DE LA FONCTION RÉNALE SOUS TÉNOFOVIR**

C'est ce que confirme l'étude systématique des 17 études cliniques menées avec cet antiviral (dont 9 randomisées) chez des patients infectés par le VIH (études sur 10 889 patients). Dans 11 de ces études, est mis en évidence une réduction de la filtration glomérulaire telle qu'appréciée par la formule de Cockcroft et Gault (- 3,92 ml/min par rapport aux patients ne recevant pas de ténofovir (IC<sub>95</sub> : -2,13 à - 5,70) avec une assez importante hétérogénéité. Le risque de survenue d'un épisode d'insuffisance rénale aiguë est également plus important sous ténofovir (+ 0,7 % en valeur absolue (IC<sub>95</sub> 0,2 - 1,2) mais on n'objective pas de majoration du risque de voir apparaître une insuffisance rénale chronique ou terminale avec nécessité d'hémodialyse.

Cooper RD et coll. Systematic review and metaanalysis of tenofovir disoproxil fumarate on HIV-infected patients. Clin Inf Dis 2010 ; 51 : 496-505.

## **3- ROSIGLITAZONE, PIOGLITAZONE MEME RISQUE D'ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES ?**

C'est la conclusion d'une analyse rétrospective d'une base de données aux USA permettant le suivi de 14 469 patients chez lesquels a été instauré récemment un traitement par rosiglitazone et le même nombre pour la pioglitazone. Le suivi moyen est de 14,4 mois pour la rosiglitazone et 17,7 pour la pioglitazone. Dans les deux populations, il existe le même risque de survenue d'infarctus et d'insuffisance cardiaque (4,16 % *versus* 4,14 %) soit 26,4 et 25,8/1000 patients.années). Chez les plus de 65 ans, le nombre d'événements cardiovasculaires est de 13,8 et 13,9 %. Aucune différence significative d'une glitazone à l'autre n'est observé. Les auteurs s'interrogent sur le fait que la différence attendue en faveur d'un risque plus important avec la rosiglitazone ne soit pas retrouvée dans cette analyse.

Wertz DA et coll. Risk of cardiovascular events and all-cause mortality in patients with thiazolidinediones in a managed care population. Circ Cardiovasc Quality and Outcomes 2010 ; 3 : 538-45.

## **4- LES BETA-BLOQUANTS DÉLÉTÈRES EN CAS DE CIRRHOSE AVEC ASCITE REFRACTAIRE ?**

C'est ce que suggère une étude menée à l'hôpital Beaujon chez des patients cirrhotiques ayant des varices oesophagiennes, traités par beta-bloquants pour prévenir la survenue d'hémorragies digestives. Ont été évalués 151 patients atteints d'une cirrhose et d'une ascite réfractaire, dont un peu plus de la moitié étaient traités par le propranolol. La durée médiane de survie était de 5 mois chez les patients ayant reçu le propranolol, et 20 mois chez ceux n'en ayant pas eu. La probabilité de survie à 1 an était respectivement de 19 % contre 64 %. Les différences étaient statistiquement significatives. Les auteurs de cette étude soulignent que la pression artérielle basse mesurée chez les patients traités par des bêta-bloquants pourrait expliquer, au moins en partie, l'excès de mortalité constaté chez eux.

Sersté T et coll. Deleterious effects and beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. Hepatology 2010 ; 52 : 1017-22.

## **5- ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE ET RISQUE ACCRU DE CANCER ?**

Un certain nombre de données ont amené à poser la question d'un sur-risque de cancer sous sartans (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou ARA II). Ainsi, dans l'étude CHARM avec le candésartan, il avait été observé une mortalité légèrement majorée par

cancer sous candésartan. Des conclusions du même type avaient été ensuite tirées dans les études ONTARGET et TRANSCEND avec le telmisartan.

Pour confirmer ou infirmer ces données, des auteurs ont conduit une méta-analyse en recherchant toutes les études cliniques randomisées sur les ARA-II dans lesquelles les cancers avaient été relevés. L'analyse a pu porter sur neuf études, où figuraient des informations sur l'incidence et/ou les décès par cancers, certaines donnant des chiffres par type de cancer.

Pour l'incidence des nouveaux cancers, les données venaient en grande majorité d'études sur le telmisartan. Cette analyse sur 61 590 patients conclut à une élévation de 1,2 %, statistiquement significative, du risque de cancer avec les ARA-II : l'incidence était de 7,2 % contre 6 % avec le placebo, après 4 ans de suivi. L'analyse par type de cancer n'a montré une élévation significative que pour le cancer du poumon : l'incidence était de 0,9 % avec les ARA-II contre 0,7 % chez les contrôles. Concernant les décès par cancer, chez 93 515 patients analysés, il n'était pas retrouvé de différence statistiquement significative (1,8 % contre 1,6 %). Il est donc possible au vu de ces études de considérer l'existence d'un sur-risque (très modéré) de cancers sous ARA-II, bien que toutes les données disponibles viennent d'une évaluation post-hoc d'études dont les objectifs étaient bien différents et que leur recueil soit hétérogène d'une étude à l'autre. Des hypothèses physiopathologiques peuvent être formulées (par le biais de l'angiotensine II en excès du fait du blocage des récepteurs AT1 de l'angiotensine II). En effet, le système rénine-angiotensine est impliqué dans la régulation de la prolifération cellulaire et l'angiogenèse, selon des données expérimentales

Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY et al. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer : meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 627-36.

## **6- RISQUE ACCRU DE CANCER DE L'OESOPHAGE SOUS BISPHOPHONATES ?**

La prévention primaire et secondaire des fractures ostéoporotiques est un enjeu majeur de santé publique et les effets indésirables des bisphosphonates doivent être pris en compte. Depuis 2009, plusieurs cas cliniques ont suggéré une association entre la prise au long cours de bisphosphonates pour traiter l'ostéoporose et les cancers de l'œsophage. Aucune étude épidémiologique n'avait cependant permis de mettre en évidence ce lien malgré l'importance de la consommation de ce médicament (10 % des femmes britanniques de plus de 70 ans en 2005).

Une enquête de grande envergure a été réalisée au Royaume-Uni à partir d'une base de données britanniques (GPRD) et publiée récemment (1). Il s'agit en fait d'une étude de type cas-témoins qui a porté sur une cohorte composée de patients exposés ou non aux bisphosphonates entre 1996 et 2006. La durée moyenne du suivi a été de 4,5 années dans le groupe traité et de 4,4 années chez les témoins. L'effectif a été d'un peu plus de 40 000 patients dans chaque groupe, dont 81 % de femmes (âge moyen, 70,0 +/- 11,4 ans).

Le nombre de cancers de l'œsophage était identique dans les deux groupes (respectivement 79 et 72 dans les groupes bisphosphonates et témoins).

Une autre étude également publiée en 2010 (2) apporte des résultats différents. Au sein d'une cohorte britannique de 6 millions de personnes suivies, a été réalisée une étude cas-témoins sur les dossiers de plus de 15 000 personnes atteintes d'un cancer de l'œsophage (n = 2954), de l'estomac (n = 2018) et colorectal (n = 10 641) entre 1995 et 2005 et sur 77 750 cas contrôle appariés sur l'âge, le sexe et le médecin généraliste. Les patients étaient suivis pendant 7,5 ans en moyenne.

L'incidence des cancers de l'œsophage a été trouvée plus élevée chez les personnes ayant eu au moins une prescription de bisphosphonates (RR = 1,30 IC 95 % = [1,02 ; 1,66], p = 0,02). En revanche, les auteurs n'ont pas retrouvé de lien entre la consommation de bisphosphonates et les cancers de l'estomac et du colon. Pour le cancer de l'œsophage, le risque était significatif chez les personnes ayant eu plus de 10 prescriptions (RR = 1,93 IC 95 % = [1,37 ; 2,70]) ou plus de 3 ans de traitement (5 ans en moyenne) (RR = 2,24 IC 95 % = [1,47 ; 3,43]).

Ces résultats ne différaient pas selon de type de bisphosphonate utilisé. L'œsophagite étant un effet indésirable connu des bisphosphonates et l'inflammation de l'œsophage un facteur de risque de cancer de l'œsophage, cette association ne semble pas surprenante. Elle doit néanmoins être confirmée par d'autres études.

Les auteurs de l'étude estiment que l'explication de la contradiction avec l'étude précédente réside dans la durée du suivi, deux fois plus long que celui de Cardwell et coll., 7,7 contre 4,4 ans, ainsi que dans la comparaison avec les cas-contrôle, 1 cas de patient traité par bisphosphonate comparé à 5 cas-contrôles dans cette étude, alors que l'étude de Cadwell et coll. comparait chaque cas traité à 1 cas-contrôle.

Ils soulignent toutefois des limites potentielles dans l'interprétation des résultats, liées à la méthodologie de l'étude elle-même. Elle se base en effet sur des données concernant les prescriptions, sans certitude sur le fait que les traitements aient été rigoureusement pris. Aucune information n'est également disponible en ce qui concerne la délivrance ou le respect des instructions remises par les praticiens concernant la prise des bisphosphonates, instructions destinées à réduire le risque d'oesophagite.

Le traitement et la prévention des fractures ostéoporotiques est un enjeu croissant de santé publique et les effets indésirables des bisphosphonates sont suivis avec beaucoup d'attention.

1- Cardwell CR et coll. : Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *Jama* 2010 ; 304 : 657-663.

2- Green J et coll. : Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach and colorectum : case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ* 2010 ; 341 : c4444.

## 7- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

<p>ADALIMUMAB (Humira®) <b>Angio-oedème</b> Dermatologie Trois cas chez des patients jeunes traités pour une maladie de Crohn (16-19 ans). Oedème du visage et/ou des mains et des pieds après 3 mois de traitement et environ 2 ans dans les 2 autres cas. Gastroenterol Nutrition 51 : 223-5 2010 Angioedema occurring in pediatric patients and Crohn disease treated with adalimumab. Adamink et coll.</p>
<p>ADALIMUMAB (Humira®) <b>Erythème polymorphe</b> Dermatologie Chez un patient de 67 ans traité pour un psoriasis (traité précédemment par étanercept puis plus récemment par méthotrexate), introduction d'un traitement (80 mg puis 40 mg 1 semaine plus tard) parallèlement à l'introduction d'un traitement par valaciclovir. 11 jours après la 1ère dose d'adalimumab, apparition sur le tronc et les membres d'érythème, de vésicules et de bulles. Evolution vers l'ulcération des vésicules et apparition de plaques érythémateuses en cocarde avec un centre violacé. Il est alors retrouvé que précédemment des lésions similaires étaient survenues avec l'autre anti TNF utilisé chez ce patient (étanercept). Nécessité d'une courte corticothérapie pour obtenir une évolution favorable. J Am Acad Dermatol 62 : 874-9 2010 Erythema multiforme during anti-tumor necrosis factor treatment for plaque psoriasis. Abdout et coll.</p>
<p>ALLOPURINOL (Zyloric®) <b>Syndrome d'hypersensibilité</b> D'évolution fatale chez un patient de 46 ans traité pour hyperuricémie. Deux semaines après instauration du traitement, installation d'un prurit d'aggravation progressive. Evolution favorable à l'arrêt. Reprise un mois plus tard d'allopurinol. Au bout de 2 jours éruption diffuse, cytolyse, cholestase, pancréatite, insuffisance hépatique. J Clin Rheumatol 16 : 170-1 2010 Fatal allopurinol-induced hypersensitivity syndrome associated with pancreatic abnormalities. Fathallah N et coll.</p>
<p>AMOXICILLINE (Augmentin®, Clamoxyl®) <b>Anémie hémolytique</b> Hématologie Chez un enfant de 3 ans connu comme ayant un déficit en G6PI (glucose 6 phosphate isomérase). Anémie sévère avec hémoglobine à 5,8 g/dl, hémoglobinurie, réticulocytes à 58 %, hyperbilirubinémie. Evolution favorable à l'arrêt. Ann Pharmacother 44 : 1327-9 2010 Amoxicillin-induced hemolytic anemia in a child with glucose 6-phosphate isomerase deficiency. Rossi F et coll.</p>
<p>BCG intravésical (Immucyst®) <b>Tuberculose miliaire</b> Après 6ème administration mensuelle intravésicale chez un patient de 62 ans dans le cadre de la prise en charge d'un cancer vésical. Arch Bronchopneumol 46 : 394-5 2010 Miliary tuberculosis due to BCG in an asymptomatic patient. Initial onset or a condition not yet described. Cobas Par A et coll.</p>
<p>BEVACIZUMAB (Avastin®) <b>Perforation intestinale</b> Hépto-gastro-entérologie Dix cas rapportés chez des femmes traitées pour cancer épithélial de l'ovaire récidivant dont 5 évolutions fatales (dans le cadre de l'évolution rétrospective de 112 femmes traitées). Gyn Oncol 118 : 47-51 2010 Which factors predict lowell complications in patients with recurrent epithelial ovarian cancer being heated with bevacizumab. Richardson et coll.</p>

<p>CIPROFLOXACINE (Ciflox®)</p> <p><b>Rupture bilatérale des tendons rotuliens</b> Os et Muscle</p> <p>Observation chez un homme de 46 ans sans antécédent particulier traité pendant 10 jours pour une infection respiratoire. Troubles de la marche constatés 3 mois plus tard avec instabilité des genoux à la suite du soulèvement d'un objet lourd. Diagnostic alors fait d'une rupture bilatérale des tendons rotuliens. Réparation chirurgicale.</p> <p>Mil Med 175 : 457-9 2010 Fluoroquinolone-associated patellar tendon rupture a case report and review of the literature. Stinner et coll.</p>
<p>CLINDAMYCINE (Dalacine®)</p> <p><b>Syndrome de Sweet</b> Dermatologie</p> <p>Traitement instauré dans les suites d'une procédure dentaire chez un homme de 34 ans. Trois jours après début du traitement, pustules initialement du scalp avec évolution de leur aspect (annulaire) et extension à la face et aux bras. Biopsie : dermatose neutrophilique. Evolution favorable à l'arrêt + corticothérapie locale.</p> <p>J Am Acad Derm 62 : 898-900 2010 Clindamycin-induced Sweet syndrome. Kandula S et coll.</p>
<p>DOMPERIDONE (Motilium®, Peridys®)</p> <p><b>Troubles du rythme cardiaque</b> Cardiovasculaire</p> <p>Confirmation de ce risque par évaluation dans une base de données canadienne (analyse de plus de 80.000 dossiers) : + 59 % de risque de trouble du rythme ventriculaire grave, soit de mort subite par comparaison à des patients non traités par dompéridone.</p> <p>Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010 Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden death in a cohort of users of domperidone : a nested case-control study. Johannes cet coll.</p>
<p>EVEROLIMUS (Certican®)</p> <p><b>Pneumopathies</b> Pneumologie</p> <p>Avec infiltrats non infectieux et non malins. Retrouvés chez 13,5 % des patients dans une série de 416 patients traités pour cancer avancé du rein. De grade 3 (retentissement sur la vie quotidienne ou recours nécessaire à une oxygénothérapie) chez 3,6 % des patients. Réversibilité dans plus de la moitié des cas. Intérêt d'un suivi clinique avec suivi radiographique et de la saturation en O2 et de l'information du patient qui doit signaler toute symptomatologie respiratoire.</p> <p>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 182 : 396-403 2010 Non infectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. White DA et coll.</p>
<p>EVEROLIMUS (Certican®)</p> <p><b>Cholestase</b> Hépato-gastro-entérologie</p> <p>Deux observations chez des patients traités pour cancer du rein métastatique. Après une vingtaine de jours de traitement avec aggravation progressive. Au scanner : dilatation diffuse des voies biliaires et phénomènes de sludge.</p> <p>Ann Oncol 21 : 433 2010 Potential role of everolimus in inducing cholestasis. Pantano F et coll.</p>
<p>HYDROCHLOROTHIAZIDE (Esidrex®...)</p> <p><b>Néphropathie interstitielle</b> Néphrologie</p> <p>Rapportée chez un enfant de 13 ans. Notion d'insuffisance rénale chronique s'étant aggravée après 11 semaines de traitement. Hyperéosinophilie, protéinurie. Evolution favorable après arrêt et corticothérapie.</p> <p>NDT Plus 2 : 264-5 2010 Hydrochlorothiazide-induced nephritis in a patient with Dent disease. Marsenic et coll.</p>
<p>INTERFERON ALPHA (Roféron®, Introna®...)</p> <p><b>Vitiligo</b> Dermatologie</p> <p>Série de 8 cas chez des patients traités depuis 1 à 32 semaines pour une hépatite C (avec vidarabine dans 7 cas). Rôle de l'induction d'auto-anticorps anti-mélanocytes ou de l'activation de cellules T cytotoxiques ?</p> <p>Int J Dermatol 49 : 829-33 2010 Interferon-induced vitiligo in hepatitis C patient : a case series. Ramadah et coll.</p>

