

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	2
A) Retrait de l'AMM des spécialités à base de buflomédil (Fonzylane et 15 génériques)	2
B) Le retrait du marché des spécialités à base de dextropropoxyphène effectif à la date du 1 ^{er} mars 2011	2
C) Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV) en cas de tensions dans les approvisionnements	3
D) Arrêt de commercialisation de deux médicaments dont l'utilisation n'était plus que très restreinte du fait d'un effet indésirable préoccupant : cisapride (Prépulsid®) et pergolide (Célanse®)	4
E) Mise en garde sur le risque d'effets indésirables graves avec le cidofovir (Vistide®) utilisé par d'autres voies que la seule autorisée (intraveineuse)	4
F) Mouvements anormaux et anomalies à l'IRM cérébrale sous vigabatrine (Sabril®) chez de jeunes enfants traités pour « spasmes infantiles »	4
G) Des pneumopathies à éosinophiles sous daptomycine (Cubicin®)	5
H) Risque d'ostéonécrose de la mâchoire sous anti-angiogènes (bevacizumab ou Avastin® et sunitinib ou Sutent®) chez des patients traités précédemment ou concomitamment par des bisphosphonates	5
I) Suppression de la voie d'administration intraveineuse de l'halopéridol (Haldol®)	5
J) Attention aux risques de brûlures lors de l'application du crayon au nitrate d'argent sur les bourgeons ombilicaux des nouveau-nés	5
K) Un risque de péritonite aseptique avec des solutions de dialyse péritoneale (Dianeal®, Extraneal®, Nutrineal®)	6
2- UNE VASTE ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE MENÉE EN ASIE CONFIRME LE RISQUE ACCRU D'AVC SOUS AINS	6
3- LES MÉDICAMENTS, CAUSE POSSIBLE DE MALTRAITEMENT DE L'ENFANT	7
4- A QUOI CORRESPOND LE SYNDROME DE LYSE TUMORALE	7
5- VORICONAZOLE ET RISQUES DE PHOTOTOXICITÉ ET CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES	8
6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	9

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

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

Impression : CHU-AMIENS



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

PHARMACOVIGILANCE

CHU Sud 80054 AMIENS Cedex 1

Tél : 03 22 45 54 10 / 03 22 45 57 88

Fax : 03 22 45 56 60

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

Rédacteur en chef : Pr M. Andréjak

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

ISSN :

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

A) Retrait de l'AMM des spécialités à base de buflomédil (Fonzylane et 15 génériques)

Vasodilatateur périphérique destiné à traiter les symptômes de la claudication intermittente provoquée par l'obstruction des artères des membres inférieurs, le buflomédil était sur le marché depuis 1974.

La suspension de l'AMM effective à la date du 17 février 2011 fait suite à une réévaluation du rapport bénéfice-risque du buflomédil : efficacité jugée très faible et d'effets indésirables graves neurologiques (myoclonies, convulsions, état de mal épileptique) et cardiaques (troubles du rythme cardiaque) lié au mésusage (non respect de l'indication, des contre-indications, de la dose, de la surveillance de la fonction rénale) alors que ce médicament présente une marge thérapeutique étroite. Ce risque a été identifié de longue date, 1997, puis 2006. Malgré des recommandations pour une utilisation plus sûre : adaptations du RCP, diminution du conditionnement des formes orales, limitation des indications, suppression du dosage le plus fort (300 mg), le risque d'effets indésirables s'est avéré persister d'où cette décision maintenant définitive.

B) Le retrait du marché des spécialités à base de dextropropoxyphène effectif à la date du 1^{er} mars 2011

C'est l'aboutissement attendu des décisions prises ces derniers mois à la suite de la Commission européenne du 14 juin 2010, demandant le **retrait du marché européen** de toutes les spécialités contenant du dextropropoxyphène dans un délai maximal de 15 mois. Cette décision suivait les conclusions du réexamen de l'ensemble des données d'efficacité et de sécurité disponibles par l'EMA (Agence Européenne du Médicament), qui a considéré que les preuves de la supériorité de l'association paracétamol-dextropropoxyphène par rapport au paracétamol seul étaient insuffisantes au regard du risque de décès en cas de surdosage accidentel ou volontaire.

Comme annoncé en novembre 2010, lors de la **diffusion de la mise au point sur la prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses**, l'Afssaps procède à ce retrait avant la fin du délai maximal de 15 mois.

La décision de ce retrait était renforcée par les résultats d'une étude communiqués par la FDA le 19 novembre 2010. Ces nouvelles données suggéraient que le risque d'allongement de l'intervalle QT, connu en cas de surdosage, peut survenir à des doses de l'ordre du double des posologies quotidiennes maximales recommandées en France. Dans cette étude versus placebo durant 11 jours, des volontaires sains ont reçu du propoxyphène à doses croissantes, jusqu'à 900 mg. L'intervalle QT a été trouvé prolongé de près de 30 msec, 7 heures après la dernière dose de 600 mg et de 38 msec, 2 heures après la dernière dose de 900 mg. Un allongement peut être considéré comme correspondant à un risque significatif d'arythmie. L'étude a de ce fait été arrêtée prématurément. En raison d'une diminution de l'élimination hépatique et rénale, le sujet âgé pourrait être exposé à ce risque aux doses thérapeutiques maximales de dextropropoxyphène recommandées en France.

Une mise au point sur la prise en charge des douleurs modérées à intenses de l'adulte est disponible sur le site de l'Afssaps depuis novembre 2010 où elle peut être consultée. Il y est en particulier rappelé que l'arrêt du dextropropoxyphène chez un patient habitué à prendre ce traitement nécessite de réévaluer la douleur, les attentes du patient et sa prise en charge médicamenteuse. Un bilan de la consommation totale de médicaments, y compris ceux

pris en automédication, doit être effectué afin d'éviter les risques de surdosage lorsqu'une même substance active est présente dans plusieurs spécialités. Ainsi, il convient de rechercher si le patient prend d'autres médicaments contenant du tramadol, de la codéine, un anti-inflammatoire non stéroïdien, ou du paracétamol sous toutes ses formes. Il est par ailleurs, indispensable de rappeler au patient de se conformer à la prescription médicale et de ne pas prendre d'autres antalgiques sans avis médical.

L'ensemble des documents est disponible sur le site de l'Afssaps à l'adresse : <http://www.afssaps.fr/infos-de-securite/mises-au-point/prise-en-charge-des-douleurs-de-l-adulte-moderes-a-intenses-mise-au-point>.

C) Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV) en cas de tensions dans les approvisionnements

Par mesure de précaution et dans l'hypothèse d'une détérioration de la situation des approvisionnements, il est apparu au niveau de l'Afssaps indispensable de proposer des repères sur les usages prioritaires des IgIV, qu'il conviendrait de respecter afin de garantir aux patients un accès pérenne et maîtrisé aux traitements par IgIV, comme indiqué dans une lettre aux prescripteurs.

Il y a six spécialités d'IgIV commercialisées en France : Kiovig® et Gammagard® (Baxter), Sandoglobuline® et Privigen® (CSL Behring), Tégéline® et Clairyg® (LFB) (suspension actuelle de l'AMM d'Octagam®, (Octapharma) du fait de la fréquence des événements thrombo-emboliques thérapeutiques).

L'Afssaps propose une hiérarchisation des indications des IgIV dans leur AMM et hors-AMM dans le cadre des protocoles thérapeutiques temporaires (PTT).

- Dans le cadre des utilisations AMM :

Les indications prioritaires sont les déficits immunitaires primitifs avec défaut de production d'anticorps, la maladie de Kawasaki, le purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte avec syndrome hémorragique viscéral, et le syndrome de Guillain Barré de l'enfant.

- Dans le cadre des utilisations hors AMM :

- Erythroblastopénie associée à une infection chronique par le parvovirus B 19 chez les patients immunodéprimés, sous réserve de l'inclusion des patients dans un suivi de cohorte national (PTT en cours de publication)
- Maladie de Willebrand acquise, notamment associée à une gammapathie monoclonale IgG (MGUS IgG), en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou aux concentrés de vWF (janvier 2009), avec syndrome hémorragique.

A l'opposé, dans certaines indications, il apparaît « non acceptable » d'utiliser des IgIV, en raison d'un rapport bénéfices-risques insuffisant. Il s'agit notamment des neutropénies auto-immunes ou de la prévention des infections chez le grand prématuré.

Enfin, il est rappelé que trois immunoglobulines humaines sous-cutanées sont disponibles en France : Gammanorm® (Octapharma), Subcuvia® (Baxter) et Vivaglobin® (CSL Behring).

Ces immunoglobulines sont indiquées dans le traitement de substitution de l'adulte et de l'enfant, atteint de déficit immunitaire primitif et dans le traitement de substitution du myélome ou de la leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie sévère secondaire ou infections récurrentes.

(Le détail de hiérarchisation des indications est disponible dans la lettre de l'Afssaps, qui peut être consulté sur son site).

D) Arrêt de commercialisation de deux médicaments dont l'utilisation n'était plus que très restreinte du fait d'un effet indésirable préoccupant: cisapride (Prépulsid®) et pergolide (Célanche®)

En 2002, le risque d'allongement de l'intervalle QT (et de torsades de pointes) avaient amené à fortement restreindre l'utilisation du cisapride (Prépulsid®), ce médicament étant à l'époque très largement utilisé. Seule persistait la possibilité d'utiliser la forme Prepulsid® enfants et nourrissons dans le traitement du reflux gastro-oesophagien prouvé et après échec des autres traitements chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant de moins de 36 mois. Le nombre des prescriptions a été de ce fait très fortement réduit. En 2010, le cisapride a disparu des recommandations des gastro-entérologues pédiatres. En pratique, disparition définitive effective du cisapride le 7 mars 2011.