<p>LEVETIRACETAM (Keppra®)</p> <p><b>Thrombopénie</b></p> <p>Observation rapportée chez un enfant de 6,5 ans. Apparition de pétéchies après 5 semaines de traitement amenant à mettre en évidence la thrombopénie. Caractère périphérique attesté par les données du myélogramme (nombreux mégacaryocytes). Aggravation de la thrombopénie (12000/mm<sup>3</sup>) avec hémorragies muqueuses. Evolution favorable à l'arrêt.</p> <p>Neuropediatrics 40 : 243-4 2010 Thrombocytopenia as an adverse effect of levetiracetam.</p> <p>Mohamed BP et coll.</p>
<p>LINEZOLIDE (Zyvoxid®)</p> <p><b>Encéphalopathie</b> Neurologie</p> <p>De survenue inhabituellement précoce chez un homme de 41 ans (premières manifestations au bout de 48 heures) sans autre cause retrouvée et avec une évolution favorable à l'arrêt.</p> <p>J Neurol 257 : 433-5 2010 Early onset probable linezolid-induced encephalopathy. Fletcher et coll.</p>
<p>MESALAZINE (Pentasa®)</p> <p><b>Pneumopathie interstitielle</b> Pneumologie</p> <p>Observation d'une patiente de 57 ans suivie et traitée pour une rectocolite hémorragique depuis 8 ans, amélioration nette de la pneumopathie après arrêt du traitement et rechute à la réintroduction.</p> <p>Gastroenterol Clin Biol 34 : 224-6 2010 Pneumopathie interstitielle induite par la mesalazine.</p> <p>Lamsiah et coll.</p>
<p>MICAFUNGINE (Mycamine®)</p> <p><b>Anémie hémolytique</b> Hématologie</p> <p>Quatre heures après l'instauration de ce traitement (chez un patient pris en charge pour un rejet de greffe de moelle pour syndrome myélodysplasique), asthénie, vomissements, hémoglobinémie. Hémolyse intravasculaire responsable d'insuffisance rénale. Mise en évidence d'anticorps anti micafungine et de complexes immuns circulants.</p> <p>Leuk Res 34 : 260-1 2010 Micafungin-induced hemolysis due to drug-dependent antibody persisting for more than 6 weeks. Yoshizawa et coll.</p>
<p>PHENYTOÏNE (Di-Hydan®)</p> <p><b>Pustulose exanthématique aiguë généralisée</b> Dermatologie</p> <p>PEAG développée chez un homme de 57 ans qui a développé des lésions de pustulose dissimées de la face, du tronc et des membres 5 jours après une dose unique de phénytoïne (dans le contexte de convulsions après un traumatisme crânien). Evolution favorable sous corticoïdes.</p> <p>J Am Acad Dermatol 62 : 718-9 2010 Phenytoin-induced acute generalized exanthematous pustulosis. Aziz et coll.</p>
<p>RAMIPRIL (Triatec®)</p> <p><b>Psoriasis pustuleux</b> Dermatologie</p> <p>Chez une femme de 67 ans recevant du ramipril pour une HTA sous la forme initialement d'une éruption prurigineuse. Lésions exfoliatrices avec pustules disséminées. Diagnostic précisé histologiquement. Evolution favorable après remplacement par un diurétique. Déjà rapporté avec le captopril.</p> <p>Am J Ther 17 : 92-5 2010 Ramipril-induced generalized pustular psoriasis. Thakor et coll.</p>
<p>SIROLIMUS (Rapamune®)</p> <p><b>Hypertriglycémie massive.</b></p> <p>Rapportée chez un transplanté pulmonaire de 59 ans. Après 9 mois avec cet immunosuppresseur sensations de vertiges, baisse de l'appétit. Mise en évidence d'une forte hypertriglycémie (avec 93 g/l). hypercholestérolémie (mais de moindre amplitude). Nécessité du recours à une plasmaphèrese sous traitement ultérieur par tacrolimus, triglycémie à 3,80 g/l.</p> <p>Transplantation 89 : 481-2 2010 Sirolimus-induced severe hypertriglyceridemia in a lung transplant recipient. Fernandez-Bussy et coll.</p>

<p><b>SULFASALAZOPYRINE (Salazopyrine®)</b>  <b>Syndrome néphrotique</b> Néphrologie  Chez un patient traité pour une colite ulcéreuse. Oedèmes (avec prise de poids de 6 kg et dyspnée). Protéinurie à 10,5 g/24 h avec hypoalbuminémie. Lésions glomérulaires minimales à la biopsie rénale. Amélioration rapide après arrêt (+ corticoïdes).  Infl Bowel Diseases 16 : 552-3 2010 Sulfasalazine-induced nephrotic syndrome in a patient with ulcerative colitis. Molmar et coll.</p>
<p><b>TRIAMCINOLONE (Kenacort retard®)</b>  <b>Insuffisance surrénalienne</b> Néphrologie  Chez une patiente de 49 ans recevant des injections périarticulaires depuis 6 ans (toutes les 10 à 12 semaines). Révélation par un tableau de troubles neurologiques dont des convulsions en rapport avec une hyponatrémie sévère.  Nature Rev Nephrol 6 : 117-23 2010 Hyponatremia and seizures caused by triamcinolone-induced adrenal insufficiency. Router S et coll.</p>
<p><b>VALPROATE (Dépakine®)</b>  <b>Démence, Parkinsonisme</b> Neurologie  Nouvelle observation de troubles cognitifs associés à un parkinsonisme (nombreux autres cas déjà rapportés dont une série amiénoise). Survenue d'altération progressive avec perte d'intérêt, apraxie, aphasie, agnosie, désorientation et, à l'examen, rigidité et tremblements. Evolution favorable dans les deux semaines qui ont suivi l'arrêt du traitement avec retour au bout de 5 semaines à des fonctions cognitives normales.  J Am Ger Soc 58 : 799-80 2010 Reversible rapidly progressive dementia with parkinsonism induced by valproate in a patient with systemic lupus erythematosus. Slegers et coll.</p>
<p><b>VORICONAZOLE (Vfend®)</b>  <b>Neuropathie périphérique</b> Neurologie  Observation chez un homme de 71 ans traité pour aspergillose pulmonaire sévère. Après 1 mois de traitement, paresthésies d'aggravation progressive associées à des troubles de l'équilibre. Confirmation d'une neuropathie axonale sensitivo motrice. Amélioration lors de la réduction posologique puis réapparition des paresthésies lors de la reprise de la pleine dose de voriconazole. Evolution favorable après remplacement de ce dernier par le posaconazole.  Rev Med Int 31 : 163-6 2010 Neuropathie périphérique sous voriconazole au cours d'une aspergillose pulmonaire cavitaire chronique. Gendror A et coll.</p>
<p><b>VORICONAZOLE (Vfend®)</b>  <b>Interaction</b>  Avec un sulfamide hypoglycémiant, le glimépiride (Amarel®), première publication d'une telle interaction avec hypoglycémie sévère (0,40 g/l) 2 heures après la première prise du 2ème jour de traitement : confusion, manifestations délirantes. Hypoglycémie durable malgré la recharge glucosée (environ 48 h). Reprise ultérieure de voriconazole le patient étant passé à une insulinothérapie.  J Postgrad Med 56 : 44-5 2010 Interaction between voriconazole and glimepiride. Shobbu JC et coll.</p>
<p><b>ZONISAMIDE (Zonegran®)</b>  <b>Troubles psychiatriques et cognitifs</b> Neurologie  Leur fréquence est évaluée systématiquement sur une série de 544 patients. Des effets psychiatriques suffisamment importants pour entraîner l'arrêt du traitement sont présents dans 6,9 % des cas et des effets indésirables cognitifs dans 5,8 %. Facteurs de risque : antécédents psychiatriques, épilepsie généralisée symptomatique. Pas d'association avec des taux circulants excessifs.  Neurology 75 : 513-8. 2010 Zonisamide-discontinuation due to psychiatric and cognitive adverse events : a case-control study. White JR et coll.</p>

# VIGIPHARM - AMIENS

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

ET DE RENSEIGNEMENT SUR LE MEDICAMENT DE PICARDIE

SOMMAIRE	PAGE
<b>1- INFOS DE L'AFSSAPS, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b>	2
<b>A) Risque de surdosage en mémantine (Ebixa®) avec la nouvelle pompe doseuse</b>	2
<b>B) Risque accru de diabète et d'événements cardiovasculaires sous analogues de GnRH mis en avant par la FDA</b>	2
<b>C) Evaluation par la FDA d'un éventuel risque de cancer de la vessie associé à la prise de pioglitazone (Actos®)</b>	2
<b>D) De nouvelles recommandations pour réduire le risque de photosensibilité associé à l'application de gels de kétoprofène</b>	3
<b>E) Les spécialités contenant de la rosiglitazone (Avandia®, Avandamet®) ont été retirées définitivement du marché à compter du 3 novembre 2010</b>	3
<b>2- PUBLICATION DE L'ÉTUDE DE LA CNAM SUR L'ASSOCIATION ENTRE PRISE DE BENFLUOREX ET DIAGNOSTIC DE VALVULOPATHIE</b>	4
<b>3- L'INTERACTION CLOPIDOGREL-IPP : UNE RÉALITÉ ? RÔLE DANS SA POSSIBLE SURVENUE DES VARIATIONS DU GÉNOTYPE 2C19? DONNÉES NOUVELLES CONCERNANT LES CONSÉQUENCES DE CE POLYMORPHISME</b>	5
<b>4- LES HYPOGLYCÉMIES SÉVÈRES CHEZ LE DIABÉTIQUE ASSOCIÉES A UN RISQUE MAJORÉ DE MORBI-MORTALITÉ CARDIOVASCULAIRE</b>	7
<b>5- DE NOUVELLES DONNÉES CONCERNANT CERTAINS DES RISQUES DU TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF (THS) : LITHIASE URINAIRE ET CANCERS DU SEIN</b>	8
<b>6- SITUATION A RISQUE PARTICULIER POUR LA DIGOXINE : PRISE CONCOMITANTE DE DIURÉTIQUES ET INSUFFISANCE RÉNALE TERMINALE</b>	9
<b>7- IL NE SEMBLE PAS EXISTER DE RISQUE DE MALFORMATION EN CAS DE PRISE D'ANTI-HERPÉTIQUES LORS DU PREMIER TRIMESTRE DE GROSSESSE : DONNÉES SURTOUT POUR L'ACICLOVIR</b>	9
<b>8- CONFIRMATION DANS UNE VASTE ÉTUDE DE LA RELATION ENTRE LA PRISE DE PARACÉTAMOL ET LE RISQUE D'ASTHME CHEZ L'ENFANT, INFIRMATION DANS UNE AUTRE ÉTUDE</b>	10
<b>9- REFLETS DE LA LITTÉRATURE</b>	10

La 8<sup>ème</sup> Journée Régionale de Pharmacovigilance s'est tenue le 21 octobre. Malgré les difficultés de déplacement liées aux problèmes qui existaient alors (stations manquant de carburant), l'assistance a été importante avec 254 participants répertoriés. L'équipe de pharmacovigilance souhaite faire état de ses vifs remerciements à tous ceux qui, dans l'ombre, ont assuré la préparation et le déroulement proprement de la réunion, en particulier le secrétariat et les infirmières du service. Nos remerciements vont bien entendu également à la direction générale du CHU et sa direction de la communication qui ont mis à notre disposition un superbe Amphithéâtre à l'IFSI, refait à neuf, et assuré le déroulement matériel de la Journée ainsi que le repas du midi.

M Andrejak, V Gras, K Masmoudi, J Moragny, H Masson, S Chaplain, JM Chillon

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

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

**Impression : CHU-AMIENS**



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

**PHARMACOVIGILANCE**  
 CHU Sud 80054 AMIENS Cedex 1  
 Tél : 03 22 45 54 10 / 03 22 45 57 88  
 Fax : 03 22 45 56 60  
 Courriel : [pharmacovigilance@chu-amiens.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-amiens.fr)  
 site Internet : [www.chuamiens.fr/pharmaco/](http://www.chuamiens.fr/pharmaco/)  
 Rédacteur en chef : Pr M. Andréjak  
 Les déclarations publiques d'intérêt sont disponibles sur simple demande.  
 ISSN :

## I- INFOS DE L'AFSSAPS, DE L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

### A) Risque de surdosage en mémantine (Ebixa®) avec la nouvelle pompe doseuse

L'utilisation de la nouvelle pompe doseuse de l'anti-Alzheimer mémantine (Ebixa®) en solution buvable a pu entraîner des erreurs d'administration et des surdosages, selon un courrier adressé aux neurologues, gériatres, médecins généralistes et pharmaciens.

Ces erreurs médicamenteuses sont liées à l'utilisation de la pompe doseuse qui remplace le système de compte-gouttes depuis juin. A la date du 9 août, sept cas de surdosage dus à une erreur d'administration avec la pompe doseuse ont été rapportés. Tous ces cas sont survenus en Europe (*a priori* aucun cas rapporté en France).

Ces erreurs d'administration sont liées à une confusion entre les doses délivrées avec le compte-gouttes et celles délivrées avec la nouvelle pompe doseuse.

Le laboratoire appelle les prescripteurs à la vigilance, en particulier pendant cette période de transition entre le compte-gouttes et la pompe doseuse, et leur demande d'avertir les patients et leurs aidants des modalités d'utilisation de ce nouveau système d'administration.

Avec la pompe, une seule pression délivre 0,5 ml, correspondant à 5 mg de mémantine (l'équivalent de 10 gouttes), la dose maximale quotidienne étant de 20 mg, soit quatre pressions de la pompe doseuse.

Le RCP et la notice de la solution buvable de chlorhydrate de mémantine administrée avec une pompe doseuse seront mis à jour pour clarifier le libellé sur ce risque et ajouter des instructions claires sur la dose et le schéma d'administration.