En 2005, le risque de valvulopathies était à l'origine d'une large restriction dans les indications du pergolide (Célanche®) à réserver à des traitements de 2^{ème} intention dans la maladie de Parkinson (après échec d'autres agonistes dopaminergiques) et avec une surveillance échocardiographique tous les 6 mois. De ce fait, le nombre des patients a fortement diminué de 40 000 à un chiffre compris entre 500 et 1000. Récemment, la Commission de transparence avait rétrogradé le niveau de service médical rendu à « insuffisant » ce qui ouvrait la voie à un déremboursement. L'arrêt définitif de commercialisation interviendra le 7 mars 2011.

E) Mise en garde sur le risque d'effets indésirables graves avec le cidofovir (Vistide®) utilisé par d'autres voies que la seule autorisée (intraveineuse)

Le cidofovir est approuvé pour le traitement de la rétinite à cytomégalo virus (CMV) chez des patients adultes présentant un SIDA et n'ayant pas d'insuffisance rénale. Des administrations locales sont parfois utilisées (hors AMM) avec des effets indésirables en particulier oculaires (pour des voies intraoculaires) mais aussi des érythèmes sévères, des lésions invasives douloureuses et une toxicité rénale, ce qui prouve que cet effet systémique bien connu de ce type de médicament, est possible par voie locale.

F) Mouvements anormaux et anomalies à l'IRM cérébrale sous vigabatrine (Sabril®) chez de jeunes enfants traités pour « spasmes infantiles »

Des cas d'anomalies cérébrales (substance grise) ont été rapportés à l'IRM, en particulier chez des jeunes enfants de moins de 3 ans traités pour des spasmes infantiles à des doses élevées de vigabatrine. Les conséquences cliniques de ces anomalies ne sont pas connues à ce jour. Des mouvements anormaux incluant dystonie, dyskinésie et hypertonie, ont été rapportés chez les patients traités pour des spasmes infantiles et accompagnaient les anomalies IRM (même si la corrélation entre ces deux anomalies n'a pas été démontrée). **Le rapport bénéfice/risque de la vigabatrine doit être évalué pour chaque patient.** En cas d'apparition de nouveaux mouvements anormaux au cours du traitement par la vigabatrine, **une diminution des doses ou un arrêt progressif du traitement peuvent être envisagés.**

G) Des pneumopathies à éosinophiles sous daptomycine (Cubicin®)

Il s'agit d'un antibiotique dont les indications principales sont les infections compliquées de la peau et des tissus mous, l'endocardite infectieuse du cœur droit due à *Staphylococcus aureus*.

De très rares cas (mais ceux-ci sont potentiellement graves) ont été rapportés avec la daptomycine. Les symptômes les plus fréquents d'une pneumopathie à éosinophiles sont une toux, une fièvre et une dyspnée. Le diagnostic est posé sur l'augmentation des éosinophiles dans les tissus pulmonaires ou le liquide de lavage broncho-alvéolaire, ainsi que la présence d'infiltrats diffus sur les radiographies pulmonaires. Une hyperéosinophilie circulante est ou non associée. Il est important de reconnaître une telle complication. Dans les cas graves, une insuffisance respiratoire hypoxémique nécessitant une ventilation mécanique peut survenir. La prise en charge médicale comprend l'arrêt du médicament et souvent un traitement par des corticoïdes. Le rapport bénéfice/risque reste favorable dans les indications autorisées.

H) Risque d'ostéonécrose de la mâchoire sous anti-angiogènes (bevacizumab ou Avastin® et sunitinib ou Sutent®) chez des patients traités précédemment ou concomitamment par des bisphosphonates

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez des patients traités par sunitinib (ou bevacizumab). La majorité de ces cas (27 sous Sutent® et 55 sous Avastin®) est apparue chez des patients ayant reçu précédemment ou de façon concomitante un traitement par des bisphosphonates par voie IV.

Ces médicaments doivent être considérés comme un facteur de risque additionnel à la survenue d'une ostéonécrose de la mâchoire. Ce risque potentiel doit particulièrement être pris en considération chez les patients ayant reçu précédemment ou de façon concomitante des bisphosphonates.

L'action anti-angiogénique puissante de ces médicaments pourrait amplifier l'effet d'inhibition du remodelage osseux résultant de l'action des bisphosphonates au niveau des zones d'ostéonécrose avec moindre réparation possible de la muqueuse d'où un plus grand risque d'exposition de l'os aux agents infectieux. Un examen bucco-dentaire et des soins dentaires appropriés doivent être réalisés avant d'instaurer un traitement par les médicaments anti-angiogènes. Chez les patients qui reçoivent ou qui ont précédemment reçu des bisphosphonates IV, les interventions dentaires invasives doivent être évitées autant que possible.

I) Suppression de la voie d'administration intraveineuse de l'halopéridol (Haldol®)

Elle est liée aux risques d'allongement de l'intervalle QT (avec risque de troubles du rythme ventriculaire en particulier de torsades de pointes et à l'existence d'alternatives thérapeutiques). La voie IM reste disponible.

J) Attention aux risques de brûlures lors de l'application du crayon au nitrate d'argent sur les bourgeons ombilicaux des nouveau-nés

- Des cas de brûlure dont certains graves ont été rapportés chez des nouveau-nés en France lors de l'application du crayon nitrate d'argent Salva sur des bourgeons ombilicaux.

- Le risque de brûlure est lié à la nouvelle concentration en nitrate d'argent de 90 % du crayon nitrate d'argent Salva mis à disposition depuis septembre 2010, en remplacement de l'ancienne formule moins dosée (63,3 %).
- Dans l'attente de la remise à disposition d'une nouvelle formule dosée à 63,3 %, le crayon nitrate d'argent Salva à 90 % de nitrate d'argent ne doit pas être utilisé sur les bourgeons ombilicaux chez les nouveau-nés après la chute du cordon ombilical.

K) Un risque de péritonite aseptique avec des solutions de dialyse péritoneale (Dianeal®, Extraneal®, Nutrineal®)

Ce risque est lié à la présence d'endotoxines dans des lots produits en Irlande. Le risque apparaît limité mais a justifié que les lots actuellement mis à disposition par les laboratoires Baxter fassent l'objet d'importations à partir d'autres centres de production. L'utilisation des lots produits en Irlande doit être évitée chez les patients « les plus vulnérables ».

2- UNE VASTE ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE MENÉE EN ASIE CONFIRME LE RISQUE ACCRU D'AVC SOUS AINS

Ce surrisque concerne à la fois les AVC ischémiques et hémorragiques selon une étude menée à Taïwan.

La question du risque cardiovasculaire de cette famille de médicaments avait été particulièrement soulevée avec les anti-COX-2 et le retrait du marché du rofécoxib (Vioxx®). A la lumière de ces observations, d'autres études avaient suggéré que certains AINS classiques, depuis longtemps sur le marché, pourraient, eux aussi, augmenter ce risque.

Concernant plus spécifiquement le risque d'AVC, il y a très peu de données ; des études suggèrent cependant un risque aussi bien avec des anti-COX-2 qu'avec les AINS non spécifiques, mais ces données restaient limitées. De ce fait, les auteurs ont recensé tous les cas d'AVC survenus à Taïwan en 2006, soit 20 424 AVC ischémiques et 9 456 hémorragies cérébrales. Plutôt que de faire une étude cas-témoins, ils ont utilisé une méthode dans laquelle chaque patient est son propre témoin. Ils ont comparé deux périodes : les 30 jours précédant l'AVC et une période allant de 91 à 120 jours auparavant, considérant que si un médicament est plus fréquemment pris dans la période précédant l'AVC que dans la période éloignée, il est associé à un risque.

Les auteurs ont constaté que la prise d'AINS augmentait le risque d'AVC.

De façon globale, les AINS non sélectifs augmentaient le risque d'AVC ischémique de 71 % et le risque d'AVC hémorragique de 80 %. Toutefois, il y a des variations de risque, l'agent le plus fortement associé au risque est le kétorolac (retiré du marché il y a quelques années en France pour une administration par voie générale) qui augmentait de 90 % le risque d'AVC ischémique et multipliait par 2,7 le risque d'hémorragie cérébrale.

L'anti-COX-2 célécoxib (Celebrex®, Pfizer), était l'AINS associé à l'augmentation la plus marquée du risque d'AVC ischémique, alors que pour cette molécule le risque hémorragique n'était pas significativement augmenté.

Des élévations significatives de risque, d'au moins 50 %, étaient observées pour le kétoprofène, le diclofénac pris régulièrement, le piroxicam, le naproxène, l'ibuprofène pris régulièrement, le méloxicam...

Les auteurs de cette étude ont également noté que l'administration parentérale des AINS était plus à risque d'AVC que l'administration orale.

La prise régulière d'aspirine avait, à l'opposé, un effet protecteur, atténuant l'association entre AINS et risque d'AVC, mais ce risque restait quand même statistiquement significatif. De façon étonnante, le risque était diminué par l'aspirine même pour les AVC hémorragiques, alors qu'on aurait pu penser qu'elle l'augmenterait.

Stroke. Vol. 41, n°9. p 1.884-1.890. Chang et coll. Increased risk of Stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs : a nationwide case-crossover study.

3- LES MÉDICAMENTS, CAUSE POSSIBLE DE MALTRAITANCE DE L'ENFANT

Les causes habituellement avancées de maltraitance de l'enfant sont de nature physique, sexuelle, affective et par carence de soins. L'utilisation de médicaments à visée non thérapeutique pourrait être un mode particulier de maltraitance.

C'est ce que suggère un relevé des données des centres antipoison américains entre 2000 et 2008 portant sur l'administration à des enfants de moins de 7 ans d'au moins un médicament ou de l'alcool à l'exception de substances non médicamenteuses (caustiques, raticides...). 1634 cas ont été analysés (âge médian 2 ans). L'évolution lorsqu'elle est connue (dans 86,4 % des cas) est considérée de gravité moyenne à majeure dans 13,8 % des cas avec 18 décès signalés (1,2 %).

Les médicaments en cause étaient d'abord les analgésiques (176 cas) puis les drogues (marijuana, cocaïne : 173), les médicaments du système nerveux central (158 dont une majorité de benzodiazépines mais aussi d'autres psychotropes ayant des effets sédatifs (comme des antipsychotiques), l'alcool (111), divers topiques (106), des laxatifs (67) et bien d'autres produits, l'origine n'étant parfois pas identifiée (155). Dans 9,7 % des cas, plusieurs médicaments différents étaient associés. Les 18 décès, survenus à l'âge moyen de 1,6 ans étaient liés dans 8 cas à un antihistaminique et dans 8 autres à un opioïde. Trois facteurs étaient significativement liés aux formes les plus sévères : l'utilisation de plusieurs substances, l'emploi d'un sédatif et l'âge inférieur à 2 ans.

Yin S : Malicious use of pharmaceuticals in children. J Pediatr 2010 ; 157 : 832-6.

4- A QUOI CORRESPOND LE SYNDROME DE LYSE TUMORALE

Il s'agit d'une urgence médicale résultant de la destruction d'une tumeur soit spontanée, soit le plus souvent médicamenteuse après mise en route d'une chimiothérapie, parfois d'une corticothérapie. La destruction brutale de cellules cancéreuses soit dans le cadre de tumeurs solides soit d'hémopathies malignes (leucémies aiguës LAL et LAM et lymphomes de haut grade). La symptomatologie clinico-biologique résulte de la libération de métabolites intracellulaires d'où l'installation brutale d'hyperuricémie (elle-même responsable d'insuffisance rénale par obstruction des tubules du fait de la précipitation de cristaux d'urate), avec hypokaliémie, hyperphosphatémie, hypocalcémie (liée à l'hyperphosphatémie et avec par elle-même un risque de trouble du rythme cardiaque).

Cliniquement, l'hyperphosphatémie peut expliquer la survenue de diarrhée, de troubles neurologiques centraux avec éventuellement convulsions.

D'autres manifestations peuvent être associées : troubles de l'hémostase soit du fait de la libération de substances à activité procoagulantes ou au contraire fibrinolytiques,

pneumopathies aiguës liées à la lyse de cellules tumorales, perforation d'organes creux, sièges d'une infiltration tumorale.

Le plus souvent, la symptomatologie liée à la lyse tumorale survient précocement (dans les 12 à 72 heures suivant le début de la chimiothérapie).

Les facteurs de risque d'un tel syndrome sont un index élevé de prolifération, une masse tumorale importante, une forte chimiosensibilité et des taux de LDH élevés. Des facteurs de gravité sont l'existence d'une hyperuricémie et/ou d'une insuffisance rénale préalables.

Les pathologies les plus à risque sont les lymphomes de Burkitt, lymphomes lymphoblastiques, lymphomes diffus à grandes cellules, leucémies aiguës lymphoblastiques.

Des syndromes de lyse ont été aussi rapportés dans le cadre de lymphomes cutanés avec des érosions du revêtement cutané.

La prévention peut passer par la majoration des apports hydriques et sodés et une surveillance étroite clinique et biologique (bilan hydroélectrolytique, fonction rénale, uricémie).

Selon les cas, l'allopurinol peut être proposé mais l'accumulation de xanthine et d'hypoxanthine peut être par elle-même délétère (précipitation intratubulaire). Cette molécule est contre-indiquée en cas d'utilisation de capécitabine. L'Uricozyme® (urate-oxydase) et la rasburicase (Fasturtec®) peuvent être utilisées (sauf en cas de déficit en G6PD). Par contre, il est important d'éviter l'utilisation de molécules néphrotoxiques comme les AINS et les molécules qui réduisent l'élimination d'acide urique comme l'aspirine, les diurétiques thiazidiques.

5- VORICONAZOLE ET RISQUES DE PHOTOTOXICITÉ ET CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES

Le voriconazole est un antifongique triazolé principalement destiné aux patients atteints d'infections évolutives, pouvant menacer le pronostic vital.

En raison de la notification (en 2007 et 2009 pour les premiers cas français) et de la publication de cas sévères de phototoxicité et de cas de carcinomes épidermoïdes à la suite d'un traitement par Vfend®, un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place.

Le risque de réactions de photosensibilité est mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit de Vfend® depuis l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché européen.

Depuis 2009, et à la demande de la France, les cas de carcinomes épidermoïdes survenus à la suite d'un traitement par Vfend® font l'objet d'une surveillance attentive au niveau européen. La majorité des patients étaient transplantés ou sévèrement immunodéprimés et recevaient un traitement au long cours par Vfend®

Aussi, une mise à jour du résumé des caractéristiques du produit et de la notice de Vfend® afin de mentionner le risque de survenue de cancer épidermoïde a été demandée, évaluée puis adoptée au niveau européen en septembre 2010.

Les cas de cancers cutanés rapportés à la suite d'un traitement au long cours par voriconazole constituent un signal de pharmacovigilance à surveiller attentivement.

La réalisation d'une étude en France dans le but de faire apparaître les populations les plus à risque et de proposer des contre-indications ciblées est actuellement en cours d'élaboration.

6- REFLETS DE LA LITTERATURE

ADALIMUMAB (Humira®) Erythème polymorphe Dermatologie Dans le cadre d'un traitement d'un psoriasis après 11 jours de traitement, apparition d'érythème : vésicules et bulles du tronc et des membres. Evolution vers des aspects de nécrose et apparition de plaques érythémateuses en forme de cible avec centre violacé. Bilan sérologique négatif. J Am Acad Dermatol 62 : 874-9 2010 Erythema multiforme during anti tumor necrotizing factor treatment for plaque psoriasis. Abdout et coll.
ADALIMUMAB (Humira®) Pemphygoïde bulleux Dermatologie Dans le cadre du traitement d'un psoriasis 12 semaines après la mise en route du traitement (efficace sur le psoriasis) apparition de lésions prurigineuses se présentant sous forme de papules inflammatoires et de plaques. Diagnostic affirmé histologiquement de pemphygoïde bulleux en phase non bulleuse. Evolution favorable après arrêt (et sous corticothérapie). Clin Exp Dermatol 34 : e285-6 2010 Development of bullous pemphigoid during treatment of psoriasis with adalimumab. Staushol-Gron B et coll.
ADEFOVIR (Hepsera®) Syndrome de Fanconi Néphrologie Avec ostéomalacie hypophosphatémique chez un patient de 40 ans traité depuis plus de 2 ans pour une hépatite B chronique (10 mg/j). Hyperphosphaturie, hypercalciurie, glycosurie et amino acidurie. A l'IRM microfractures au niveau des métaphyses fémorales et tibiales (ostéomalacie hypophosphatémique). Amélioration nette après arrêt de l'adéfovire et supplémentation en phosphates. J Clin Endocrinol Metab 95 : 479-80 2010 Hypophosphatemia : osteomalacia after low-dose adefovir dipivoxil therapy for hepatitis B. Wong et coll.
AMANTADINE (Mantadix®) Hallucinations musicales Psychiatrie Chez une patiente de 77 ans parkinsonienne traitée depuis 2 jours. Se plaint d'entendre une séquence de plusieurs morceaux de musique revenant sans cesse "dans sa tête" de jour comme de nuit. Assure n'avoir jamais présenté d'hallucinations auditives ou autres auparavant. Disparition dans les 2-3 jours après l'arrêt. Mov Dis 25 : 1505-6 2010 Transient amantadine-induced musical hallucinations in a patient with Parkinson's disease. Gondin et coll
ATORVASTATINE (Tahor®) Atteinte hépatique Hépto-gastro-entérologie Avec cholestase, diagnostiquée 40j après instauration du traitement. Augmentation très modeste des transaminases mais majeure des phosphatases alcalines (816UI/L), des gammaGT, de la bilirubine totale et directe. Amélioration lente après arrêt du traitement. Clin Drug Invest 30 : 205-9 2010 Atorvastatin prolonged cholestasis with bile duct damage. Merli M et coll
BUPROPION (Zyban®) Ejaculation précoce Deux cas chez des hommes traités par bupropion non pas pour sevrage tabagique (indication en France) mais pour dépression. Persistance dans un cas jusqu'à ce que le traitement soit interrompu, dans l'autre cas après adjonction d'un autre antidépresseur. Pharmacopsychiatry 43 : 156-7 2010 Bupropion-associated premature ejaculation. Kravos et coll
BUPROPION (Zyban®) Dyskinésies Neurologie Dans le cadre d'un traitement antidépresseur (indication non reconnue en France), 3 semaines après le début du traitement et à l'occasion d'une majoration posologique survenue de dyskinésies aiguës orofaciales des membres et du tronc. Evolution favorable à l'arrêt du traitement (après réduction progressive sur une semaine). J Clin Psychopharmacol 30 : 644-6 2010 Mixed type (limb-truncal-orofacial) bupropion associated dyskinesia. Ferentinos et coll