### B) Risque accru de diabète et d'événements cardiovasculaires sous analogues de GnRH mis en avant par la FDA

Un communiqué de la FDA (20/10/10) met en avant un risque accru de diabète et de complications cardiovasculaires associé aux traitements du cancer de la prostate de la classe des agonistes de la GnRH (gonadotrophin-releasing hormone).

Ces médicaments, qui comprennent notamment la leuproreline, la goséréline et la tiproréline sont utilisés pour s'opposer à la production de testostérone.

La FDA indique que ce risque est relativement faible mais qu'il importe que les professionnels de santé en soient avertis. Ceux-ci doivent l'évaluer dans le cadre de la discussion individuelle du rapport bénéfice-risque de ces traitements, puis du suivi, avec une surveillance régulière de la glycémie et de l'hémoglobine glyquée ainsi que d'éventuels événements cardiovasculaires. Une étude publiée fin 2009 dans le JNCI avait évalué ce risque.

### C) Evaluation par la FDA d'un éventuel risque de cancer de la vessie associé à la prise de pioglitazone (Actos®)

Ceci fait suite à la transmission de résultats préliminaires (à 5 ans) d'une étude épidémiologique (qui doit normalement durer 10 ans). Cette étude, portant sur une cohorte de 193 099 patients diabétiques, avait été lancée en raison de données issues d'études précliniques ou cliniques suggérant un risque de cancer de la vessie.

Même s'il n'y a pas d'association globale entre la prise d'Actos® et la survenue de cancers de la vessie, le risque apparaît accru de développer un cancer de la vessie chez les patients ayant été exposés à Actos® sur les plus longues durée de prise et aux doses cumulatives les plus élevées.

Cette évaluation est en cours et aucune conclusion ne peut être formulée à l'heure actuelle.

#### D) De nouvelles recommandations pour réduire le risque de photosensibilité associé à l'application de gels de kétoprofène

Comme évoqué dans Vigipharm Amiens de janvier 2010 (« Une première : la justice conteste une décision de suspension d'un médicament ») les gels de kétoprofène dont la responsabilité dans la survenue d'accidents de photosensibilité et dont certaines étaient sévères, restent sur le marché. La CHMP (Commission Européenne du Médicament) a conclu à la réalité de ce risque mais a jugé que le rapport bénéfice/risque de ces médicaments restait favorable. Elle émet à cette occasion quelques messages concernant leurs contre-indications (ajouts par rapport aux contre-indications en vigueur en France depuis 2001, soulignés) :

- Antécédent de réactions de photosensibilité,
- Réactions d'hypersensibilité connues, telles que des symptômes d'asthme et de rhinite allergique au kétoprofène, au fénofibrate, à l'acide tiaprofénique, à l'acide acétylsalicylique ou à d'autres AINS,
- Antécédent d'allergie cutanée au kétoprofène, à l'acide tiaprofénique, au fénofibrate, aux écrans anti-UV ou aux parfums,
- L'exposition au soleil, même voilé, ainsi qu'aux rayonnements UV en solarium, doit être évitée pendant toute la durée du traitement et les deux semaines suivant son arrêt.

Les prescripteurs et les pharmaciens doivent rappeler aux patients l'importance de suivre les mesures préventives contre le risque de photosensibilité au cours d'un traitement par un topique de kétoprofène (recommandations déjà présentées dans le RCP en France) :

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

D'après la lettre aux professionnels de santé. Gels de kétoprofène : mesures visant à réduire le risque de photosensibilité consultable sur le site de l'Afssaps.

#### E) Les spécialités contenant de la rosiglitazone (Avandia®, Avandamet®) ont été retirées définitivement du marché à compter du 3 novembre 2010

Ce retrait fait suite aux recommandations de l'Agence européenne du médicament (EMA) qui a conclu que le rapport bénéfice/risques de la rosiglitazone était défavorable en raison de l'augmentation du risque cardiovasculaire.

Ces conclusions avaient été communiquées en septembre 2010 afin de permettre aux patients traités par un médicament contenant de la rosiglitazone de consulter leur médecin pour adapter leur traitement antidiabétique.

## **II- PUBLICATION DE L'ÉTUDE DE LA CNAM SUR L'ASSOCIATION ENTRE PRISE DE BENFLUOREX ET DIAGNOSTIC DE VALVULOPATHIE**

La Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) avait réalisé cette étude au moment de l'évaluation par la Commission Nationale de pharmacovigilance du risque de valvulopathie induite par le benfluorex. Les résultats préliminaires avaient été pris en compte pour la décision de retrait à côté de l'évaluation du rapport bénéfice/risque qui prenait en compte les données de pharmacovigilance et celle de deux études concernant les valvulopathies mitrales inexpliquées réalisées à Brest et à Amiens.

L'étude de la CNAM, dont les résultats viennent d'être publiés (1), est basée sur le croisement de deux bases de données : le Système National Inter-Régime de l'Assurance Maladie (SNITRAM), qui comporte des données exhaustives (anonymes) sur les prescriptions remboursées, et le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), qui comporte, lui des données sur les motifs et le déroulement des hospitalisations.

La population étudiée était celle des diabétiques inscrits au régime général, âgés de 40 à 69 ans et dont au moins trois prescriptions d'antidiabétiques oraux et/ou d'insuline avaient été remboursées en 2006 (1 048 173 diabétiques). (Parmi eux, 43 044 (4,1 %) sont supposés avoir été exposés au moins une fois au benfluorex dans l'année 2006, du fait d'au moins une prescription remboursée.

Ces données ont été croisées avec les hospitalisations recensées en 2007 et 2008, avec un ajustement portant sur quatre affections de longue durée (ALD) que l'on sait corrélées aux valvulopathies : maladie coronarienne, insuffisance cardiaque sévère, artériopathie des membres inférieurs, AVC avec incapacité. Des ajustements supplémentaires ont été effectués pour l'âge et le sexe.

L'incidence des insuffisances valvulaires est de 27/100 000 patients-années (PA) contre 76 chez les exposés (RR brut 2,9 et ajusté 3,1). Pour les insuffisances mitrales, l'incidence est de 18/100 000 PA chez les non exposés et de 43 chez les exposés (RR respectivement 2,5 et 2,6). Pour les insuffisances aortiques, les chiffres sont de 9 et 34 (RR 4 et 4,4). Pour les remplacements valvulaires, ils sont de 8 et 28 (RR 3,7 et 3,9).

Au-delà de 41 g de dose cumulée de benfluorex (soit 3 mois de traitement aux doses recommandées) il apparaît qu'il existe une relation dose-effet. Cette approche est un moyen manifestement intéressant pour évaluer le rôle d'un médicament dans la survenue d'effets indésirables bien identifiés survenant avec une très faible incidence (ici 0,007 %). Ce dernier chiffre est à relativiser car il n'inclut pas nécessairement des prises très prolongées de benfluorex, les cas bien identifiés d'insuffisances mitrales inexpliquées avec une morphologie « caractéristique » survenant essentiellement après 3 ans d'exposition. Cette étude ne permet pas de donner de chiffre de mortalité « attribuable » au benfluorex comme ceux qui ont circulé dans la grande presse. En effet, ces données de la CNAM ne permettent pas l'analyse des causes de décès.

Une autre évaluation de la base de données de la CNAM a été rendue publique le 15 novembre amenant à envisager par extrapolation, un nombre de 500 décès au moins possiblement attribuables au benfluorex depuis les débuts de sa commercialisation en 1977. Ces chiffres ont été largement repris dans la grande presse. De nouvelles recommandations ont été communiquées à cette occasion :

« L'ensemble des données montre que le risque de développer une complication valvulaire apparaît principalement dans les 2 premières années d'utilisation, persiste dans les 2 années qui suivent l'arrêt du benfluorex et devient très faible au-delà.

En conséquence, l'Afssaps recommande aux patients ayant pris du benfluorex pendant une période d'au moins 3 mois au cours des 4 dernières années de commercialisation (entre 2006 et 2009), de consulter leur médecin traitant afin qu'il recherche à l'interrogatoire et l'examen clinique, tout symptôme ou signe évocateur d'une atteinte valvulaire.

- Cette démarche concerne les patients qui n'auraient pas eu une consultation, à la suite des recommandations émises par l'Afssaps en novembre 2009.
- Il est par ailleurs rappelé aux patients qui présentent des signes ou symptômes (essoufflement à l'effort, œdème des membres inférieurs, fatigue inexpliquée...) pouvant évoquer une atteinte valvulaire, de consulter rapidement leur médecin afin de procéder à un interrogatoire et examen clinique.

L'Afssaps rappelle aux médecins que :

- l'interrogatoire et l'auscultation cardiaque sont un temps essentiel du dépistage d'une valvulopathie.
- En cas de suspicion, le patient devra être adressé en consultation spécialisée afin que soit éventuellement pratiquée une échocardiographie.
- En cas d'anomalie valvulaire c'est au médecin cardiologue de définir la surveillance du patient. Il est recommandé de mettre en place une surveillance étroite et de mettre en garde le patient sur la nécessité de consulter rapidement en cas de survenue ou d'aggravation de signes d'insuffisance valvulaire.
- Les recommandations les plus récentes considèrent que les valvulopathies (non opérées) ne nécessitent pas d'antibioprophylaxie systématique lors de gestes dentaires médicaux ou de toute autre procédure invasive (Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis - European Heart Journal (2009) 30. 2369-2413. »

Weill A et coll. Benfluorex and valvular heart disease : a cohort study of a million people with diabetes mellitus. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010 on line DOI 10.1002/pds2044.

### **III- L'INTERACTION CLOPIDOGREL-IPP : UNE RÉALITÉ? RÔLE DANS SA POSSIBLE SURVENUE DES VARIATIONS DU GÉNOTYPE 2C19 ? DONNÉES NOUVELLES CONCERNANT LES CONSÉQUENCES DE CE POLYMORPHISME**

L'interaction potentielle entre clopidogrel et IPP (inhibiteurs de la pompe à protons) et la possibilité de les prescrire conjointement ont été l'objet de très vives controverses. (point déjà envisagé dans Vigipharm-Amiens).

Le clopidogrel est un promédicament métabolisé en deux étapes, avec un rôle majeur du cytochrome CYP2C19. La perte de fonction induite par le polymorphisme du gène codant pour le CYP2C19 est associée à une diminution de la réponse au clopidogrel comme cela vient d'être confirmé de façon très claire par une méta-analyse et à un risque augmenté d'événements cardiovasculaires. D'autres médicaments sont métabolisés par le CYP2C19 et peuvent inhiber cette enzyme. Parmi eux figurent les IPP. L'inhibition compétitive du CYP2C19 par les IPP est le mécanisme expliquant l'interaction potentielle entre le clopidogrel et les IPP.

Des données clinico-biologiques ont appuyé la réalité de cette interaction dont une étude menée à Brest (1) utilisant la technique du VASP. Des données cliniques ultérieures ont

confirmé cette interaction, principalement avec l'oméprazole, alors que celles-ci étaient plutôt négatives avec le pantoprazole et l'ésoméprazole.

Des données plus récentes n'ont pas pu confirmer l'interaction (analyse post hoc de l'étude TRITON-TIMI38 et étude COGENT évaluant une combinaison fixe clopidogrel-oméprazole).

Récemment, cependant, une série d'études randomisées (2) contre placebo menées chez des volontaires sains montre l'existence d'une baisse significative par l'oméprazole et, à un moindre degré, par le pantoprazole, de la formation du métabolite actif du clopidogrel (-40 % avec l'oméprazole avec une augmentation de 8 % de l'agrégation maximale sous ADP et de 20 % de l'index VASP). A noter qu'il existe également un problème de polymorphisme CYP2C9 avec les IPP, avec un effet sur l'acidité gastrique dépendant également de ce génotype.

Une méta-analyse française (3) fait apparaître que le risque de l'interaction clopidogrel-IPP en termes d'événements cardiovasculaires dépend du niveau de risque cardiovasculaire mais aussi, a priori, du statut de métaboliseur limité (porteur de l'allèle 2C19\*2).

La dernière méta-analyse publiée (4) confirmait à grande échelle (sur 9 685 patients) l'association entre la présence d'au moins un allèle variant et le risque d'événement cardiovasculaire, en particulier de thrombose de stent (2).

Dans l'état actuel des recommandations, il n'est proposé ni la réalisation systématique du génotypage CYP2C19 ni la contre-indication de l'association aux IPP, même si la prudence s'impose. Ceci est d'autant plus vrai que viennent d'être rapportés les résultats de l'étude COGENT (5), plus mitigés que ceux présentés antérieurement en ce qui concerne la réduction des hémorragies digestives après association systématique d'un IPP au clopidogrel (3). Cette étude manquait cependant de puissance pour conclure de manière indiscutable. Peut-être faut-il limiter l'association d'IPP à la prise de clopidogrel aux situations à risque (antécédents ou susceptibilité accrue aux accidents hémorragiques digestifs).

1- Girard M et coll. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin. The randomized double-blind OCLA study. *J Am Coll Cardiol* 2008 ; 22 : 256-60.

2- Angiolillo DJ et coll. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects : randomized placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther* ; 15 sept on-line.

3- Hulot JS et coll. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450C19\*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration. *JACC* 2010 ; 56 : 134-43.

4- Mega JL et coll. Reduced function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI. *JAMA* 2010 ; 304 : 1821-30.

5- Bhatt DL et coll. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *NEJM* 2010 ; publié en ligne.

#### **IV- LES HYPOGLYCÉMIES SÉVÈRES CHEZ LE DIABÉTIQUE ASSOCIÉES A UN RISQUE MAJORÉ DE MORBI-MORTALITÉ CARDIOVASCULAIRE**

Chez les diabétiques sous insuline ou insulinosécréteurs, le risque d'hypoglycémie sévère est plus fréquent quand le contrôle de l'équilibre glycémique est « intensifié ». Bien que la majorité des épisodes d'hypoglycémie n'ait pas de conséquence néfaste directe chez les patients, il persiste un doute sur l'association ou le lien de causalité entre hypoglycémies et accidents coronariens et/ou des décès.

Selon une analyse rétrospective de l'étude **ADVANCE** ayant porté sur 11 140 diabétiques de type 2 (1), il existe une association entre la survenue d'hypoglycémies sévères et les événements cardiovasculaires et la mortalité sans qu'il y ait de relation de cause à effet évidente.

Les hypoglycémies sévères étaient plus fréquentes chez les diabétiques de type 2 lorsqu'ils recevaient un traitement « intensif » de leur diabète (avec un objectif d'Hb A<sub>1c</sub> ≤ 6,5 %) par comparaison à un traitement antidiabétique standard.

Pendant une durée moyenne de suivi de 5 ans, 231 patients (2,1 %) ont eu au moins un épisode d'hypoglycémie sévère (glycémie < 0,50 g/l et nécessité de l'intervention d'une tierce personne) ; parmi eux, 150 appartenaient au groupe de traitement intensif (soit 2,7 % des 5 571 patients de ce groupe) et 81 appartenaient au groupe de traitement standard (soit 1,5 % des 5 569 patients de ce groupe). Les facteurs de risque indépendants associés à l'hypoglycémie sévère étaient un âge plus avancé, une durée plus longue de diabète, des créatininémies plus élevées, un IMC plus bas, une fonction cognitive plus altérée, une plurithérapie, des antécédents de tabagisme et l'appartenance au groupe de traitement intensif (p < 0,05 pour chaque comparaison).