CEFTRIAXONE (Rocéphine®) Hémolyse aiguë Hématologie Chez un enfant de 7 ans traité par ceftriaxone et amikacine. Douleurs abdominales et dorsales, hématurie, hypotension artérielle. Mise en évidence d'une hémolyse avec agglutination des globules rouges sous schizocytose. En 32h, l'Hb est passée de 11,7 à 4,4 g/dl. Mise en évidence d'anticorps liés à la ceftriaxone. Transfusion 50 : 1647-8 2010 Ceftriaxone-induced acute hemolytic anemia. Tobian et coll
CEFTRIAXONE (Rocéphine®) Pseudo-lithiase biliaire Hépatogastro-entérologie Série de 9 observations dans des indications diverses (100 mg IV/kg/j) en 2 administrations pour méningite, infection urinaire ou fièvre typhoïde chez des enfants de 7 à 12 ans. Douleurs abdominales aiguës sous-costales droites après 5 à 10 jours de traitement avec visualisation échographique de calculs biliaires. Evolution spontanément favorable dans tous les cas à l'arrêt du traitement. Ind J Pharmacol 42 : 193-4 2010 Biliary pseudolithiasis secondary to ceftriaxone therapy. Zaki et coll
CETUXIMAB (Erbix®) Méningite aseptique Neurologie Deux observations (dans le cadre d'un traitement pour cancer du poumon non à petites cellules). Dans les heures suivant la 1ère administration i.v (400 mg/m2). Dans un cas, violentes céphalées, nausées, vomissements, raideur méningée, dans l'autre tableau d'encéphalopathie aiguë. Origine bactérienne éliminée après PL. Arrêt rapide de l'antibiothérapie. Evolution favorable. J Thor Oncol 5 : 751 2010 Cetuximab-induced aseptic meningitis. Nagovsky et coll.
CIPROFLOXACINE (Ciflox®) Hémolyse aiguë Hématologie Chez une femme de 88 ans traitée pour fièvre et diarrhée persistante. Cette femme était connue pour avoir un déficit en G6PD. Après la 2ème prise, dyspnée, mise en évidence d'une chute de l'Hte et de l'Hb respectivement à 17,7 % et 6 g/dl. Elévation des LDH et de la bilirubine totale. Evolution favorable (après bien entendu transfusions de concentrés globulaires). Ann Hematol 89 : 935-7 2010 Ciprofloxacin induced acute hemolytic anemia in a patient with glucose 6 phosphate deshydrogenase Mediterranean deficiency. Sansone et coll
CLOPIDOGREL (Plavix®) Hépatite granulomateuse Hépatogastro-entérologie Chez un patient de 70 ans traité depuis 2 mois (mise en place d'un stent nu) installation d'un ictère avec élévation des phosphatases alcalines et des transaminases, hyperbilirubinémie. Arrêt du clopidogrel. Amélioration clinique. Reprise du traitement à la sortie de l'hôpital. Réapparition de fièvre et d'ictère justifiant la réhospitalisation. Arrêt du traitement antibiotique (suspicion d'angiocholite). Deux reprises avec réaggravation avant arrêt définitif. Biopsie mettant en évidence une atteinte granulomateuse. Evolution favorable après arrêt définitif. Med J Aust 191 : 396-7 2009 An unusual case of recurrent fever and right upper quadrant pain. Blombery et coll.
CLOZAPINE (Leponex®) Colite ischémique Hépatogastro-entérologie Chez une femme de 34 ans traitée pour une schizophrénie paranoïde avec une dose de clozapine qui a été augmentée progressivement jusqu'à 200 mg/j. Episode de constipation prolongée puis douleur abdominale aiguë, hypotension artérielle et hématurie. En imagerie, fécalome avec dilatation intestinale. Intervention chirurgicale en urgence. Dans les suites, persistance d'une diarrhée, de douleurs abdominales et d'une altération sévère de l'état général. Diagnostic de colite ischémique. L'évolution ultérieure sera favorable. J Clin Psychopharmacol 30 : 463-5 2010 Severe bowel ischemia due to clozapine with complete resolution after withdrawal. Martinez Diaz-Cajero C et coll
DEFERASIROX (Exjade®) Syndrôme de Fanconi Néphrologie Deux observations chez de jeunes patients (11 et 18 ans), administration après transfusions répétées. Hypocalcémie, hypophosphorémie, hypokaliémie, hypouricémie, glycosurie, amino-acidurie. Notion dans les 2 cas d'une réapparition du syndrome après reprise du traitement. Am J Haematol 85 : 132-4 2010 Deferasirox treatment may be associated with reversible renal Fanconi syndrome. Even et coll.
DULOXETINE (Cymbalta®) Hypersexualité Premier cas rapporté chez un homme de 36 ans par ailleurs traité par amlodipine pour une HTA. Mise en route de ce traitement pour un syndrome dépressif. Après 2 semaines de traitement, manifestation d'hypersexualité (avec masturbations répétées y compris devant des membres de sa famille). Contrôle de ses pulsions après remplacement de la duloxetine par un autre antidépresseur. Prog Neuropsychopharmacol 34 : 414-5 2010 Duloxetine-related hypersexuality. Lai CH et coll

ETANERCEPT (Enbrel®) Uvéite Ophtalmologie Six observations de patients âgés de 16 à 69 ans après un traitement pendant 8 à 24 mois pour différentes indications, arthrite juvénile idiopathique, polyarthrite rhumatoïde, psoriasis et spondylarthrite ankylosante. Evolution favorable dans tous les cas (3 patients passant à un autre anti-TNF n'étant pas un récepteur soluble). Current Eye Res 35 : 751-6 2010 Anti-TNF alpha treatment. A possible promoter in endogenous uveitis observational report in six patients Occurrence of uveitis following etanercept treatment. Kakkassery et coll.
ETHAMBUTOL (Dexambutol®, Myambutol®) Névrite optique Ophtalmologie Analyse de 16 observations. Etude des facteurs de risque : âge avancé, altération de la fonction rénale. Rôle supposé de taux excessifs d'éthambutol. Int Ophthalmol 30 : 63-72 2010 Risk factors for ethambutol optic neuropathy. Talbert Estelin KB et coll.
EVEROLIMUS (Certican®) Pneumopathie Pneumologie Estimation de son incidence dans un essai clinique dans le cancer du rein avancé (essai vers placebo) sur 416 patients, 317 patients sous everolimus (13,5 % des 274 patients ayant reçu ce traitement) contre 0 sous placebo (3,3 % = grade 1, 6,6 % = grade 2, 3,6 % = grade 3). Am J Resp Crit Care Med 182 : 396-403 2010 Non-infections pneumonitis after everolimus therapy for advand renal cell carcinoma. White DA et coll.
FLUCONAZOLE (Triflucan®) Erythème pigmenté fixe Dermatologie Observation chez une femme de 64 ans traitée per os pour une candidose vaginale. Apparition sous traitement de 8 zones bien délimitées d'érythème au niveau des bras, des paumes des mains et des jambes qui étaient apparues à 6 reprises au cours des 6 derniers mois. Prurit, sensations de brûlures avant l'apparition des plaques érythémateuses. Persistance entre les poussées d'une pigmentation résiduelle pendant plusieurs semaines. Ce n'est que secondairement qu'il a été reconnu que les différentes poussées étaient dues au fluconazole car la patiente en prenait régulièrement depuis plusieurs années. Après arrêt définitif de l'antifongique, plus aucune poussée. J Drugs Dermatol 9 : 1025-8 2010 Cutaneous fixed drug eruption to fluconazole. Walling et coll
FONDAPARINUX (Aritra®) Thrombopénie Hématologie Chez un patient ayant présenté antérieurement une TIH avec l'enoxaparine ainsi qu'avec l'héparine non fractionnée. Remontée des plaquettes sous lépirudine. Baisse à nouveau des plaquettes après 2 doses de fondaparinux. Observation contestée quand le fondaparinux était administré dans les cas où une TIH était observée sous HBPM. Clin Adv Hematol Oncol 8 : 63-5 2010 Heparin-induced thrombo cytopenia associated with fondaparinux. Rattuapali et coll.
IMATINIB (Glivec®) Allongement de l'espace QT Cardiovasculaire Observation chez une femme de 46 ans traitée pour une LAL. Arrêt au bout de 6 mois pour un allongement de l'intervalle QTc. Allongement persistant sous dasamib et s'aggravant ensuite sous nilonitib. Allongement du QT non encore rapporté sous imatinib. Leuk Res 34 : e246-7 2010 Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia (ALL) patient with brast infiltration. Papayannidis et coll.
IMATINIB (Glivec®) Insuffisance cardiaque Cardiologie Dans le cadre du traitement d'une hyperéosinophilie idiopathique. Apparition d'une dyspnée et d'oedèmes périphériques. A l'échocardiogramme, hypokinésie et épaississement de la paroi VG. Thrombose cavitaire du VG. Ann Hematol 89 : 745-6 2010 Imatinib and cardial failure in idiopathic hypereosinophilic syndrome. Pieri et coll
ITRACONAZOLE (Sporanox®) Interaction Concernant le tacrolimus (chez une jeune femme de 21 ans) dans le cadre d'une prévention d'une réaction du greffon contre l'hôte après greffe de moelle pour une maladie de Hodgkin. Augmentation des concentrations de tacrolimus après mise en route de traitement par itraconazole. Nécessité de réduire de façon itérative les doses de tacrolimus pour que celui-ci reste dans la zone thérapeutique. Conséquence de l'inibition enzymatique par l'antifongique azolé qui peut-être d'autant plus marquée que la patiente était porteuse d'un variant allélique CYP3A5*3/*3 (variant pharmacogénétique métaboliseur lent pour le tacrolimus). Am J Hematol 85 : 634-5 2010 Effect of oral itraconazole on the pharmacokinetics of tacrolimus in a hematopoietic stem cell transplant recipient with CYP3A5*3/*3. Nara et coll
LAMOTRIGINE (Lamictal®) Troubles du comportement Psychiatrie Série de 9 cas chez des enfants (1-11 ans). De quelques jours à un mois et demi de traitement. Agitation, agression, auto-agression, perte d'attention, irritabilité, hyperactivité... avec amélioration nette des troubles du comportement après réduction posologique. J Child Neurol 25 : 182-7 2010 Reversible lamotrigine-induced neurobehavioural disturbances in children with epilepsy. Cardenas et coll