Le délai moyen entre la survenue de l'hypoglycémie sévère et le premier accident cardiovasculaire (AVC, IDM ou décès d'origine cardiovasculaire), la première complication microvasculaire (apparition ou aggravation d'une rétinopathie ou d'une néphropathie) et le décès a été respectivement de 1,56 ans, 0,99 ans et 1,05 ans. L'hypoglycémie sévère a été associée à une augmentation significative du risque relatif ajusté (de 2,88 pour les événements cardiovasculaires, de 1,81 pour les événements microvasculaires, de 2,68 pour la mortalité de cause cardiovasculaire et de 2,69 pour la mortalité de toute cause, toutes les comparaisons étant significatives). Il est donc possible que les hypoglycémies sévères favorisent ces événements. Même si cette analyse ne permet pas de le démontrer, elle suggère que l'hypoglycémie pourrait être un marqueur de vulnérabilité du patient à ces événements graves, nécessitant dans ce cas une prise en charge préventive ciblée. L'absence d'argument temporel formel (délai de 1 an et plus entre les événements et l'épisode d'hypoglycémie est ainsi à prendre en considération).

Un autre élément en faveur pouvant être retenu contre une relation de cause à effet est l'observation d'associations similaires entre hypoglycémie sévère et des conditions non vasculaires, notamment respiratoires, digestives ou cutanées (p > 0,01).

1- Zoungas et coll. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med 2010 ; 363 : 1410-8.

## V- DE NOUVELLES DONNÉES CONCERNANT CERTAINS DES RISQUES DU TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF (THS) : LITHIASE URINAIRE ET CANCERS DU SEIN

Des données contradictoires, en particulier tirées d'études observationnelles, concernaient l'influence du THS sur le risque de lithiase rénale.

L'étude WHI (Women's Health Initiative) qui a inclus 10 739 femmes ménopausées hystérectomisées randomisées pour recevoir soit un THS estrogénique, soit un placebo, durant 7,1 ans et 16 608 femmes ménopausées non hystérectomisées randomisées entre les mêmes traitements durant 5,6 ans, a été réanalysée en ce sens.

Il est observé une élévation de 21 % du risque de lithiase rénale chez les femmes prenant des oestrogènes. Le risque était similaire, qu'elles prennent conjointement un progestatif ou non.

Une analyse éliminant les données sur les patientes qui avaient arrêté de prendre leur traitement conduit à majorer le risque, qui est alors augmenté de 39 %.

Les antécédents de lithiase rénale avant l'entrée dans l'étude n'avaient pas d'influence sur les résultats.

Les mécanismes pouvant expliquer cette association entre estrogènes post-ménopause et lithiase rénale restent hypothétiques.

Compte tenu de la prévalence relativement importante de la lithiase rénale dans cette population, ces résultats doivent être pris en considération dans la décision sur l'utilisation d'estrogènes après la ménopause, concluent les auteurs.

Dans cette même étude WHI, a été réévaluée la mortalité par cancer du sein. En effet, de nombreuses études observationnelles ont suggéré que les cancers du sein survenant sous THS auraient des caractéristiques plus favorables, seraient moins avancés et que leur risque d'évolution fatale serait moindre.

Là aussi, le caractère prospectif et randomisé de l'étude WHI a été mis à profit pour confirmer ou non cette donnée.

L'analyse à long terme des résultats conclut au contraire à une incidence plus élevée de cancers du sein invasifs avec le THS : 0,42 %/an contre 0,34 %/an dans le groupe contrôle, soit une élévation de risque de 25 %. Ces cancers étaient identiques en termes d'histologie et de grade, mais la proportion de cancers avec une extension ganglionnaire était plus importante : 23,7 % chez les femmes traitées par THS contre 16,2 % chez les contrôles. Et surtout, la mortalité par cancer du sein était trouvée, contrairement aux résultats épidémiologiques, doublée (25 décès contre 12).

Les auteurs expliquent que les études observationnelles suggérant un effet inverse avaient des biais et notamment un manque de prise en compte des mammographies, car les femmes traitées par THS ont tendance à être mieux suivies par mammographie.

1- Maalouf NM et coll. Post menopausal hormone and the risk of nephrolithiasis. Results from the WHI hormone therapy trials. Arch of Int Med 2010 ; 170 : 678-685.

2- Chlebowsky RT et coll. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. JAMA 2010 ; 304 : 15 ; 684-692.

## **VI- SITUATION A RISQUE PARTICULIER POUR LA DIGOXINE : PRISE CONCOMITANTE DE DIURÉTIQUES ET INSUFFISANCE RÉNALE TERMINALE**

Une étude pharmaco-épidémiologique menée à Taiwan (1) sur 154 058 insuffisants cardiaques chez qui a été instauré un traitement par digoxine conclut à une multiplication par 3 du risque d'hospitalisation associée à un surdosage en cas de prescription d'un diurétique le mois précédent, le furosémide étant le plus souvent en cause.

Nous avons fait état dans le Vigipharm de septembre 2010 d'une étude menée sur plus de 120 000 patients dialysés, dont 4 549 sous digoxine, d'une augmentation de 28 % du risque de mortalité.

Dans cette étude, le risque n'était marqué que chez les patients présentant une kaliémie plutôt basse. Il est vraisemblable que c'est par ce biais d'une baisse de la kaliémie que s'explique le risque accru de toxicité sous diurétiques. Ces résultats incitent à bien peser le rapport bénéfice-risque de la digoxine et à contrôler de façon aussi stricte que possible les niveaux de kaliémie.

1- Wang MT et coll. Risks of digoxin intoxication in heart failure patients exposed to digoxin-diuretic interaction : a population based study. Br J Clin Pharmacol 2010 ; 70 : 258-67.

## **VII- IL NE SEMBLE PAS EXISTER DE RISQUE DE MALFORMATION EN CAS DE PRISE D'ANTI-HERPÉTIQUES LORS DU PREMIER TRIMESTRE DE GROSSESSE : DONNÉES SURTOUT POUR L'ACICLOVIR**

C'est la conclusion d'une vaste étude épidémiologique menée au Danemark.

La sécurité de leur utilisation dans cette circonstance est supposée mais s'avère insuffisamment démontrée.

Les infections par Herpès simplex ou Herpès zoster sont fréquentes durant la grossesse et sont généralement traitées par des antiviraux anti-herpétiques. Les données cliniques sont globalement rassurantes mais insuffisamment étayées. Des études chez l'animal étaient initialement rassurantes, mais ont montré un risque tératogène à fortes doses avec l'aciclovir. L'étude a porté sur toutes les naissances au Danemark entre 1996 et 2008, soit plus de 800 000 naissances, en excluant les malformations congénitales ayant une cause identifiée.

Parmi ces naissances, 1 804 nouveau-nés ont été exposés à l'aciclovir, au valaciclovir ou au famciclovir durant le premier trimestre de grossesse.

La fréquence globale de survenue de malformations congénitales a été de 2,2 % chez les enfants exposés à ces médicaments pendant cette période de leur vie in utero et 2,4 % chez les non exposés.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative selon le médicament, bien que les données soient peu nombreuses pour le valaciclovir et rares pour le famciclovir, peu utilisé (conclusions ne pouvant être tirées pour ces deux anti-herpétiques).

Pasternak B et coll. Use of acyclovir valacyclovir and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. JAMA 2010 ; 304 : 859-66.

## VIII- CONFIRMATION DANS UNE VASTE ÉTUDE DE LA RELATION ENTRE LA PRISE DE PARACÉTAMOL ET LE RISQUE D'ASTHME CHEZ L'ENFANT, INFIRMATION DANS UNE AUTRE ÉTUDE

Cette relation avait été abordée dans le Vigipharm-Amiens de janvier 2010 avec les résultats d'une méta-analyse. Elle est confortée par les résultats de l'étude ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) phase Three (1). Cette étude a porté sur 322 959 enfants (13 – 14 ans) de 113 centres dans 50 pays. Il y est conclu que la prise de paracétamol les 12 mois précédant l'évaluation à la recherche de symptômes d'asthme est augmentée de 43 % à 151 % selon la dose de paracétamol par rapport à l'absence de prise. Les auteurs de l'étude concluent à une part de risque attribuable de 41 % de la prise de paracétamol dans la survenue de manifestations d'asthme.

Il est cependant difficile de conclure à partir d'une telle étude dont la méthodologie est discutable (notamment pas de prise en compte de facteurs confondant comme la pathologie motivant la prise de paracétamol) s'il s'agit d'une simple association ou si la prise de paracétamol peut être considérée comme un facteur causal. Ils proposent pour cela la réalisation d'études randomisées prospectives.

La même association existe, mais à un degré moindre, entre prise de paracétamol et rhino-conjonctivite et eczéma.

Une publication encore plus récente retrouve une relation (relative) entre prise de paracétamol avant l'âge de 2 ans et la survenue d'asthme à 6-7 ans. Cette relation semble disparaître après ajustement sur les consultations médicales pour des problèmes infectieux (en particulier respiratoires), l'association perd beaucoup de sa puissance. Le risque d'asthme serait plutôt lié à ses infections qui, elles-mêmes, sont à l'origine de la prise de paracétamol. A suivre...

- 1- Am J Rest Crit Care Med 2010 ; 13 août [Acetaminophen use and risk of asthma rhinoconjunctivitis and eczema in adolescents : ISAAC Phase Three. Beasley et coll.].
- 2- Br Med J 2010 sept [Paracetamol use in early life and asthma : prospective birth cohort study lowe. AJ et coll]

## IX- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ALLOPURINOL (Zyloric®)

**Syndrome de Lyell** Dermatologie

Deux cas d'évolution fatale dans le cadre du traitement d'une hyperuricémie. Décollement cutané très étendu, 70 % dans un cas et 30 % dans l'autre avec surinfection.

J For Sci 55 : 839-41 2010 Death caused by toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) Ventura et coll

AMISULPRIDE (Solian®)

**Torsade de pointes** Cardiologie

Chez un homme de 50 ans traité pour une schizophrénie paranoïde par une dose qui n'a pas dépassé 100 mg/j. Hospitalisation à la suite de syncopes. Enregistrement d'un accès de torsade de pointes avec évolution vers une fibrillation ventriculaire. Réanimation efficace. Dans les suites, le QTc trouvé sous traitement allongé (454 msec), s'est ensuite normalisé.

J Psychopharmacol 24 : 433-5 2010 Torsade de pointes associated with low-dose amisulpride. Chung et coll

<p>AZATHIOPRINE (Imurel®)</p> <p><b>Surdosages</b></p> <p>Toxicités variées : cytolyse, leucopénie, nausées, vomissements, vertiges chez des patients génotypés et/ou phénotypés pour l'activité TPMT. Dans le cadre d'indications en dermatologie. Clin Exp Dermatol 35 : 140-4 2010 An audit of thiopurine methyltransferase genotyping and phenotyping before intended azathioprine treatment for dermatological conditions Vestergaard et coll</p>
<p>BEVACIZUMAB (Avastin®)</p> <p><b>Pneumopathie interstitielle</b> Pneumologie</p> <p>Chez une patiente traitée pour un cancer du sein métastatique (avec doxorubicine). Toux et dyspnée s'installent après la 3ème cure. Pneumopathie interstitielle au scanner. Hypoxémie. Arrêt de tous les traitements. Evolution favorable. Reprise sans problème de la doxorubicine. Chemotherapy 56 : 69-70 2010 Interstitial pneumonitis after treatment with bevacizumab and pegylated liposomal doxorubicin in a patient with metastatic breast cancer. Huober et coll</p>
<p>CANDESARTAN (Atacand®)</p> <p><b>Angio-oedème</b> Immuno-allergologie</p> <p>Chez une patiente de 77 ans traitée pour HTA, oedème massif de la langue, progression malgré traitement symptomatique avec oedème de joue et à l'examen, gonflement du plancher buccal. Evolution favorable sans nouvel épisode après arrêt du traitement. Oral Ther Pharmacol 29 : 23-4 2010 A case of angioedema in the tongue and oral floor potentially induced by angiotensin II receptor antagonist. Sakamoto et coll.</p>
<p>CETUXIMAB (Erbix®)</p> <p><b>Eruption rosacée</b> Dermatologie</p> <p>Dans le cadre du traitement d'un cancer colorectal, 3 semaines après l'instauration, papules érythémateuses et pustules de la face et du tronc. Traitement symptomatique initialement efficace puis développement à nouveau de plaques érythémateuses avec télangiectasies, éruption papulopustuleuse et alopécie. Histologie : éruption de type rosacée. Traitement par métronidazole et minocycline permettant la poursuite du traitement. Eur J Dermatol 20 : 392-3 2010 Rosaceiform eruption induced by cetuximab. Fernandez-Torres et coll</p>
<p>CLOZAPINE (Leponex®)</p> <p><b>Perte de poids</b></p> <p>Trois observations chez des patients de 34, 41 et 33 ans avec des pertes respectivement de 67 à 34 kg, de 98 à 80 et de 14 kg dans le dernier cas, après des durées de traitement respectivement de 3 ans, 18 et 21 semaines. J Psychopharmacol 24 : 1127-9 2010 Clozapine-associated weight loss. Hanvella et coll</p>
<p>DANAZOL (Danatrol®)</p> <p><b>Interaction</b> Interaction</p> <p>A l'origine d'une rhabdomyolyse sous simvastatine qu'un patient âgé prenait sans problème particulier depuis 2 ans. Mise sous danazol dans le cadre de la prise en charge d'un purpura thrombopénique idiopathique. Avec insuffisance rénale et évolution fatale. Clin Ther 32 : 909-14 2010 Concomitant administration of simvastatin and danazol associated with fatal rhabdomyolysis. Stancovic et coll</p>

DILTIAZEM (Tildiem®)

**Bloc auriculoventriculaire**

Chez un nourrisson de 9 mois qui a ingéré de façon accidentelle du diltiazem à libération prolongée avec lequel l'enfant jouait, (nombre de comprimés ingérés ?), hypotension, polypnée. A l'ECG : bloc auriculoventriculaire du 3ème degré. Biologiquement : acidose, hyperglycémie. Evolution favorable avec retour à un rythme sinusal au 2ème jour.

J Emerg Med 38 : 329-31 2010 Third degree AV block from extended release in a nine-month-old. Wills et coll

DOCETAXEL (Taxotère®)

**Pustulose exanthématique aiguë** Dermatologie

PEAG chez une femme de 44 ans qui a développé des lésions pustuleuses dans les deux jours qui suivaient la première administration de docétaxel. Avec prurit, chaleur cutanée et sensation douloureuse locale. A la biopsie : spongieuse épidermique, nécrose et kératinocytes avec vacuolisation au niveau de la couche basale et infiltrat lymphocytaire au niveau périvasculaire dans le derme. Une administration ultérieure n'a pas entraîné la réapparition de la symptomatologie.

J Am Acad Dermatol 63 : e44-6 2010 Acute localized exanthematous pustulosis induced by docetaxel. Kim et coll

DRONEDARONE (Multaq®)

**Interaction** Interaction

Chez un transplanté rénal recevant un traitement immunosuppresseur incluant le sirolimus dont les concentrations étaient stables dans la zone thérapeutique à tous les contrôles depuis 1 an. Augmentation importante des concentrations de sirolimus au 3ème jour d'un traitement pour dronedarone (pour accès de FA). Interaction pharmacocinétique non encore rapportée.