LAMOTRIGINE (Lamictal®) Pancréatite Hépatogastro-entérologie Chez un patient de 75 ans après 40 jours de traitement. En association avec un DRESS syndrome (avec dans le cas présent exanthème maculopapuleux, fièvre, polyadénopathies et hyperéosinophilie). Douleur abdominale et élévation de la lipasémie. La survenue d'une pancréatite aiguë dans le cadre d'un DRESS syndrome est tout à fait exceptionnelle. Elle l'est habituellement seulement rapportée secondairement dans le cas d'une défaillance multiviscérale. Ann Pharmacother 44 : 1998-2000 2010 First report of lamotrigine-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome with pancreatitis. Roquin et coll.
LANSOPRAZOLE (®) Colite collagène Hépatogastro-entérologie Nouvelle observation chez un patient de 77 ans traité depuis 6 ans pour un reflux gastro-œsophagien. Hospitalisé pour diarrhée aqueuse depuis quelques semaines avec perte de 4 kg (coloscopie normale hormis un piqueté hémorragique du colon descendant et sigmoïde). A la biopsie, degré majeur d'inflammation. Disparition en quelques jours après l'arrêt de la diarrhée. Clin J Gastroenterol 3 : 18-21 2010 Collagenous colitis appeared 6-year administration of lansoprazole. Sawada et coll.
LENALIDOMIDE (Revlimid®) Pneumopathie interstitielle Pneumologie Chez un patient âgé (73 ans) traité pour myélome. Une semaine après le début du 2ème cycle, dyspnée d'aggravation progressive avec toux sèche. Râles crépitants aux bases. Désaturation en O2. Infiltrats à la radio et aspect caractéristique en verre dépoli à la radio. Diagnostic confirmé par biopsie. Amélioration progressive avec l'arrêt et disparition des images scanographiques. Pharmatherapy 30 : 325 2010 Lenalidomide-induced interstitial lung disease. Chen et coll.
LINEZOLIDE (Zyvoxid®) Coloration de la langue ORL Coloration noirâtre de la langue constatée après une dizaine de jours (relais d'une antibiothérapie i.v pour une spondylodiscite). Retour à une couleur normale de la langue 7 jours après arrêt de l'antibiotique. Am J Ther 17 : e115-7 2010 Black tongue associated with linezolid. Jover-Diaz F et coll.
MIANSERINE (Athymil®) Délire Neurologie-Psy Quatre observations de délires apparus et survenus très rapidement (dans deux cas quelques heures après la première prise). Chez des patients atteints de démence (3 fois de type Alzheimer). Avec agitation et désorientation. Dans les 4 cas évolution rapidement favorable à l'arrêt. Dans le cas où le traitement a été repris, réapparition des mêmes manifestations. J Clin Psychopharmacol 30 : 467-8 2010 Delirium associated with mianserin in demented patients. Berilgen MS
MISOPROSTOL (Artotec®, Cytotec®) Spasme coronaire Cardiovasculaire Dans le cadre d'une interruption médicale de grossesse (avant mifépristone). Quelques minutes après l'expulsion, oppression thoracique, vomissements, hypotension. Signes d'ischémie à l'ECG. Bilan coronarien réalisé à distance négatif. Fetal Diag Ther 27 : 174-7 2010 Acute coronary vasospasm associated with misoprostol for termination of pregnancy. Illa M et coll.
MITOXANTRONE (Elselp®) Cardiotoxicité Cardiovasculaire Etude rétrospective menée dans le cadre du traitement de la sclérose en plaques (évaluation de l'ensemble des patients traités en Colombie Britannique entre 1999 et 2007). Dose maximale cumulative de 120 mg/m2 chez les patients à fonction cardiaque contrôlée normale avant le début du traitement, 14 % ont altéré leur fonction contractile ventriculaire gauche. Pas d'évidence de relation dose-effet. Parmi les autres effets indésirables neutropénie (18 %), anémie (15 %), augmentation des transaminases (16 %). Neurology 74 1822-6 2010 Cardiotoxicity and other adverse events associated with mitoxantrone treatment for MS. Kingwell H et coll.
OMEPRAZOLE (Mopral®) Néphrite interstitielle aiguë Néphrologie Deux cas (femmes de 70 et 60 ans) avec des traitements prolongés. Mise en évidence d'une altération de la fonction rénale avec protéinurie de faible débit. Dans les deux cas, confirmation par biopsie rénale. Amélioration fonctionnelle après arrêt du traitement (et corticoïdes). Br Med J 341 : 668-70 2010 Proton pump inhibition and acute interstitial nephritis. Ray et coll.
OXALIPLATINE (Eloxatine®) Pneumopathie oblitérante cryptogénique Pneumologie POC (anciennement BOOP) rapportée dans le cadre d'une chimiothérapie FOLFOX 4 (5fluorouracile, leucovorine, oxaliplatine). Après 12 cures (cancer du colon) chez une patiente de 74 ans. Dyspnée, toux sèche et fébricule. Diagnostic au scanner et à la biopsie transbronchique. LBA : alvéolite à éosinophiles. Amélioration après corticothérapie sur le plan clinique et de la fonction respiratoire. Rev Mal Resp 27 : 84-7 2010 Bronchiolite oblitérante avec pneumonie organisée après chimiothérapie de type FOLFOX 4. Dahlquist et coll

PIOGLITAZONE (Actos®) Pancytopenie Hématologie Premier cas publié. Après 7 jours de traitement, sensation de fatigue. Mise en évidence sur le bilan réalisé, une leucopénie à 2200/mm³, une thrombopénie à 45 000 plaquettes/mm³ avec une Hb à 11,5 g/dl (ces valeurs étaient normales une semaine plus tôt). Normalisation 6 jours après l'arrêt. Exp Clin Endocrinol Diab 118 : 96-7 2010 Pioglitazone induced reversible pancytopenia. Karakurt et coll.
PRISTINAMYCINE (Pyostacine®) Interaction Avec l'everolimus chez un transplanté rénal avec multiplication par 3 à 4 des concentrations de cet immunosuppresseur. Retour après l'arrêt de la pristinamycine à des doses proches des doses antérieures de pristinamycine. NDT Plus 3 : 195 2010 Interaction between pristinamycin and everolimus. Goldstein et coll
RIFAMPICINE (Rifadine®, Rimactan®) Thrombopénie Hématologie Description de deux cas (traitements de tuberculose). Délais 9 et 3 jours. Dans un cas, mise en évidence de taux élevés d'IgE et d'anticorps anti-rifampicine. Rev Fr Allergol 50 : 410-2 2010 Thrombopénie induite par la rifampicine de découverte fortuite et sans sensibilisation préalable. Chaouch N et coll
SIROLIMUS (Rapamune®) Hémorragie alvéolaire Pneumologie Trois cas d'évolution fatale dans le cadre d'une réaction greffe contre l'hôte après greffe de moelle. Dyspnée et troubles respiratoires survenus très rapidement après le début du traitement. Diagnostic confirmé par biopsie 1 fois et à l'autopsie les deux autres fois. Bone MarrTransp 45 : 1363-4 2010 Fatal diffuse alveolar hemorrhage with sirolimus after allogenic hematopoietic cell transplantation. Patel et coll
TACROLIMUS (Prograf®...) Interaction Avec l'amiodarone, patient de 65 ans traité au long cours par amiodarone pour une fibrillation auriculaire. Mise sous tacrolimus (post-transplantation rénale). Dès le 1er jour post-opératoire, allongement de l'espace QT (QTc à 535 msec). Non modifié par magnésium IV. Arrêt de l'amiodarone permettant la normalisation progressive de la repolarisation ventriculaire. Transplantation 89 : 1166-7 2010 Drug interaction between tacrolimus and amiodarone with QT prolongation. Burger et coll.
TACROLIMUS (Prograf®...) Interaction Avec l'amiodarone, patient de 71 ans ayant reçu de l'amiodarone en prétransplantation cardiaque (épisode de TV, de TSV et de FA), iv puis per os. 7 jours après la transplantation, FA paroxystique amenant à réadministrer un bolus d'amiodarone iv. Retour à un rythme mais QT allongé (544 msec) puis survenue d'épisodes de torsades de pointes. Evolution ultérieure favorable (avec défibrillateur implanté). Rôle avancé de l'interaction avec le tacrolimus. Cardiosc J Af 21 : 109-12 2010 Amiodarone induced QT prolongation associated with recurrent ventricular fibrillation. Schwaz et coll.
ZOLPIDEM (Stilnox®) Pharmacodépendance Chez une femme de 49 ans atteinte de SEP chez qui cet hypnotique avait été initialement prescrit pour une insomnie occasionnelle et chez qui une dépendance sévère s'est installée comme cela a été constaté devant la survenue de plusieurs crises convulsives de type grand mal lors d'un vol transatlantique à l'occasion d'un arrêt de la prise. Celle-ci était montée progressivement (par le biais d'achats "illégaux" et falsifications d'ordonnances) à 700-800 mg/j (= 70-80 cp) au bout de 8 ans. Les autres symptômes pouvant être associés à un arrêt brutal en cas de dépendance sont : tremblements, agitation, palpitations, hypersudation. World J Biol Psy 26 516-8 2010 Severe dependency on zolpidem in a patient with multiple sclerosis suffering from parasomnias. Dumm et coll.
ZOLPIDEM (Stilnox®) Risques au cours de la grossesse Grossesse Le pronostic des grossesses exposées à la prise de zolpidem par la mère est moins bon qu'en l'absence de prise comme le montre une étude menée à Taïwan (2497 mères ayant pris du zolpidem pendant leur grossesse contre 12 485 sans prise) : + 49 % de prématurités, + 39 % de faible poids de naissance mais pas de majoration du risque malformatif. Pas de différence pour les prises lors du 1er trimestre ou lors des 2ème et 3ème. Clin Pharmacol Ther 88 369-74 2010 Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women receiving zolpidem during pregnancy. Wang et coll

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	2
A) Rappel sur les risques hépatiques liés à l'administration de nimésulide (Nexen®)	2
B) Vivaglobulin®, une immunoglobuline destinée à l'administration sous-cutanée	2
C) Des risques d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) sous dasatinib (Sprycel®)	2
D) Le prasugrel (Efient®) peut être responsable de cas d'hypersensibilité	2
E) Activation par l'Afssaps d'une procédure de suspension d'AMM pour la trimétazidine (Vastarel®)	3
F) Mise en garde sur un risque (à confirmer) de cancer de vessie sous pioglitazone (Actos®, Competact®)	3
G) Collyres à base de phényléphrine (Néosynéphrine®) chez l'enfant de moins de 12 ans, communication sur le risque d'effets indésirables systémiques graves	4
H) Le tocilizumab (RoActemra®) peut être à l'origine de réactions anaphylactiques	4
I) Alerte sur une augmentation de la mortalité sous tigécycline (Tygacil®) dans des études cliniques	5
J) Restreindre l'utilisation de la stavudine (Zérit®) en raison d'effets indésirables potentiellement sévères	5
K) Risque accru d'effets indésirables thrombo-emboliques artériels et veineux avec Revlimid (légalidomine) et avec le thalidomide Celgène® (thalidomide)	5
L) Risque potentiel de seconds cancers primitifs sous Revlimid® (légalidomide)	6
M) Attention au risque de surdosage lors de perfusion de paracétamol (Macopharma) chez le nouveau-né et le nourrisson	6
N) Les spécialités Lidocaïne Aguettant Adrénaline® et Xylocaïne Adrénaline® ont la même concentration en lidocaïne mais pas en adrénaline	6
2- PHOLCODINE ET RISQUE DE SENSIBILISATION AUX AGENTS CURARISANTS. LES ANTITUSSIFS A BASE DE PHOLCODINE MAINTENANT SOUMIS A PRESCRIPTION MEDICALE	6
3- INSUFFISANCES RÉNALES ET ORLISTAT (Xénical®, Alli®)	7
4- RAPPEL SUR LES MODALITÉS D'UTILISATION EN VILLE DES AMINOSIDES	8
5- L'EFFET DU DISTILBÈNE EST TRANSGÉNÉRATIONNEL JUSQU'AU MOINS AUX PETITS ENFANTS (HYPOSPADIAS)	8
6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	9

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

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

Impression : CHU-AMIENS



Comité de rédaction :

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

PHARMACOVIGILANCE

CHU Sud 80054 AMIENS Cedex 1

Tél : 03 22 45 54 10 / 03 22 45 57 88

Fax : 03 22 45 56 60

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

Rédacteur en chef : Pr M. Andréjak

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

ISSN :

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

A) Rappel sur les risques hépatiques liés à l'administration de nimésulide (Nexen®)

Depuis la décision européenne de maintenir sur le marché les médicaments à base de nimésulide avec cependant des recommandations pour réduire le risque d'atteintes hépatiques sévères qui avait alors été documenté dont des cas d'évolution fatale, trois **cas graves d'atteintes hépatiques** ont été signalés en France chez des patients traités au-delà des 15 jours recommandés (1 mois à 1 an). Dans l'attente d'une réévaluation (en cours et dont les résultats sont attendus en mai 2011) au niveau européen du rapport bénéfice-risque de cet AINS, il est rappelé :

- outre la notion de l'utilisation de la dose minimale **efficace sans dépasser 15 jours**,
- de l'utilisation dans les indications actuelles (douleurs aiguës, traitement symptomatique de l'arthrose douloureuse et des dysménorrhées) **seulement en 2^{ème} intention** et après **évaluation individualisée des facteurs de risque hépatique**,
- **sans association à d'autres médicaments hépato-toxiques** et/ou chez des patients éthyliques toxicomanes, fébriles et/ou avec **manifestations grippales**
- avec arrêt en cas de fièvre et de manifestations grippales.

B) Vivaglobulin®, une immunoglobuline destinée à l'administration sous-cutanée

Rappel à propos de cas d'évènements thrombo-emboliques lors de l'administration SC mais aussi IV de Vivaglobulin® : **précautions nécessaires en cas de facteurs de risque thrombo-embolique** avec si possible recherche d'une alternative thérapeutique et **non utilisation de la voie IV**. Par ailleurs, recommander aux patients de consulter en cas d'essoufflement, douleur et/ou œdème d'un membre, déficit neurologique, douleurs thoraciques... Pour mémoire, immunoglobuline indiquée dans le traitement des déficits immunitaires primitifs et dans le myélome, la LLC avec hypoglobulinémie sévère et infections récurrentes.

C) Des risques d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) sous dasatinib (Sprycel®)

A la demande de la France, un examen des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) rapportés (13 cas notifiés au système national de pharmacovigilance à la date du 15/03/2011 dans des délais de 8 mois à 5 ans, avec des cas graves, partiellement réversibles à l'arrêt du traitement) sous Sprycel® est en cours au plan européen. L'EMA (Agence Européenne du Médicament) rendra ses conclusions en juin 2011. Dans l'attente des conclusions de cet examen, qui pourra s'accompagner de la mise à jour du RCP de Sprycel®, l'Afssaps souhaite rappeler aux prescripteurs ainsi qu'aux pneumologues et aux hématologues la nécessité de surveiller et de déclarer la survenue de ces cas d'HTAP.

Lettre de l'Afssaps aux professionnels de santé (avril 2011)

D) Le prasugrel (Efient®) peut être responsable de cas d'hypersensibilité

De tels cas incluant des cas d'angio-œdème ont été rapportés à ce nouvel anti-agrégant plaquettaire de structure chimique proche (thiénopyridine) de celle du clopidogrel (Plavix®). Certains de ces cas concernent des patients avec des antécédents de réactions d'hypersensibilité au clopidogrel.

Dans un courrier du laboratoire diffusé en accord avec l'Afssaps, il est précisé que le délai de survenue des cas rapportés est variable, « allant d'une survenue immédiate ou en quelques heures, à une survenue à 5 à 10 jours » (événement classé « peu fréquent » soit entre 1/1.000 et 1/100 d'après la modification apportée au RCP).

Il est demandé aux praticiens d'informer les patients lors de la prescription du risque potentiel de réaction d'hypersensibilité et il est recommandé aux patients de prévenir immédiatement leur médecin s'ils ont des symptômes évoquant une réaction d'hypersensibilité.

Il est également recommandé aux médecins d'être « particulièrement attentifs » aux patients ayant des antécédents connus de réactions d'hypersensibilité aux thiénopyridines.

E) Activation par l'Afssaps d'une procédure de suspension d'AMM pour la trimétazidine (Vastarel®)

L'Afssaps vient de lancer une procédure de suspension de l'utilisation de la trimétazidine, c'est-à-dire du Vastarel® et de ses génériques. Cette décision fait suite au réexamen de son rapport bénéfice/risque dans ses différentes indications par la Commission d'AMM du 7 avril dernier : le traitement d'appoint des baisses d'acuité et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire, le traitement symptomatique d'appoint des vertiges et des acouphènes, et le traitement prophylactique des crises d'angine de poitrine. La Commission d'AMM a conclu que non seulement **il n'existe pas actuellement de bénéfice avéré de la trimétazidine dans ces trois indications**, mais qu'en outre, des données récentes font ressortir des **effets indésirables neurologiques à type, notamment, de chutes et de troubles extrapyramidaux** (dont 21 notifications enregistrées au CRPV d'Amiens).

La procédure de suspension lancée par l'Afssaps sur la recommandation de la commission d'AMM et après les conclusions de la Commission Nationale de Pharmacovigilance, doit maintenant comporter une étape d'audition du laboratoire Servier dans le cadre d'une procédure contradictoire, puis une saisine de l'Agence Européenne du Médicament par l'Afssaps pour un arbitrage dans l'ensemble des pays européens où cette molécule est commercialisée.

Pour mémoire, la trimétazidine comporte un noyau pipérazine comme certains neuroleptiques ainsi que deux anticalciques utilisés comme antivertigineux : flunarizine (Sibelium®) et cinnarizine (Sureptil® qui n'est plus commercialisé) pour lesquels ce risque a été clairement identifié.

F) Mise en garde sur un risque (à confirmer) de cancer de vessie sous pioglitazone (Actos®, Competact®)

La pioglitazone (Actos® et Competact® pour son association à la metformine) est une glitazone (thiazolidinedione) indiquée dans le diabète, la seule depuis le retrait il y a quelques mois de la rosiglitazone. Un certain nombre de données suggèrent la relation possible entre la prise de ce médicament et la survenue de cancers de la vessie. Avec notamment :

- une alerte de la FDA en septembre 2010,
- une reconsidération des données de sécurité préclinique avec la possibilité dans des études de toxicologie menées chez le rat mâle à des doses 5 fois supérieures aux doses thérapeutiques de tels processus de cancérogénèse au niveau vésical (attribués initialement à l'irritation de la muqueuse par des microcristaux et non retrouvées dans d'autres espèces animales souris et chien)
- de très rares cas notifiés en pharmacovigilance
- à côté d'un effet agoniste PPAR γ (récepteurs activateurs de la prolifération des peroxyosomes gamma) à l'origine d'une augmentation de la sensibilité tissulaire à l'insuline (et d'un effet antiprolifératif potentiel), existe également, à la différence de la rosiglitazone, un certain effet PPAR α (à rapprocher des glitazars ? agonistes mixtes α et γ dont un effet favorisant la prolifération cellulaire a été rapporté justifiant l'arrêt de leur évaluation chez l'homme).

Une vaste étude épidémiologique est en cours (analyse rétrospective de données de la CNAM portant chez les diabétiques traités par ce médicament entre 2006 et 2009). A noter la publication très récente (on-line le 22 avril) de Piccini et coll (2) : étude épidémiologique cas-non cas à partir des données du système de pharmacovigilance de la FDA qui retrouve un risque multiplié par 4 après 24 mois de traitement par comparaison à des patients diabétiques ne recevant pas de pioglitazone ce qui semble confirmer les signaux actuels alors que deux études de suivis de cohorte utilisant les données prospectives du registre américain Kaiser Permanente Northern Californian Diabetes Registry ne peuvent conclure après ajustement sur de nombreuses variables (3, 4) même si dans le sous-groupe des patients traités plus de 24 mois ou avec les plus fortes doses cumulatives de pioglitazone, l'incidence des cancers de vessie apparaît majorée.

Dans l'attente de cette prochaine réévaluation, l'Afssaps, dans une lettre au prescripteur, recommande de **prendre en compte, avant toute prescription de pioglitazone chez un patient**

diabétique les facteurs de risque additionnels potentiels de cancer de vessie tels que l'exposition au tabac, l'âge, le sexe masculin, les infections urinaires chroniques, ainsi que certaines expositions professionnelles à des produits chimiques ;

Le choix du médicament antidiabétique le plus adapté doit tenir compte de l'état clinique du patient et de l'évolution de son diabète. Il convient dans tous les cas de s'assurer que les mesures hygiéno-diététiques et médicamenteuses permettent un contrôle glycémique satisfaisant par la mesure de l'hémoglobine glyquée. Un avis spécialisé devra être requis en cas de difficulté à équilibrer la glycémie.