Ann Pharmacother 44 1338-41 2010 Significant sirolimus and dronaderone interaction in a kidney transplant recipient. Tichy et coll

EVEROLIMUS (Certican®)

**Pneumopathie interstitielle** Pneumologie

Chez un homme transplanté rénal traité initialement par ciclosporine, relais par l'évérolimus depuis 6 semaines. Toux sèche, puis dyspnée d'aggravation progressive. A l'examen, râles crépitants aux bases et polypnée de repos. Hypoxémie. Mise en évidence à la radio d'infiltrations linéaires avec des opacités disséminées. Hémorragies alvéolaires. Lymphocytes et neutrophiles au LBA. Evolution favorable après arrêt.

NDT Plus 3 : 181-4 2010 Everolimus related pulmonary toxicity in a kidney transplant recipient- diagnosis and management. Karnoswskia et coll

GEFITINIB (Iressa®)

**Pneumopathie interstitielle** Pneumologie

Deux observations de pneumopathie interstitielle aiguë sous géfitinib pour adénocarcinome pulmonaire. Toux sèche, dyspnée, désaturation O2. Opacités en verre dépoli au scanner thoracique. Bilan infectieux négatif. Amélioration relativement rapide dans les deux cas de la symptomatologie pulmonaire après passage à l'erlotinib et corticothérapie.

J Thor Oncol 5 : 1105-6 2010 Successful erlotinib rechallenge after gefitinib-induced acute interstitial pneumonia. Chang et coll.

GEMCITABINE (Gemzar®)

**Ischémie digitale** Vasculaire

Deux cas, le premier chez un patient de 73 ans (traité pour un carcinome urothélial qui a présenté une ischémie de l'ensemble des doigts lors de sa 2ème cure), le second chez un homme de 84 ans (mésotéliome) avec dans ce 2ème cas, une ischémie d'un pouce et d'un annulaire dès la 1ère cure. Evolution favorable (avec iloprost et aspirine).

J Mal Vasc 35 : 185-8 2010 Digital ischemia in two patients treated with gemcitabine. Viguier et coll

GEMCITABINE (Gemzar®)

**Pneumopathie interstitielle** Pneumologie

Chez une femme de 58 ans traité pour un cancer avancé du sein. Deux semaines après la 6ème cure (avec paclitaxel et doxorubicine), dyspnée, toux non productive et élévation thermique. Confirmation gazométrique d'une insuffisance respiratoire aiguë. D'abord prise en charge comme une pneumopathie infectieuse sans amélioration. Mise en évidence au scanner d'opacités diffuses en verre dépoli. Arrêt de l'ensemble de la chimiothérapie permettant une amélioration très nette. Tumorectomie et lymphadectomie suivies de radiothérapie.

Clin Exp Oncol 12 : 450-2 2010 Locally advanced breast cancer : pulmonary toxicity secondary to gemcitabine. Antonin et coll

IMATINIB (Glivec®)

**Pneumopathie interstitielle** Pneumologie

Après majoration posologique d'un traitement instauré 9 semaines plus tôt, dyspnée d'aggravation progressive, hypoxémie et images caractéristiques au scanner à haute résolution. Amélioration nette à l'arrêt avec cependant persistance de lésions au scanner témoignant de phénomènes de fibrose. Mise en évidence chez ce patient de taux élevés de cytokines profibrotiques et angiogéniques qui ont pu participer au développement de l'atteinte pulmonaire.

Ann Hematol 89 : 829-31 2010 Imatinib : cytokines and interstitial lung disease in a patient with primary myelofibrosis. Robiburo et coll.

ITRACONAZOLE (Sporanox®)

**Interaction**

Observation de torsade de pointes provoquées par la 2ème prise d'itraconazole (pour candidose vaginale) chez une femme de 44 ans sous programme de substitution morphinique par méthadone. Episodes de syncope dont l'un documenté comme correspondant à une torsade de pointes. QTc allongé à 520 msec. Traduction de l'inhibition du métabolisme de la méthadone par l'itraconazole, laquelle a été à l'origine de taux toxiques de méthadone.

Drug Alcohol Rev 28 : 688-90 2010 Itraconazole-induced torsade de pointes in a patient receiving methadone substitution therapy. Haris Robson et coll.

LANTHANE (Fosrénol®)

**Douleurs abdominales** Hépto-gastro-entérologie

Chez un patient insuffisant rénal en dialyse péritoneale depuis plusieurs années. Apparition progressive sous ce traitement de douleurs abdominales. A l'examen, tension diffuse de la paroi abdominale. Bilan biologique normal. Pas d'infection du liquide péritonéal. Radiologiquement, opacités spontanées du colon (en l'absence de toute administration de produit de contraste).

Gastroenterology 139 : e8-9 2010 Colonic opacification in a patient with end-stage kidney disease. Hofmann et coll

<p><b>MEGESTROL (Mégace®)</b>  <b>Méningiomes multiples</b> Neurologie  Observation chez une femme de 63 ans traitée au long cours (plus de 7 ans) par mégestrol (cancer du sein). Notion de céphalées, trois mois plus tôt, amenant à la découverte des méningiomes dont le plus volumineux a été embolisé puis excisé chirurgicalement. A 5 ans après l'arrêt du mégestrol, réduction nette de taille des autres méningiomes.  J Neurosurg 112 : 920-4 2010 Regression of multiple intracranial meningiomas. Vadivelu et coll.</p>
<p><b>METHADONE (Méthadone®)</b>  <b>Troubles du rythme ventriculaire</b> Cardiovasculaire  Onze observations d'allongement de l'intervalle QT chez des patients âgés de 43 à 61 ans en programme de substitution aux opiacés. Mise en évidence à l'occasion de syncopes dans la moitié des cas. QTc entre 480 et 720 msec. Dans plusieurs cas, bénéfice tiré du switch vers la buprénorphine.  J Interv Card Electrophysiol 28 : 19-22 2010 Ventricular arrhythmia in patients treated with methodone for opioid dependance. Hanon et coll.</p>
<p><b>MOXIFLOXACINE (Izilox®)</b>  <b>Hépatite</b> Hépto-gastro-entérologie  D'évolution fatale chez un homme de 58 ans. Le traitement avait été administré pendant 5 jours. Une semaine plus tard, asthénie puis coloration brune des urines et ictère. Hépatomégalie à l'IRM avec ascite. Possibilité de l'aggravation d'une atteinte hépatique d'origine éthylique. Evolution sévère avec encéphalopathie, ascite clinique, oedèmes.  Med Clin 134 : 375-6 2010 Fatal acute hepatitis and cholestasis with moxifloxacin in a patient with liver disease. Alonso et coll</p>
<p><b>NICORANDIL (Adancor®, Ikorel®)</b>  <b>Ulcération périanale</b> Hépto-gastro-entérologie  Chez un patient de 86 ans se plaignant depuis 5 semaines de douleurs périanales et traité depuis plus de 3 ans par le nicorandil pour une cardiopathie ischémique. Vaste ulcération nécrotique partant de la base du scrotum et s'étendant jusqu'à l'orifice anal. Cicatrisation en moins de quatre semaines après l'arrêt.  JNMA 48 : 239-41 2010 Nicorandil-induced perianal ulceration. Tierman et coll</p>
<p><b>PACLITAXEL (Taxol®)</b>  <b>Sclérodémie</b> Médecine Interne - Dermatologie  Observation chez une femme de 52 ans traitée pour cancer de l'ovaire. Apparition de paresthésies avec aggravation progressive malgré réduction posologique à la 7ème cure. Apparition d'une dyspnée et d'un oedème de la face malgré l'arrêt du traitement. Mise en évidence de sclérodémie au niveau de la face et des articulations métacarpo phalangiennes avec phénomène de Raynaud... A la biopsie cutanée, épaissement du derme et augmentation de l'épaisseur des parois des petits vaisseaux.  Acta Oncol 49 : 866-8 2010 Scleroderma induced by paclitaxel. Pedersen et coll.</p>
<p><b>PACLITAXEL (Taxol®)</b>  <b>Pneumopathie interstitielle</b> Pneumologie  Chez un patient âgé traité pour un cancer du pancréas métastatique. Avec fibrose pulmonaire. Réponse partielle et tardive à la corticothérapie avec dépendance à l'oxygénothérapie.  Oncol Rev 4 : 101-6 2010 Paclitaxel induced chronic fibroning interstitial pneumonitis. Ferraroto et coll.</p>

PAROXETINE (Deroxat®)

**Syndrome de Brugada** Cardiovasculaire

Patiente traitée au long cours pour dépression et troubles obsessionnels-compulsifs. Episodes de syncope. Mise en évidence à l'ECG d'un aspect évocateur d'un Brugada de type 1. Normalisation de l'ECG après arrêt de la paroxétine.

Heart 96 : 1165-6 2010 Resolution of Brugada-pattern ECG after withdrawal of the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. Sawiney et coll.

PRAZIQUANTEL (Biltricide®)

**Convulsions** Neurologie

Chez un homme de 23 ans ayant reçu 3 doses de 600 mg (du fait de sérologies positives de schistosomiasis). Trois jours plus tard, plusieurs épisodes de convulsions tonico-cloniques généralisées. Rôle d'une neurocysticercose alors mise en évidence en IRM ? Rôle déclenchant possible du traitement.

Med J Aust 193 : 246-7 2010 Seizures related to praziquantel therapy in neurocystocercosis. Hewagama et coll

RALTEGRAVIR (Isentress®)

**Rhabdomyolyse Insuffisance rénale aiguë** Rhumatologie

Chez un homme de 44 ans traité depuis 2 ans dans le cadre de son infection VIH. Hospitalisation pour douleurs musculaires diffuses, oligurie avec urines foncées. CPK très élevées. Protéinurie. Dégradation progressive de la fonction rénale. Mise sous hémodialyse et arrêt du traitement. Evolution favorable.

J Infection 61 : 89-90 2010 Severe acute renal failure associated with rhabdomyolysis. A call for caution. Masin et coll.

SULFASALAZINE (Salazopyrine®)

**Pneumopathie interstitielle** Pneumologie

Deux cas cliniques chez des patients traités respectivement pour une maladie de Crohn et une polyarthrite rhumatoïde. Premiers symptômes 4 et 1,5 semaines après début du traitement, toux sèche et dyspnée. Diagnostic confirmé au scanner thoracique. Evolution favorable dans les deux cas, mais avec nécessité du recours à une corticothérapie pendant quelques semaines.

NZ Med J 123,13 2010 Sulfasalazine lung toxicity : report of two cases. Karmakar et coll

TERBINAFINE (Lamisil®)

**Interaction** Interaction

Avec l'acénocoumarol (Sintrom®), élévation de l'INR et hémorragies dans le cadre d'un traitement topique par terbinafine commencé une quinzaine de jours plus tôt (et alors que l'INR était parfaitement stable depuis plus d'un an). Reprise ultérieure possible de l'acénocoumarol à la même dose (mais sans terbinafine).

Ann Pharmacother 43 : 1911-2 2009 Possible interaction between terbinafine and acenocoumarol. Morales Molina et coll

TERIPARATIDE (Forstéo®)

**Ostéosarcome** Os et Muscle

Chez un patient traité 7 ans plus tôt pour un cancer de prostate récidivant et avec recours à la radiothérapie. Traité pour ostéoporose depuis 2 mois lorsqu'est diagnostiqué un ostéosarcome de l'os pubien. Pas de rôle direct bien entendu du téraparatide mais rôle possible de celui-ci pour amplifier éventuellement l'effet tumorigène des radiations ?

Osteoporosis Int 21 : 104-5 2010 Of mice and men : divergent risks of teriparatide-induced osteosarcoma. Sabbah et coll.

TIGECYCLINE (Tygacil®)

**Pancréatite aigüe** Hépatogastro-entérologie

Chez un enfant de 9 ans dans le cadre du traitement d'un sepsis (avec colistine, amikacine et rifampicine). Après 2 semaines, vomissements, douleurs abdominales et mise en évidence d'une hyperamylasémie et augmentation des lipases. Evolution initialement favorable de l'amylase après nutrition parentérale mais persistance de la symptomatologie amenant à interrompre le traitement par tigécycline. La persistance des symptômes amenait à réintroduire la tigécycline. Survenue alors de violents vomissements et douleurs paroxystiques beaucoup plus importantes. L'amylasémie et la lipasémie s'étaient réélevées à 4,5 N. Arrêt alors du traitement et évolution favorable.

Red Inf Dis J 29 : 890-1 2010 Pediatric acute pancreatitis related to tigecycline. Prot-Cabarthe et coll

# VIGIPHARM - AMIENS

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

ET DE RENSEIGNEMENT SUR LE MEDICAMENT DE PICARDIE

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

SOMMAIRE	PAGE
<b>1- INFOS DE L'AFSSAPS, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b>	
A) L'Afssaps communique sur la sécurité à long terme de l'hormone de croissance somatropine recombinante	2
B) Le sitaxentan (Thélin®) retiré du marché au niveau international par les laboratoires Pfizer	3
C) Mise en garde sur le risque d'ostéonécrose de mâchoire en cas d'association anti-VEGF (Avastin®, Sutent®) et bisphosphonates	3
D) Mise en garde sur les conséquences d'une confusion des dosettes (conditionnements unidose) de chlorhexidine et de sérum physiologique chez le nourrisson	3
E) Mise en garde de l'Afssaps et de la DGS sur la présence de sibutramine dans des médicaments vendus sur Internet	4
<b>2- RISQUE DE TROUBLES DU RYTHME SOUS PROPOXYPHENE (ou DEXTROPROPOXYPHENE) UN ARGUMENT SUPPLÉMENTAIRE POUR LE RETRAIT DE CET ANTALGIQUE DE PALIER 2</b>	4
<b>3- TENIR COMPTE DES EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTI-HISTAMINIQUES H1 DE 1<sup>ère</sup> GÉNÉRATION</b>	4
<b>4- LES FIBRATES : QUE SONT LEURS INDICATIONS ACTUELLES ?</b>	5
<b>5- DES DONNÉES SUR LE MÉCANISME DE LA CARDIOTOXICITÉ DES INHIBITEURS DE TYROSINE-KINASE</b>	6
<b>6- NE PAS PRESCRIRE D'IPP CHEZ LES PATIENTS SOUS METHOTREXATE A FORTES DOSES</b>	7
<b>7- REFLETS DE LA LITTERATURE</b>	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**



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

### PHARMACOVIGILANCE

CHU Sud 80054 AMIENS Cedex 1

Tél : 03 22 45 54 10 / 03 22 45 57 88

Fax : 03 22 45 56 60

Courriel : [pharmacovigilance@chu-amiens.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-amiens.fr)  
site Internet : [www.chuamiens.fr/pharmaco/](http://www.chuamiens.fr/pharmaco/)

Rédacteur en chef : Pr M. Andréjak

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

ISSN :

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

### **A) L'Afssaps communique sur la sécurité à long terme de l'hormone de croissance somatotropine recombinante**

Les premiers résultats de l'étude SAGhE « Santé Adulte GH Enfant », mise en place en octobre 2007, en partenariat avec la Direction générale de la santé (DGS) et l'Institut national du cancer (INCa) viennent d'être présentés. Cette étude réalisée à partir de l'exploitation du registre de l'Association France Hypophyse, avait pour objectif d'actualiser les connaissances et d'évaluer l'état de santé des jeunes adultes qui ont reçu un traitement par hormone de croissance recombinante dans leur enfance.

Les données concernent plus de 10 000 jeunes adultes ayant initié un traitement par hormone de croissance recombinante pendant leur enfance entre 1985 et 1996. Les indications du traitement étaient :

- soit un retard de croissance,
- soit un déficit isolé en hormone de croissance (environ 75 % des cas),
- soit une petite taille de cause inexplicée (avec ou sans retard de croissance prénatal).