Les résultats de l'étude de la CNAM devraient être connus entre mai et juillet. Parallèlement une réévaluation du rapport bénéfice-risque est menée par l'EMA (Agence Européenne du médicament).

(1) Lettre aux professionnels de santé sur le site de l'Afssaps.

(2) Piccini C et coll. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. Diab Care. 2011 Apr 22.

(3) Ferrara et coll. Cohort study of pioglitazone and cancer incidence in patients with diabetes. Diab Care. 2011 Apr ; 34 (4) : 923-9.

(4) Lewis et coll. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone : interim report of a longitudinal cohort study. 2011 Apr ; 34 (4) : 916-22.

G) Collyres à base de phényléphrine (Néosynéphrine®) chez l'enfant de moins de 12 ans, communication sur le risque d'effets indésirables systémiques graves

Il existe plusieurs spécialités (collyres à 5 % (flacon) et 10 % (flacon et récipient unidose)) utilisées pour l'obtention de mydriase à visée diagnostique, thérapeutique ou pré-opératoire.

Des cas d'effets indésirables cardiovasculaires graves ont été rapportés chez le nourrisson et l'enfant (troubles du rythme, hypertension sévère, œdème pulmonaire).

Dans l'attente des recommandations sur l'utilisation des collyres mydriatiques en pédiatrie actuellement en cours d'élaboration par l'Afssaps, l'attention est attirée sur les points suivants :

- les spécialités à base de phényléphrine 10 % sous forme de collyre ne doivent pas être utilisées chez l'enfant de moins de 12 ans,
- la phényléphrine dosée à 5 % ne doit pas être administrée au nouveau-né.

De plus, quel que soit le dosage, afin de diminuer la résorption systémique, il est recommandé d'appliquer les mesures suivantes :

- appuyer sur l'angle interne de l'œil lors de l'application du collyre,
- fermer la paupière,
- essuyer proprement l'excédent notamment sur la joue.

Communication en accord avec l'Afssaps transmise par les laboratoires Europhtha le 28/04/11.

H) Le tocilizumab (RoActemra®) peut être à l'origine de réactions anaphylactiques

Le tocilizumab est un anti-interleukine 6 indiqué en association avec le méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde chez des patients qui n'ont pas présenté d'efficacité des traitements de fond de la PR ou des anti TNFα.

A la suite d'un cas de **choc anaphylactique d'évolution fatale**, cet effet indésirable sera ajouté au RCP.

Lors des essais cliniques, les réactions d'hypersensibilité et les réactions sévères à la perfusion nécessitant un arrêt du traitement étaient survenus chez 0,3 % des patients.

En accord avec l'Agence européenne du médicament (EMA), le RCP modifié va recommander que, lors d'une perfusion par RoActemra®, les traitements requis en cas de réaction anaphylactique soient disponibles et prêts à être rapidement utilisés.

En cas de réaction anaphylactique, de réaction d'hypersensibilité ou de réaction sévère à la perfusion, le traitement devra être immédiatement interrompu.

I) Alerte sur une augmentation de la mortalité sous tigécycline (Tygacil®) dans des études cliniques

Une lettre a été destinée aux infectiologues, réanimateurs, internistes, chirurgiens, bactériologistes et pharmaciens hospitaliers sur une augmentation de mortalité par rapport aux traitements comparés qui a été observée au cours des études cliniques avec l'antibiotique tigécycline (Tygacil®) injectable à dispensation hospitalière.

Cette lettre demande de **n'utiliser la tigécycline «chez l'adulte qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée»**, dans des **indications validées par l'AMM**, traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous (à l'exclusion des infections cutanées du pied chez les patients diabétiques) et des infections intra-abdominales compliquées.

Le taux de mortalité plus élevé a été observé au cours d'études cliniques menées dans des indications validées par l'AMM et dans des indications non validées (pneumonies nosocomiales, infections dues à des bactéries résistantes, infections cutanées du pied chez les diabétiques).

Dans l'ensemble des études de phases III et IV post-AMM menées dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous ainsi que dans les infections intra-abdominales compliquées, le taux de décès a été de 2,3 % chez les patients traités par la tigécycline et de 1,5 % chez ceux ayant reçu les comparateurs.

« Les causes de ces résultats n'ont pas été identifiées mais une efficacité moindre que celle des comparateurs ne peut être exclue », en particulier en cas de surinfections sous forme de pneumopathies nosocomiales, situation dans laquelle autre antibiothérapie reconnue efficace dans le traitement de cette nouvelle infection doit être envisagée.

J) Restreindre l'utilisation de la stavudine (Zérit®) en raison d'effets indésirables potentiellement sévères

Une information de l'Afssaps et de l'EMA relayée par les laboratoires BMS indique que la stavudine doit voir ses indications limitées aux **traitements d'infections VIH pour lesquelles il n'y aurait pas d'alternatives thérapeutiques** et pour la **durée la plus courte possible**. Cette mise en garde fait suite à des cas graves d'**acidose lactique** (avec mortalité de 30 à 50 % et une incidence de 1 %), une fréquence particulière des phénomènes de **lipo-atrophie** et de **neuropathies périphériques**.

K) Risque accru d'effets indésirables thrombo-emboliques artériels et veineux avec Revlimid (lénalidomide) et avec le thalidomide Celgène® (thalidomide)

Selon un message diffusé le 13 décembre 2010, les patients atteints de myélome multiple et traités par le lénalidomide en association avec la dexaméthasone sont exposés à un risque accru d'**événements thrombo-emboliques veineux et artériels** (essentiellement **thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral**), d'où :

- une surveillance étroite des patients s'impose en ce qui concerne ces risques,
- des mesures à prendre vis-à-vis de facteurs modifiables de risque d'événements thrombo-emboliques (tabagisme, hypertension et hyperlipidémie),
- une limitation à l'usage des érythropoïétines ou d'autres médicaments pouvant accroître le risque thrombo-embolique.

La prescription d'anti-thrombotiques en prophylaxie est recommandée, en particulier chez les patients présentant d'autres facteurs de risque de thrombose.

La même mise en garde vient d'être diffusée par le **thalidomide Celgène®** indique dans le myélome multiple avec un risque plus particulièrement rapporté d'infarctus du myocarde et d'AVC (à côté du risque déjà bien identifié d'événement thrombo-embolique veineux).

L) Risque potentiel de seconds cancers primitifs sous Revlimid® (lénalidomide)

Cette information fait l'objet d'une communication aux professionnels de santé et fait suite à l'analyse de données provenant des essais cliniques dans le myélome multiple. Ce point fait l'objet d'une réévaluation du rapport bénéfice risque au niveau européen. A l'heure actuelle il n'est pas recommandé de différer, modifier ou limiter l'utilisation du Revlimid® dans le cadre de ses indications reconnues dans le myélome.

En pratique,

- tenir compte de ces données et dans tous les cas évaluer individuellement le rapport bénéfice risque
- signaler tous seconds cancers primitifs (y compris dans les indications non autorisés dans le cadre de l'AMM).

M) Attention au risque de surdosage lors de perfusion de paracétamol (Macopharma) chez le nouveau-né et le nourrisson

Cette information du risque de surdosage accidentel fait suite à la publication de 22 cas, au niveau mondial chez les enfants âgés de 1 jour à 1 an, résultant de l'administration d'une dose 10 fois plus importante que la dose prescrite. Le facteur en cause identifié est la confusion entre milligrammes (mg) et millilitres (ml) (10mg = 1 ml).

N) Les spécialités Lidocaïne Aguetant Adrénaline® et Xylocaïne Adrénaline® ont la même concentration en lidocaïne mais pas en adrénaline

Il ne s'agit pas de médicaments génériques c'est-à-dire substituables. Bien vérifier les compositions.

2- PHOLCODINE ET RISQUE DE SENSIBILISATION AUX AGENTS CURARISANTS. LES ANTITUSSIFS A BASE DE PHOLCODINE MAINTENANT SOUMIS A PRESCRIPTION MÉDICALE

La pholcodine est utilisée dans le traitement de courte durée des toux sèches et des toux d'irritation (toux non productive gênante), depuis la fin des années 1960. Les médicaments à base de pholcodine pouvaient jusqu'à maintenant être obtenus sans ordonnance dans les pharmacies. La pholcodine est un dérivé morphinique à action antitussive centrale comportant comme les curares dans sa structure des groupements ammonium quaternaire indiqué dans le traitement des toux sèches et des toux d'irritation (toux non productive gênante). En France, 51 spécialités à base de PHO ont une AMM, dont 23 sont commercialisées à ce jour (cf Annexe).

Ces médicaments font actuellement l'objet d'une réévaluation de leur rapport bénéfice/risque. Cette réévaluation menée au niveau européen a été demandée par la France en janvier 2011. Elle fait suite à la publication d'une étude scandinave qui suggère un lien entre la prise de pholcodine et la survenue de réactions allergiques aux curares, rare mais grave lors d'anesthésies. Il s'agit après des études suédoises faisant la relation entre le faible risque de choc anaphylactiques aux curares et celui de la très faible consommation de pholcodine, d'une étude menée cette fois en Norvège où après avoir montré une relation entre chocs anaphylactiques aux curares et IgE spécifiques à la pholcodine, de la mise en évidence du fait que l'arrêt de la commercialisation de tous les produits à base de pholcodine avait permis de réduire très significativement les cas d'anaphylaxie aux curares.

Les cas de chocs anaphylactiques dus aux curares apparaissent plus souvent signalés en France. L'augmentation de chocs anaphylactiques à un curare pourrait être parallèle à une majoration de consommation de médicaments à base de pholcodine (sensibilisation croisée). Une sensibilisation

par le biais de la pholcodine c'est-à-dire à une substance chimiquement proche, pourrait expliquer la survenue de réactions anaphylactiques à un curare auquel des patients n'ont jamais été exposés.

Dans l'attente des conclusions européennes, prévues pour juillet 2011, la commission a recommandé lors de sa séance du 3 mars 2011 d'examiner l'opportunité de modifier les conditions de délivrance des médicaments contenant de la pholcodine utilisés par voie orale. Lors de la séance du 24 mars 2011, la Commission a recommandé leur passage en prescription médicale obligatoire.