Il est conclu à un excès de risque de mortalité toutes causes confondues : 93 décès constatés dans la population de l'étude contre 70 attendus dans une population de référence en France. Ce risque n'est en fait augmenté que chez les patients ayant reçu de fortes doses, supérieures à celles recommandées dans les AMM actuelles. Il n'est pas mis en évidence d'augmentation de la mortalité globale par cancer, tous cancers confondus. Ces données suggèrent cependant une surmortalité liée à la survenue de complications vasculaires cérébrales (telles que des hémorragies intra-cérébrales) et de tumeurs osseuses.

Il s'agit de données observationnelles ne permettant pas d'établir de relation de causalité avec le traitement par hormone de croissance, d'autres facteurs étant susceptibles d'avoir une incidence sur la surmortalité observée dans la population de l'étude.

Ces données nécessitent ainsi d'être complétées par l'analyse de la morbidité des patients du registre, ainsi que par les résultats des études épidémiologiques de morbi-mortalité actuellement menées au niveau européen dans des populations similaires de patients.

Dans l'attente de recommandations complémentaires qu'une évaluation européenne prévue à court terme pourrait conduire à formuler, l'Afssaps rappelle aux prescripteurs la nécessité de respecter strictement les indications et les conditions de prescription des hormones de croissance, en particulier les posologies recommandées dans les AMM. Par ailleurs, l'Afssaps recommande aux prescripteurs, par mesure de précaution, de réserver le traitement par hormone de croissance recombinante aux situations cliniques pour lesquelles le bénéfice escompté est démontré tel qu'un déficit avéré en hormone de croissance.

Les patients en cours de traitement sont invités à consulter sans urgence le médecin prescripteur afin de déterminer si le traitement actuel, en particulier la dose, reste adapté à leur situation individuelle. En outre, les patients actuellement traités par hormone de croissance doivent continuer à bénéficier de la surveillance habituelle prévue pour ce type de traitement (paramètres métaboliques et cliniques).

## **B) Le sitaxentan (Thélin®) retiré du marché au niveau international par les laboratoires Pfizer**

Le sitaxentan est une anti-endothéline (antagonistes des récepteurs A de l'endothéline) indiquée dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Son retrait par le laboratoire fait suite à trois décès dans différents pays (Royaume Uni, Ukraine et Inde) pour atteinte hépatique sévère.

Il convient de rappeler que l'HTAP est une maladie incurable qui conduit à une mort prématurée et que les patients qui en sont atteints présentent plus d'anomalies de la fonction hépatique que la moyenne.

L'expérience mondiale concerne 2 444 patients-année de traitement dans l'HTAP avec le sitaxentan et environ 1 100 patients ont reçu le produit dans le cadre d'essais cliniques.

En France, 80 patients recevaient ce traitement en France et aucun décès n'a été rapporté parmi eux, d'après les données disponibles.

## **C) Mise en garde sur le risque d'ostéonécrose de mâchoire en cas d'association anti-VEGF (Avastin®, Sutent®) et bisphosphonates**

Successivement, les deux laboratoires Roche puis Pfizer ont communiqué sur les risques de leur anti-VEGF, respectivement Avastin® (bévacizumab) et Sutent® (sunitinib) lorsque ceux-ci sont administrés parallèlement à un traitement par bisphosphonates.

Après des cas publiés en particulier dans J Clin Oncol et évoqués dans cette brochure en 2008, les cas d'ostéonécrose maxillaire se sont en effet multipliés dans le cadre de telles associations. Des modifications du RCP ont été introduites récemment.

Les RCP modifiés mentionnent des cas rapportés d'ostéonécrose de la mâchoire et recommandent aux médecins d'être particulièrement prudents quand Avastin® ou Sutent® sont associé à des bisphosphonates intraveineux, simultanément ou séquentiellement.

Les RCP recommandent aussi que les patients voient un dentiste avant l'initiation du traitement. Ensuite, il est préférable d'éviter des procédures dentaires invasives quand c'est possible chez les patients qui reçoivent ou qui ont reçu des bisphosphonates par voie intraveineuse.

Les bisphosphonates ont une très longue demi-vie et peuvent avoir une action sur le tissu osseux pendant plusieurs mois après l'administration.

## **D) Mise en garde sur les conséquences d'une confusion des dosettes (conditionnements unidose) de chlorhexidine et de sérum physiologique chez le nourrisson**

Ceci à propos d'un cas chez un nourrisson de 2 mois qui a reçu à l'occasion d'un lavage de nez une solution de chlorhexidine à la place de sérum physiologique, ce qui a entraîné la survenue de crises convulsives et une hospitalisation pour une prise en charge en urgence.

Donc, étant donné le nombre maintenant important de médicaments conditionnés sous cette forme, le rappel (de bon sens) : LA LECTURE ATTENTIVE DES ETIQUETTES AVANT UTILISATION EST IMPERATIVE lors de la remise ou de la délivrance de ces unidoses les patients doivent être particulièrement sensibilisés au risque lié d'erreur.

## **E) Mise en garde de l'Afssaps et de la DGS sur la présence de sibutramine dans des médicaments vendus sur Internet**

Il s'agit de produits illicites dénommés Anabol Tablets (étiquetage mentionnant la présence de l'anabolisant méthandienone, fabricant, The British Dispensary (LP) CO LTD adresse en Thaïlande).

La sibutramine, ancien Sibutral® est un anorexigène retiré en 2010 des marchés européen, nord-américain et australien, en raison d'un risque élevé de complications cardiovasculaires et d'une efficacité modeste. L'Afssaps avait déjà interdit en 2007 les préparations magistrales, officinales et hospitalières à base de sibutramine.

## **2- RISQUE DE TROUBLES DU RYTHME SOUS PROPOXYPHENE (ou DEXTROPROPOXYPHENE) UN ARGUMENT SUPPLÉMENTAIRE POUR LE RETRAIT DE CET ANTALGIQUE DE PALIER 2**

La publication, le 19 novembre dernier, d'une étude commandée en 2009 aux Etats-Unis par la FDA, sur la toxicité rythmique potentielle du propoxyphène, devrait accélérer le processus de retrait des médicaments contenant ce produit, à la fois en Amérique et en Europe. Suite à cette publication, l'Afssaps a annoncé dans un communiqué daté du 22 novembre, le «retrait progressif» de l'AMM des médicaments contenant du dextropropoxyphène (Di-Antalvic et nombreux génériques). A la différence des précédentes observations de modifications électriques et d'arythmies en cas de surdosage ou d'intoxication, ces nouveaux résultats ont été obtenus chez des volontaires sains avec des doses moindres. Il a ainsi été rapporté que le risque de modifications électrocardiographiques et d'apparition de troubles du rythme liés au propoxyphène (ou dextropropoxyphène) sont observés aux doses thérapeutiques maximales utilisées outre-Atlantique, deux fois plus importantes que celles recommandées en France. Cependant les résultats de cette étude suggèrent qu'un risque de modifications ECG pourrait exister chez le sujet âgé, aux doses thérapeutiques maximales recommandées en France, en raison d'une diminution de l'élimination hépatique et rénale. Ces troubles pourraient aller jusqu'à la mort subite. On note cependant que les effets ne sont pas cumulatifs et que le risque cesse dès l'interruption du traitement. Le retrait des médicaments contenant du dextropropoxyphène était en fait déjà amorcé en Europe depuis le 14 juin dernier, date à laquelle la Commission Européenne demandait le retrait des AMM dans toute l'Union. Cette demande, motivée par la toxicité cardiaque et respiratoire comme en cas de surdosage, se faisait avec un délai de 15 mois, pour permettre d'assurer une continuité dans la prise en charge des personnes traitées pour douleurs chroniques. Il était par ailleurs annoncé l'actualisation des recommandations sur la prise en charge des douleurs modérées à intenses de l'adulte (recommandations qui seront diffusées prochainement). Actuellement, les médecins ne doivent plus prescrire de traitement contenant du dextropropoxyphène à de nouveaux patients et qu'ils doivent reconsidérer la prise en charge antalgique des patients déjà traités. Enfin, des patients sont invités à contacter leur médecin pour adapter leur traitement.

Communiqué Afssaps du 22 nov 2010 (sur le site de l'Afssaps) : Médicaments contenant du dextropropoxyphène, nouvelles données américaines concernant le risque cardiaque chez des volontaires sains.

## **3- TENIR COMPTE DES EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTI-HISTAMINIQUES H1 DE 1<sup>ère</sup> GÉNÉRATION**

Les antihistaminiques de première génération sont largement employés en automédication pour le traitement de l'allergie, de la toux, du rhume mais aussi de l'insomnie.

Ces médicaments ont des effets indésirables souvent méconnus du grand public qui pense à tort qu'un usage ancien est garant de l'innocuité. Les molécules concernées, peu sélectives sur le récepteur H1, ont des effets antimuscariniques, anti- $\alpha$ -adrénergiques et antisérotoninergiques. Elles passent la barrière hémato-méningée et peuvent provoquer somnolence, sédation, fatigue et baisse des performances psychomotrices.

Le GAZLEN (Réseau Global Européen sur l'allergie et l'Asthme) a mis en place un groupe de travail pour évaluer le rapport bénéfice/risque des antihistaminiques sédatifs de première génération dans le traitement de l'allergie et du prurit. Les publications sur le sujet ont été analysées.

Les antihistaminiques de première génération perturbent le sommeil (diminution du mouvement rapide des yeux pendant le sommeil paradoxal), altèrent l'apprentissage et diminuent l'efficacité au travail. Ils sont impliqués dans des accidents d'avion, de bateaux et de véhicules à moteur (dont bus et trains), mais aussi dans des décès par surdosage accidentel ou intentionnel.

Certaines molécules (prométhazine chlorhydrate : Phénergan®, bromphéniramine : Dimégan, diphénhydramine : Actifed® jour et nuit, Butix® gel, Nautamine®) sont de plus cardiotoxiques à forte dose (effet sur la repolarisation ventriculaire d'où le retrait en leur temps de deux anti-H1 largement utilisés terféndine : Teldane® et asténizole Hismanal®).

Au total, ces anti-H1 ont des risques sous-estimés alors que les antihistaminiques non sédatifs de seconde génération ont un rapport risque/efficacité bien supérieur et sont largement disponibles.

Church M et coll. : Risk of first-generation H1-antihistamines : a GAZLEN position paper. Allergy 2010 ; 65 : 459-66.

#### **4- LES FIBRATES : QUE SONT LEURS INDICATIONS ACTUELLES ?**

Cette question se pose effectivement étant donné l'efficacité et la sécurité d'emploi clairement démontrées des statines. Ces dernières ont en effet largement fait la preuve de leur efficacité sur les taux de LDL-cholestérol et surtout leur capacité à réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire tant en prévention primaire que secondaire. A l'inverse, les fibrates qui eux, agissent principalement en augmentant le HDL et en diminuant les taux de triglycérides (tout en abaissant plus modestement ceux de LDL) ont jusqu'ici donné des résultats divergents sur leur capacité à réduire le risque vasculaire que ce soit seuls ou en association avec les statines.

Cependant, il est apparu ces dernières années que, malgré une réduction majeure du taux de LDL grâce aux statines, persistait un risque vasculaire résiduel important et que des traitements associés aux statines agissant sur d'autres paramètres du profil lipidique pourraient éventuellement avoir leur place dans la prise en charge des sujets à risque.

Une méta-analyse a été menée (1) (18 essais contrôlés) réalisée sur 45 000 patients mais son interprétation doit en rester prudente étant donné la grande hétérogénéité en termes de sélection des patients et des critères de jugement de ces études.

Si aucun essai individuel n'a donné des résultats significatifs sur le risque d'événements cardiovasculaires, le regroupement des données groupées des 5 études ayant mesuré leur fréquence mettent en évidence une réduction du risque relatif de 10 % (IC 95 % entre 0 et - 18 % ; en limite de significativité).

Sur le risque d'évènements coronariens, les données sont plus probantes avec sur les 16 essais ayant évalué leur fréquence une réduction de 13 % du risque relatif (IC 95 % [IC95] entre -7 et - 19 % ;  $p < 0,0001$ ).

Au plan rénal si le risque de progression de l'albuminurie a été réduit de 14 % dans les essais où il a été évalué ( $p = 0,028$ ), une élévation de la créatinine plasmatique a été constatée près de deux fois plus souvent chez les sujets sous fibrates (effet sur les transports tubulaires de créatinine).

Ni la fréquence des accidents vasculaires cérébraux, ni la mortalité (toutes causes confondues, cardiovasculaire ou subite) ne sont influencées significativement par la prescription de fibrates.

En 2008, l'étude FIELD qui avait porté sur les effets à long terme du fénofibrate (Lipanthyl®) sur le risque cardiovasculaire des diabétiques de type 2) n'avait retrouvé de bénéfice qu'en cas d'hypercholestérolémie congénitale. Le fénofibrate était par contre sans effet chez les autres patients pour diminuer les risques d'infarctus et d'AVC. Dans cette étude, on avait même observé une tendance à l'augmentation de la mortalité. Il avait alors été conclu à une place seulement en 2<sup>ème</sup> ligne des fibrates, avec des indications plus ciblées sur les hypertriglycéridémies sévères et une utilisation également possible dans les hypercholestérolémies mixtes mais seulement en cas des contre-indications ou de mauvaise tolérance des statines. Fin octobre 2010, le Comité des médicaments à usage humain (CMUH) de l'Agence européenne du médicament (EMA) recommande de ne plus prescrire les fibrates dans le traitement de première ligne de l'hypercholestérolémie à l'exception des patients avec une très forte hypertriglycéridémie ou ceux qui ne peuvent pas prendre des statines. Il était cependant reconnu que le rapport bénéfice-risque restait positif pour le fénofibrate, le bezafibrate, le ciprofibrate et le gemfibrozil (respectivement Lipanthyl®, Befizal®, Lipanor®, Lipur® et leurs génériques).

Au total, on peut toujours utiliser les fibrates mais seulement en 2<sup>ème</sup> intention (2).

(1) Jun et coll. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes : a systematic review and meta-analysis. Lancet 2010 ; 29 : 1875-84.

(2) Communiqué EMA octobre 2010

## **5- DES DONNÉES SUR LE MÉCANISME DE LA CARDIOTOXICITÉ DES INHIBITEURS DE TYROSINE-KINASE**

Plusieurs inhibiteurs de tyrosine kinase, principalement le sunitinib (Sutent®) et le sorafénib (Nexavar®) mais aussi plus rarement l'imatinib (Glivec®) peuvent induire des dysfonctions cardiaques, voire des insuffisances cardiaques cliniques.

Des auteurs ont observé que ces trois molécules, qui ciblent plusieurs tyrosine kinases de récepteurs de facteurs de croissance, inhibent notamment celle du PDGFR-bêta. Par ailleurs, le sunitinib et le sorafénib induisent fréquemment une hypertension. Sur cette base, les chercheurs ont fait l'hypothèse que la voie de signalisation du PDGFR pourrait être importante pour permettre aux cellules cardiaques de répondre à leur étirement du fait par exemple de l'hypertension, et donc que l'inhibition de cette voie de signalisation fragiliserait les cardiomyocytes soumis à ce type d'étirement. Ils ont cherché à confirmer cette hypothèse chez la souris. Les auteurs ont d'abord montré que face à un étirement des parois des cavités cardiaques induit par un excès de pression (par constriction de l'aorte), l'expression du gène du PDGFR-bêta était augmentée de façon importante et le récepteur lui-même était activé, d'où des phénomènes de remodelage cardiaque probablement via des processus

d'angiogénèse. Le rôle du PDGFR-bêta était notamment de favoriser l'angiogénèse cardiaque induite par la pression. Puis, ils ont utilisé une lignée de souris dont le gène du PDGFR-bêta était détruit au niveau de leurs cellules cardiaques. L'exposition à un excès de pression a alors conduit au développement d'une dysfonction cardiaque et à une insuffisance cardiaque. « Ces résultats démontrent que le PDGFR-bêta des cardiomyocytes est un régulateur de la réponse cardiaque compensatoire au stress cellulaire induit par un excès de pression ». Ceci peut être un argument pour traiter plus agressivement l'HTA chez ces patients.

Enfin, au niveau cardiologique, ces résultats pourraient suggérer que des traitements qui augmenteraient la voie de signalisation du PDGFR-bêta dans les cellules cardiaques pourraient avoir un intérêt dans certaines maladies cardiaques, en particulier d'origine ischémique. Ainsi, des données expérimentales suggèrent un effet protecteur du PDGFR dans l'infarctus.

Dans J Clin Invest 2010.

## **6- NE PAS PRESCRIRE D'IPP CHEZ LES PATIENTS SOUS METHOTREXATE A FORTES DOSES**

Les observations se sont multipliées pour faire état d'un risque accru de toxicité du méthotrexate lorsqu'il est associé à la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Ceci a été illustrée par des cas cliniques ayant des conséquences différentes chez le même patient avec des taux à l'issue d'une cure à base de méthotrexate pour « thérapeutiques » sans IPP et « toxiques » sous oméprazole (1).

Le retard important à l'élimination du méthotrexate a été bien documenté récemment (2). Dans une étude rétrospective menée à Strasbourg sur 78 patients, il a été mis en évidence des taux de méthotrexate (indications cancérologiques) restant élevés à distance des administrations soit  $> 15 \mu\text{mol/l}$  à 24 h,  $> 1,5$  à 48 h et  $> 0,15$  à 72 h chez plus de la moitié des patients. La co-prescription d'IPP était retrouvée comme un facteur majeur de ce retard d'élimination (Odds Ratio à 6,66, IC 95 % 3,13-14,17). En effet dans 53 % des cas où un retard d'élimination était objectivé, les patients prenaient des IPP (pantoprazole, lansoprazole, oméprazole ou ésoméprazole). Le mécanisme de cette interaction n'est pas clairement identifié : inhibition du transporteur membranaire BCRP1 et/ou blocage de la pompe H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase impliquée dans l'élimination du méthotrexate. La pompe à protons est de fait impliquée dans les phénomènes de sécrétion active de méthotrexate par le tubule, lesquels contribuent de façon importante à l'élimination du méthotrexate.

1- Safrano L et coll. Delayed elimination of methotrexate during methotrexate therapy : a possible interaction with omeprazole. Fund Clin Pharmacol 2010 ; 24 (suppl 1) : 87.

2- Santucci R et coll. Delayed elimination of methotrexate associated with co-administration of proton prim inhibitors. Anticancer Res 2010 ; 30 (9) : 3807-10.

## **7- REFLETS DE LA LITTÉRATURE**

ADEFOVIR (Hepsera®)

**Syndrome de Fanconi** Néphrologie

Chez un homme de 47 ans traité pour hépatite chronique B depuis 38 mois, douleurs dorsales et de la paroi thoracique ainsi qu'au niveau du genou. Mise en évidence d'une hypokaliémie, hypocalcémie, hypophosphorémie et acidose. Dans les urines, protéinurie, glycosurie, polyurie. Lésions multiples avec remaniements ostéoblastiques visibles en imagerie. Evolution favorable après arrêt du traitement et recharge en phosphates.

Gut Liver 4 : 389-93 2010 Fanconi's syndrome associated with prolonged adefovir dipivoxil in hepatitis B virus patient. Jung et ooll.

<p>AMOXICILLINE-ACIDE CLAVULANIQUE (Augmentin®,...)  <b>Hypersensibilité Allergie</b>  Neuf observations où l'allergie a été liée non pas à l'amoxicilline mais à l'acide clavulanique. Patients de 19 à 58 ans avec 3 fois éruption maculopapuleuse, 3 fois urticaire aiguë, 2 fois angio-oedème + urticaire et 1 fois, choc anaphylactique.  J All Clin Immunol 126 : 177-9 2010 Selective allergic reactions to clavulanic acid. A report of 9 cases. Sanchez-Marillas et coll</p>
<p>ARIPIPRAZOLE (Abilify®)  <b>Troubles du contrôle des impulsions Neurologie</b>  Deux observations chez des patients traités pour des troubles bipolaires. Dans un cas, hypersexualité avec disparition à l'arrêt et réapparition à la reprise du traitement. Dans l'autre, achats impulsifs. L'aripiprazole peut stimuler les récepteurs dopaminergiques.  J Neuropsychopharmacol 13 : 549-53 2010 Aripiprazole-induced behavioural disturbance related to impulse control in a clinical setting. Keduma et coll</p>
<p>BUSULFAN (Busilvex®)  <b>Insuffisance respiratoire Pneumologie</b>  Liée à une pneumopathie interstitielle apparue sous busulfan chez un enfant de 6 ans dans le cadre d'une greffe de cellules souches autologues (traitement par chimiothérapie à fortes doses d'une tumeur du cerveau). Evolution fatale par insuffisance respiratoire. Confirmation à l'autopsie de l'atteinte pulmonaire imputable au busulfan. Mise en évidence posthume d'un taux élevé de busulfan.  Bone Marrow Transp 45 : 602-4 2010 Unexpectedly high AUC levels in a child who received intravenous busulfan before stem cell transplantation. Nishikawa et coll</p>
<p>CEFEPIME (Axepim®)  <b>Neurotoxicité</b>  Six observations chez des patients de 56-74 ans ayant une insuffisance rénale modérée (DFG initial de 57 ml/min en moyenne) traités pour une neutropénie fébrile dans le cadre d'une hémopathie maligne (six dossiers issus rétrospectivement d'une série de 30 patients ayant reçu cette céphalosporine pour traiter une neutropénie fébrile). Après 2-14 jours de traitement (2 g x 3/j), diverses manifestations : myoclonies, confusion, baisse de vigilance, hallucinations, troubles cognitifs. La fonction rénale s'était alors modérément aggravée (45 ml/min) et les concentrations résiduelles de céfépime étaient trouvées excessives (28 mg/l). Evolution favorable dans tous les cas sauf un avec arrêt ou réduction posologique.  Antimicrob Agents Chemother 54 : 4360-7 2010 High cefepime plasma concentrations and neurological toxicity in febrile neutropenic patients with mild impairment of renal function. Lamoh et coll.</p>
<p>CEFOTAXIME (Claforan®)  <b>Pustulose exanthématique aiguë généralisée Dermatologie</b>  Première observation publiée de PEAG avec cette céphalosporine. Chez une femme de 30 ans traitée depuis 12 j pour une sinusite. Eruption prurigineuse avec micro pustules des régions inguinales et axillaires. Hyperéosinophilie. Patch-test positif au cefotaxime.  Fund Clin Pharmacol 24 : 429-32 2010 Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) induced by cefotaxime. Chaabane et coll</p>
<p>CEFTRIAXONE (Rocéphine®)  <b>Thrombopénie Hématologie</b>  Observation chez une femme de 69 ans. Découverte du fait de la survenue d'un hématome du psoas. A l'endoscopie, pétéchies de la muqueuse gastrique. Les plaquettes étaient à 1000/mm<sup>3</sup>. Mise en évidence d'anticorps antiplaquettaires.  Ann Hematol 89 : 825-6 2010 Hematoma of the iliopsoas muscle due to thrombocytopenia resulting from the administration of a third-generation cephalosporin. Onodena et coll</p>
<p>CHLORHEXIDINE (Antiseptique présent dans de nombreuses spécialités)  <b>Allergie de contact Dermatologie</b>  Chez un nourrisson de 23 mois à la suite du traitement d'une plaie avec des antiseptiques locaux à base de chlorhexidine. Bilan allergologique (patch-tests) 2 mois plus tard avec différents allergènes potentiels. Réaction avec les antiseptiques à base de chlorhexidine et avec une solution aqueuse de chlorhexidine. Il a été ensuite fait la relation avec l'utilisation pendant le mois et 1/2 qui a suivi la naissance de l'utilisation 2 fois d'un antiseptique à base de chlorhexidine pour des soins au niveau de l'ombilic.  Ped Dermatol 27 : 485-7 2010 Allergic contact dermatitis to chlorhexidine in a very young child. Le Corre et coll.</p>
<p>CLONAZEPAM (Séresta®)  <b>Pancytopenie Hématologie</b>  Première publication d'un tel effet indésirable de cette benzodiazépine. Chez une femme en insuffisance rénale terminale avec une anémie modérée. Prise de clonazépan depuis environ 2 semaines lorsque surviennent fièvre et frissons. Mise en évidence d'une leucopénie, d'une thrombopénie et d'une chute de l'Hb à 6g/dl. Pas d'explication lors du bilan réalisé en hospitalisation. A la biopsie médullaire, diminution des précurseurs myéloïdes et érythroïdes ainsi que des mégacaryocytes. Alors est décidé l'arrêt du clonazépan, entraînant la normalisation des plaquettes en 4 j et amélioration de la leucopénie en 1-2 semaines.  J Hematol Oncol 3 2010 Pancytopenia associated with clonazepam. Battista-Quach et coll</p>
<p>CLOPIDOGREL (Plavix®)  <b>Hépatite Hépatogastro-entérologie</b>  D'évolution fatale chez un patient de 63 ans dans le cadre d'une utilisation après pose d'un stent coronarien. Ictère après 19 jours de traitement. Aggravation progressive avec troubles de conscience. Hospitalisé plusieurs semaines plus tard. Cytolyse, TP a 27 %, thrombopénie. Installation d'une encéphalopathie grade IV et décès 2 j plus tard.  Fund Clin Pharmacol 24 : 433-5 2010 Fatal liver injury associated with clopidogrel. Kastall et coll</p>

<p><b>DRONEDARONE (Multaq®)</b>  <b>Aggravation d'une insuffisance cardiaque</b> Cardiologie  Associée à une insuffisance rénale aiguë avec élévation des transaminases et élévation de l'INR. Mise alors en évidence d'une cardiomégalie et d'une hypotension artérielle correspondant à un choc cardiogénique avec défaillance multiviscérale.  Ann Pharmacother 44 : 1496-1500 2010 Worsening heart failure in the setting of dronedarone initiation. Coons et coll</p>
<p><b>DULOXETINE (Cymbalta®)</b>  <b>Cholestase hépatique</b> Hépatogastro-entérologie  Trois mois après instauration du traitement chez un homme de 22 ans dans le cadre d'une dépression. Ictère avec hyperbilirubinémie. Evolution favorable à l'arrêt.  Psy Invest 7 : 228-30 2010 Cholestatic jaundice induced by duloxetine in a patient with major depressive disorder. Park et coll.</p>
<p><b>FENTANYL patch (Durogesic®)</b>  <b>Intoxication</b> Pneumologie  D'évolution fatale, 8 cas (5 hommes et 3 femmes de 16 à 49 ans) de patients traités par patchs dans 5 cas il s'agissait d'une utilisation thérapeutique, dans les autres cas il s'agissait d'abus ou de mésusage. A l'autopsie, congestion et oedème pulmonaire. Taux très élevés dans le sang circulant et dans le foie.  Am J For Med Path 31 : 18-21 2010 Deaths with transdermal fentanyl patches. Junbelic et coll</p>
<p><b>FLUCONAZOLE (Triflucan®)</b>  <b>Interaction</b>  Avec la phénytoïne chez une patiente qui ultérieurement a été caractérisée comme un phénotype de métabolisme ultrarapide par le cytochrome P450 2C9. Ceci explique la nécessité qu'il y avait eu à augmenter de façon importante les doses de phénytoïne pour avoir des taux circulants dans la zone thérapeutique. Après introduction d'un traitement oral par fluconazole étaient apparus des signes de toxicité de la phénytoïne (vertiges, confusion) avec des phénytoïnémies toxiques. Traduction de l'inhibition enzymatique du métabolisme de la phénytoïne par le fluconazole.  Eur J Clin Pharmacol 66 : 791-4 2010 Fluconazole-induced interaction with phenytoin in a patient with ultra-high activity of CYP2C9. Hellden et coll</p>
<p><b>FUROSEMIDE (Lasilix®)</b>  <b>Syndrome de Stevens-Johnson</b> Dermatologie  Rapporté chez un patient de 28 ans traité pour une cardiomyopathie depuis 3 mois. Eruption érythémateuse prurigineuse avec des papules sur les bras et le thorax. Puis atteinte des muqueuses et formation de phlyctènes. Aggravation progressive et apparition d'ulcérations des muqueuses buccale et conjonctivale. Atteinte cutanée : 75 % de la surface. Evolution favorable après arrêt (et corticothérapie). Reprise ultérieure de furosémide et réapparition de l'atteinte cutanée.  J Pharm Practice 23 : 367-70 2010 Stevens-Johnson syndrome associated with furosemide. Wright et coll</p>
<p><b>GEMCITABINE (Gemzaar®)</b>  <b>Pneumopathie à éosinophiles</b> Pneumologie  Observation chez un patient de 77 ans traité pour un cancer pulmonaire non à petites cellules récidivant (traitement de 3ème ligne). Peu après le début de cette chimiothérapie, les éosinophiles ont vu leur taux augmenter. Après la 2ème cure, opacités pulmonaires bilatérales diffuses en verre dépoli sur un scanner thoracique demandé en raison de l'apparition d'une toux. Eosinophiles au lavage broncho-alvéolaire. Biopsie pulmonaire réalisée lors de la bronchoscopie démontrant l'accumulation d'éosinophiles dans l'espace alvéolaire. Evolution favorable avec normalisation de l'éosinophilie et disparition des anomalies pulmonaires.  J Thor Oncol 5 : 1308-9 2010 Gemcitabine-induced acute eosinophilic pneumonia. Kim et coll</p>
<p><b>INTERFERON ALPHA (®)</b>  <b>Sarcoïdose</b> Pneumologie  Sept cas associés à la prise d'interféron alpha pour le traitement d'une hépatite C. En association ou non à la ribavirine. Dans 5 cas, apparition d'une sarcoïdose avec 2 fois des localisations extrapulmonaires. Dans les 2 autres, réactivation de novo sous interféron d'une sarcoïdose qui s'était révélée avant l'hépatite C. Délais de survenue de 4 à 82 mois. Evolution favorable dans tous les cas à l'arrêt.  Eur J Gastroenterol Hepatol 22 : 967-72 2010 Sarcoïdosis and hepatitis C, clinical description of 11 cases.</p>
<p><b>ITRACONAZOLE (Sporanox®)</b>  <b>Interaction</b>  Avec le bortézomib (Velcade®), première publication sur cette interaction à partir de 3 cas cliniques. Responsable de neuropathie périphérique et de thrombopénie.  Pharmacotherapy 30 : 661-5 2010 Drug interaction between itraconazole and bortezomib. Exacerbation of peripheral neuropathy and thrombocytopenia induced by bortezomib. Ivanoto et coll</p>
<p><b>LAMOTRIGINE (Lamictal®)</b>  <b>Tics de la face</b>  Deux cas chez des patients de 38 et 28 ans après 7 et 4 mois de traitement, apparition de tics de sévérité croissante avec amélioration nette notée après l'arrêt du traitement.  Mov Dis 25 : 1512-3 2010 Facial tics associated with lamotrigine in adults. Musiek ES et coll</p>

<p><b>METHYLPREDNISOLONE (Solumédrol®)</b>  <b>Thrombopénie</b> Hématologie  Observation chez un homme de 63 ans traité pour une sclérose en plaques et ayant reçu sur 2 ans une série de bolus de Solumédrol® et qui a développé après le 12ème bolus un purpura amenant à mettre en évidence une thrombopénie à 26 000/mm<sup>3</sup>. Evolution favorable jusqu'au bolus suivant, purpura au bout de quelques heures avec hémorragies au niveau de la muqueuse buccale et thrombopénie à 7 000/mm<sup>3</sup> sans fièvre, adénopathie ou autre anomalie clinique. Evolution favorable sous prednisolone. Mise en évidence chez ce patient d'anticorps anti-plaquettaires ayant une activité anti GPIIb-IIIa en présence de méthylprednisolone seulement (et pas en présence d'autres corticoïdes). Le rôle des excipients a pu être éliminé. Observation du service d'Hématologie Clinique du CHU notifiée au CRPV en 2008. Effet pouvant être considéré comme paradoxal en raison de la place des corticoïdes dans le traitement du purpura thrombopénique idiopathique.  Blood 115 : 5431-2 2010 Methylprednisolone-induced immune thrombocytopenia. Royer B et coll.</p>
<p><b>MILNACIPRAN (Ixel®)</b>  <b>Rétention urinaire</b> Urologie  Observation chez un homme de 36 ans traité pour dépression. Difficultés à uriner ressenties dès le 3ème jour de traitement. Puis installation d'une rétention avec des douleurs marquées. Après cathétérisation vésicale et arrêt du traitement, évolution favorable. Réapparition quelques jours plus tard d'une rétention urinaire au lendemain d'une reprise du traitement.  J Clin Psychopharmacol 30 : 641 2010 Milnacipran-associated urinary retention. Aggawal et coll.</p>
<p><b>NICORANDIL (Adancor®, Ikorel®)</b>  <b>Absence de cicatrisation de plaies opératoires</b> Dermatologie  Deux cas chez des patients traités au long cours pour une cardiopathie ischémique de respectivement 60 et 82 ans. Sur des chirurgies du bas tube digestif (résection d'hémorroïdes dans un cas, colostomie pour un problème de fistule dans l'autre). Dans 2 cas, cicatrisation spontanée en 4 mois après arrêt du traitement.  Ann Roy Coll Surg Engl 92 : W16-8 2010 The role of nicorandil in non-healing surgical wounds. Riddell et coll.</p>
<p><b>NICORANDIL (Adancor®, Ikorel®)</b>  <b>Ulcération péri-anale</b> Hépatogastro-entérologie  Chez un patient de 75 ans hospitalisé en urgence pour rectorragies abondantes avec hypotension majeure et instabilité hémodynamique. Mise alors en évidence de 2 vastes zones d'ulcération périanales. Pas de source autre de saignement retrouvée à la laparotomie. Après colostomie, guérison en 14 semaines des ulcérations.  Ann Roy Coll Surg Engl 92 : W39-40 2010 Life-threatening hemorrhage secondary to nicorandil-induced severe peri-anal ulceration. Mosley et coll.</p>
<p><b>ORNIDAZOLE (Tibéral®)</b>  <b>Erythème pigmenté fixe</b> Dermatologie  Cas chez un patient de 25 ans. Après évolution favorable (guérison avec seulement persistance d'une pigmentation résiduelle). Réaction croisée avec secnidazole mais pas avec les autres antifongiques azolés.  Br J Clin Pharmacol 69 : 703-4 2010 Fixed drug eruption with ornidazole having a cross reactivity to secnidazole but not to other nitro-imidazole compounds. Sammukhani et coll</p>
<p><b>PARACETAMOL (Doliprane®, Efferalgan®)</b>  <b>Hypotension artérielle</b> Cardiologie  Chez un patient de 71 ans traité initialement par paracétamol IV (TA 72/44 mmHg). Nécessité d'une expansion volémique et de noradrénaline. Nouveaux épisodes à l'occasion d'une nouvelle administration iv puis ultérieurement par voie orale.  Ann Fr Anesth Rea 29 : 313-4 2010 Hypotension artérielle après administration intraveineuse et orale de paracétamol.  Dangur M et coll</p>
<p><b>PERGOLIDE (Célanco®)</b>  <b>Fibrose rétro-péritonéale</b> Hépatogastro-entérologie  Rapportée chez une femme de 62 ans traitée depuis 3 ans pour son Parkinson par cet antagoniste dopaminergique (dont l'utilisation a été fortement réduite récemment du fait du risque de valvulopathies). Découverte devant la mise en évidence d'œdèmes des membres inférieurs. Pas d'atteinte pleuro-pulmonaire ou de valvulopathie associée. Evolution favorable objectivée au plan de l'imagerie mais persistance d'une compression de l'aorte après arrêt du traitement.  Int Med 49 : 1687 2010 Retroperitoneal fibrosis secondary to pergolide therapy. Fukae et coll</p>
<p><b>PIPERACILLINE (Tazocilline®...)</b>  <b>Hemolyse aiguë</b> Hématologie  Chez une femme de 23 ans atteinte de mucoviscidose et traitée depuis 8 jours pour une infection urinaire dans un contexte d'insuffisance rénale. L'état clinique s'est nettement dégradé avec céphalées, nausées, fièvre, élévation de la bilirubinémie et chute de l'hématocrite à 3,8 % et de l'Hb à 1,6 g/dl. Mise en évidence d'anticorps anti-pipéracilline. Choc. Nécessité d'une réanimation avec ventilation mécanique. Evolution favorable en 20 j.  Infection 38 : 131-4 2010 Immune-mediated severe hemolytic crisis with a hemoglobin level of 1,6 g/dl caused by anti-piperacillin antibodies in a patient with cystic fibrosis. Kunzmann et coll</p>
<p><b>PIPERACILLINE-TAZOBACTAM (Tazocillin®...)</b>  <b>Pneumopathie à éosinophiles</b> Pneumologie  Chez une femme de 54 ans traitée pour une infection urinaire. Après 2 j de traitement, gêne respiratoire. Au scanner, épaississement des cloisons interlobulaires et opacités sous pleurales bilatérales. Puis douleurs thoraciques, toux sèche, fièvre. Hyperéosinophilie. Association à un œdème de la langue et des lèvres et à un érythème des mains. Evolution favorable à l'arrêt et sous corticoïdes. Bilan allergologique à distance positif pour la pipéracilline.  Can Resp J 17 : e24-6 2010 Piperacillin-associated pulmonary infiltrates with eosinophilia. Tseng OL et coll</p>
<p><b>PREGABALINE (Lyrica®)</b>  <b>Constipation</b> Hépatogastro-entérologie  Six observations (4 femmes et 2 hommes) chez des patients traités pour épilepsie partielle réfractaire. Dans un cas, association à une rétention urinaire. Disparition rapide dans tous les cas d'une constipation souvent sévère, lorsque le traitement est interrompu. Dans un cas, réapparition rapide de la constipation après une réintroduction du traitement.  Epilepsia 51 : 1094-6 2010 Severe and disabling constipation. An adverse effect of pregabalin. Kamel et coll</p>

<p>PREGABALINE (Lyrica®)  <b>Oedèmes</b>  Chez 3 femmes (23-28 ans) présentant des oedèmes prémenstruels (oedèmes modérés des chevilles et au niveau de l'abdomen). Oedèmes devenus très sévères après instauration du traitement.  Pharmacopsychiatry 43 : 202-3 2010 Pregabalin and edema in Young women suffering from premenstrual syndrome. Kruger et coll</p>
<p>PROPRANOLOL (Avlocardyl@...)  <b>Angio-oedème Vasculaire</b>  Chez un homme de 54 ans porteur d'une hépatite chronique C traité par peginterféron et ribavirine. Mis sous propranolol pour une tachycardie supraventriculaire paroxystique. Eruption prurigineuse 1 mois plus tard, puis au bout de 3 semaines supplémentaires, oedèmes diffus avec en particulier atteinte plus marquée de la face, des mains, des avant bras et des membres inférieurs. Amélioration nette en quelques jours après arrêt du peginterferon et de la ribavirine mais aussi du propranolol. Six mois plus tard, reprise du propranolol pour récurrence du trouble du rythme avec réapparition des signes d'angio-oedème.  Am J Health Syst Pharm 67 : 1182-4 2010 Propranolol-induced angioedema in a patient with chronic hepatitis C virus infection. Marquez-Sarvedra et coll.</p>
<p>RIFAMPICINE (Rifadine®, Rimactan®)  <b>Thrombopénie Hématologie</b>  Responsable probable d'un hématome sous-dural. Chez une femme de 68 ans traitée pour une tuberculose depuis 4 mois (avec isoniazide, éthambutol et pyrazinamide). Pétéchies à l'examen. Plaquettes à 8000/mm<sup>3</sup>. Mise en évidence d'anticorps antinucléaires et d'AC anti-rifampicine. Trois mois après l'arrêt de la rifampicine, négativation de ces anticorps.  Neurol Sci 31 : 199-200 2010 Acute subdural hemorrhage associated with rifampicin-induced thrombocytopenia. Kang SY et coll</p>
<p>RIFAMPICINE (Rifadine®, Rimactan®)  <b>Interaction</b>  Dans le cadre d'un traitement d'infection staphylococcique (600 mg/j) avec les AVK et pour résultat, l'incapacité malgré des augmentations répétées allant jusqu'à 25 mg/jour de warfarine (INR augmenté au maximum à 1,7). Possibilité de retrouver une efficacité anticoagulante de la warfarine à faibles doses après arrêt de la rifampicine. Cas illustrant de façon exemplaire l'effet d'induction enzymatique de la rifampicine sur le métabolisme des AVK.  J Clin Pharmacol 56 :710-3 2010 Inability to achieve a therapeutic INR value on concurrent warfarin and rifampicin. Krajewski et coll</p>
<p>SORAFENIB (Néxavar®)  <b>Erythème polymorphe Dermatologie</b>  Trois observations dans le cadre du traitement de cancers du rein métastatiques. Délai : 8 j 2 fois, près de 2 semaines dans le 3ème cas, extension rapide de l'éruption. Evolution favorable dans les 2 semaines après l'arrêt. Dans un des cas, réintroduction du traitement avec réapparition en 24h de l'érythème.  Ann Oncol 21 : 1563-5 2010 Sorafenib-induced erythema multiforme for metastatic renal cell carcinoma. Kodeira et coll</p>
<p>SUNITINIB (Sutent®)  <b>Pneumothorax Pneumologie</b>  Chez un homme de 43 ans traité pour un cancer du rein métastatique. Au bout de 21 j de traitement, se présente avec des symptômes apparus progressivement depuis une dizaine de jours de douleurs thoraciques, dyspnée et toux non productive. Il est polypnéique et hypoxémique. Diagnostic alors posé de pneumothorax bilatéral avec multiples kystes à parois fines. Nécessité d'une pleurodèse. Conséquence vraisemblable de la nécrose de nodules métastatiques pleuropulmonaires du fait de l'effet anti-angiogène de la molécule.  Cancer Chemother Pharmacol 66 : 409-12 2010 Spontaneous bilateral pneumothorax in metastatic renal cell carcinoma on sunitinib therapy. Katta et coll</p>
<p>TIGECYCLINE (Tygacil®)  <b>Pancréatite Hépato Gastro Entérologie</b>  Série de 5 cas chez 4 femmes et 1 homme (23 - 65 ans) après des délais de traitement de 3 à 41 j. Dans un cas atteinte sévère associée à une insuffisance respiratoire. Dans tous les cas, disparition des symptômes et normalisation des enzymes pancréatiques en 3 à 56 jours.  48th Annual Meeting of Inf Dis Soc of Am 2010 2010 Tigecycline induced severe pancreatitis. A case series. Prot-Labarthe S et coll</p>
<p>TROSPIUM (CHLORURE) (Céris®)  <b>Accès maniaque Psychiatrie</b>  Publication (dans un journal turc) de la survenue de manifestations psychotiques aiguës avec hallucinations, agitation majeure et délire de persécution chez un homme de 33 ans traité depuis 5 ans pour des problèmes d'incontinence urinaire. Ce patient avait majoré sa dose (x par 5) pour être sûr de ne pas avoir de problèmes urinaires étant à l'extérieur de chez lui. Evolution favorable après traitement neuroleptique initial. Illustration de la possibilité d'effets indésirables centraux avec cet anticholinergique réputé ne pas passer la barrière hémato-encéphalique, ici avec des doses fortes, mais également chez des patients âgés (l'essentiel des patients prenant ce médicament). Les termes confusion, agitation, hallucinations vont être ajoutés aux RCP (mentions légales) de ce médicament à l'issue d'une enquête menée par le Centre de Pharmacovigilance d'Amiens sur les cas du laboratoire et ceux enregistrés en France (14 dont 4 notifiés à Amiens).  Klinik Psikofarmacoloji Bulteni 20 : 98-100 2010 High dose trospium chloride induced manic episode (d'après une traduction de l'article original) Bilici R et coll</p>

<p>VARENICLINE (Champix®)  <b>Accès de psychose</b> Psychiatrie  Rapporté après l'arrêt brutal d'un traitement (pour sevrage tabagique) chez une femme de 32 ans avec délire. Antécédents familiaux de schizophrénie et troubles bipolaires. Discussion sur le rôle d'une hyperstimulation dopaminergique secondaire à la stimulation des récepteurs alpha2 beta4 nicotinique sur un terrain génétiquement vulnérable ou manifestation rebond de type anticholinergique.  Am J Psy 167 : 720-1 2010 Varenicline withdrawal-induced delirium with psychosis. May et coll</p>
<p>VENLAFAXINE (Effexor®)  <b>Rhabdomyolyse</b>  Dans le cadre d'un syndrome sérotoninergique et avec pour conséquence une insuffisance rénale aiguë chez un patient par ailleurs traité pour une maladie de Parkinson (dopathérapie et ropirinole). Deux mois après l'introduction du traitement en raison d'une dépression, flush, sueurs profuses, mydriase, hyperthermie (41,2), tachycardie, hypertonie musculaire, chute tensionnelle. Puis rhabdomyolyse et insuffisance rénale après. Nécessité d'une prise en charge prolongée en réanimation.  J Clin Psychopharmacol 30 : 620-2 2010 Venlafaxine-associated serotonin syndrom. Rajapalae et coll.</p>
<p>WARFARINE (Coumadine®)  <b>Calciphylaxie</b> Vasculaire  Chez une femme de 63 ans présentant un ulcère de jambe. Sous AVK, plaie du mollet et coloration pourpre de la peau. Cellulite à l'IRM. Calciphylaxie à la biopsie. Evolution favorable après remplacement de l'AVK par une HBPM et oxygénothérapie hyperbare.  Clin Appl Thromb Hemostasis 16 : 345-50 2010 Atypical calciphylaxis in a patient receiving warfarin then resolving with cessation of warfarin and application of hyperbaric oxygen therapy. Banerjee et coll</p>