Cette décision est applicable à partir du 29 avril (arrêté au JO du 22/04). Les médicaments à base de pholcodine appartiennent maintenant à la liste I.

Florvaag E et coll. Prevalence of IgE antibodies to morphine. Relation to the high and low incidences of NMBA anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively. Acta Anesthesiol Scand 2005 ; 49 : 437-44.

Florvaag E et coll. Pholcodine stimulates a dramatic increase of IgE in IgE-sensitized individuals. A pilot study. Allergy 2006 ; 61 : 49-55.

Johansson SGO et coll. National pholcodine consumption and prevalence of IgE sensitization : a multicentre study. Allergy 2010 ; 65 : 498-502.

Florvaag et coll. IgE-sensitization to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market. Allergy 2011 ; DOI : 10.1111/j.1398-9995.2010.02518.x

Liste des noms commerciaux retrouvés dans les spécialités à base de pholcodine actuellement disponibles en France :

Biocalyptol	Hexapneumine	Respilène
Broncalène	Humex toux sèche	Rhinathiol
Clarix	Pharmakod toux sèche	Trophirès
Codotussyl	Pholcodyl	Valda toux sèche
Dimétane	Polery	
Flucalyptol	Pulmosodyl	

Vérifier pour tout antitussif, la présence ou non de pholcodine.

3- INSUFFISANCES RÉNALES ET ORLISTAT (Xénical®, Alli®)

L'orlistat est capable, par son effet inhibiteur des lipases pancréatiques, de réduire l'absorption intestinale des graisses alimentaires. Il est indiqué (en association à un régime modérément hypocalorique et pauvre en graisses) comme traitement de l'obésité et du surpoids (IMC 28 à 30 kg/m²) lorsque ce dernier est associé à des facteurs de risque cardiovasculaire (Xénical® sur prescription médicale : gélules à 120 mg). Il est également disponible en auto-médication à demi-dose pour le surpoids (Alli® gélule à 60 mg).

De longue date, des données de la littérature avaient suggéré que l'orlistat pouvait être associé à des hyperoxaluries pouvant aboutir à des dépôts d'oxalate dans les tubules rénaux et à une insuffisance rénale. Jusqu'à maintenant, les publications ne faisaient état que de cas cliniques isolés ou de courtes séries de cas mais sans aucune notion d'incidence. Le mécanisme serait celui décrit dans l'hyperoxalurie dite primitive où il est décrit que les graisses alimentaires non absorbées se lient au calcium présent dans le tube digestif et réduisent sa capacité à capter les oxalates qui y sont présents. Cette notion est présente à la rubrique effets indésirables des RCP du Xénical® et Alli®.

Très récemment, a été rapportée une étude épidémiologique canadienne concernant un risque d'insuffisance rénale aiguë sous orlistat. Des auteurs canadiens ont évalué une base de données d'assurés de l'Ontario, 953 patients ayant fait l'objet d'une prescription d'orlistat entre début janvier 2002 et fin mars 2008. Il y a été retrouvé significativement plus de patients ayant souffert d'une insuffisance rénale aiguë dans les 12 mois suivant la prescription initiale d'orlistat (18 patients, 2 %) que dans l'année précédente (cinq patients, 0,5 %). En revanche, aucune différence n'a été mise en évidence en termes d'hémorragies digestives (effet pris comme comparateur).

En pratique, se souvenir que **le rôle de l'orlistat et d'une hyperoxalurie induite par ce dernier doit être discuté devant toute insuffisance rénale aiguë chez un patient prenant (du fait d'une prescription ou d'une auto-médication) ce médicament.**

Weir MA et coll. Orlistat and acute kidney injury. An analysis of 953 patients. Arch Intern Med 2011 ; 171 : 703-4.

4- RAPPEL SUR LES MODALITÉS D'UTILISATION EN VILLE DES AMINOSIDES

En partenariat avec la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et du groupe de pathologie infectieuse de la Société Française de Pédiatrie, l'Afssaps rappelle les modalités d'utilisation de la gentamicine (Gentalline®), de la nétilmicine (Nétromycine®) et de la tobramycine. Ainsi :

« Bien que les indications des aminosides soient assez limitées, compte tenu de leur index thérapeutique étroit, il est important de connaître leurs modalités d'emploi pour atteindre leur efficacité optimale et limiter leur toxicité rénale et auditive. Leur utilisation doit s'inscrire dans un cadre strict de prescription : indications limitées, schémas d'administration et surveillance adaptée ».

« Les indications ne doivent pas être banalisées » et ne doivent concerner en ville que certaines infections à germes résistants aux antibiotiques usuels, principalement dans leurs localisations urinaires. Les aminosides sont généralement utilisés en association avec un autre antibiotique en début de traitement. La fréquence des résistances acquises nécessite de réaliser un antibiogramme. La totalité de la posologie journalière doit être administrée en une seule injection au moyen d'une perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes. La fragmentation de la dose quotidienne altère l'efficacité de l'aminoside sans réduire sa toxicité rénale et auditive. Les voies intramusculaires et sous-cutanées sont à éviter pour des raisons pharmacocinétiques. Par ailleurs, la voie sous-cutanée expose à un risque de nécrose au site d'injection. Le traitement doit être court : le plus souvent de deux à trois jours, et au maximum de cinq jours. Les risques de survenue de toxicité rénale et auditive augmentent de façon majeure pour les durées de traitement supérieures à cinq à sept jours. Les posologies chez l'adulte et en pédiatrie sont identiques, de 3 à 8 mg/kg/jour pour la gentamicine et la tobramycine et de 4 à 8 mg/kg/jour pour la nétilmicine. Les posologies les plus élevées ne doivent être utilisées que pour les infections les plus sévères et/ou s'il existe un risque d'infection avec une bactérie de sensibilité diminuée. La surveillance du traitement chez les patients avec une fonction rénale normale n'implique aucun dosage plasmatique si la durée de traitement est inférieure à trois jours.

5- L'EFFET DU DISTILBENE EST TRANSGÉNÉRATIONNEL JUSQU'AU MOINS AUX PETITS ENFANTS (HYPOSPADIAS)

Une étude française conduite par une équipe du CHU de Montpellier confirme l'augmentation de risque d'hypospadias chez les petits-fils de femmes ayant été traitées par le diéthylstilbestrol (Distilbène®). **Le Distilbène® a été prescrit à de nombreuses femmes pendant plusieurs décennies, jusqu'en 1977** en France, pour prévenir les fausses couches et les naissances prématurées. Il a été associé à des **malformations de l'appareil reproducteur, une infertilité et des cancers chez les filles exposées in utero**. Des études avaient suggéré qu'il y aurait également un effet sur la génération suivante avec une augmentation chez les garçons du risque d'hypospadias, malformation de l'urètre caractérisée par une division anormale de la paroi inférieure et un orifice placé de façon anormale. L'étude actuelle a posé sur la descendance des enfants de 1000 personnes qui avaient été exposées in utero au Distilbène® et 180 personnes non exposées. Parmi les 180 personnes non exposées, les 102 hommes et 78 femmes ont eu respectivement 204 et 156 garçons. Aucun ne présentait d'hypospadias. Parmi les 1000 exposés, les 448 hommes n'ont eu que huit garçons : aucun n'a présenté d'hypospadias. En revanche, les **552 femmes exposées in utero ont eu 97 garçons et huit (8,2 %) ont présenté un hypospadias**. Cette fréquence apparaît « 30 à 40 fois supérieure à la prévalence attendue » dans la population générale. Les auteurs de cette étude s'interrogent sur l'effet sur les générations futures des polluants environnementaux qui ont une structure estrogénique (les xénoestrogènes) et peuvent agir comme perturbateurs endocriniens, notamment les pesticides.

6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ADALIMUMAB (Humira®) Fibrose pulmonaire aigüe Pneumologie Cas d'un patient de 31 ans traité pour rhumatisme psoriasique. Dyspnée après la 3ème administration (40 mg/semaine) avec fièvre, suspicion de pneumopathie traitée par antibiotiques. Deux mois plus tard, reprise des inj hebdomadaires d'adalimumab. Après 2 administrations, dyspnée sévère, fièvre, toux, céphalées. Aspect de pneumopathie interstitielle à la radio. Confirmation par biopsie. Fibrose pulmonaire de progression très rapide d'évolution fatale (en 1 mois). Rheumtol 38 : 398-9 2011 Rapidly fatal fibrosis in a patient with psoriatic arthritis treated with adalimumab. Cohen et coll
ADALIMUMAB (Humira®) Lupus cutané Médecine Interne Observation chez une femme de 37 ans après la 8ème semaine de traitement avec douleurs cutanées, prurit puis apparition de plaques au niveau de la face et plus particulièrement des ailes du nez. Après aggravation initiale des lésions, évolution favorable à l'arrêt du traitement. J Drugs Dermatol 9 : 1283-7 2010 Cutaneous lupus erythematosus and anti TNF-alpha therapy a case report with review of the literature. Levine et coll
ARIPRAZOLE (Abilify®) Jeu pathologique Neurologie Trois cas chez des hommes de 19,20 et 30 ans. Après moins d'un mois de traitement, perte de contrôle des impulsions avec jeux de casino, de carte, paris sportifs avec engagement et perte de grosses sommes d'argent. Curr Drug Saf 6 : 51-3 2011 Aripiprazole-induced pathological gambling Cobeau et coll
AZITHROMYCINE (Zitromax®) Troubles neurologiques centraux Neurologie Deux cas chez des garçons de 6 et 15 ans (frères) traités pour angine. Hallucinations visuelles et auditives dans les 2 cas très rapidement après l'instauration du traitement. Dans un cas, association à une hémianopsie et une hémiparésie. Dans les 2 cas origine streptococcique de l'angine confirmée. Dès que le traitement a été arrêté (assez tardivement) résolution des symptômes. Eur J Clin Pharmacol 66 : 1273-5 2010 Neuropsychiatric manifestations associated with azithromycin in two brothers Schiff et coll.
BEVACIZUMAB (Avastin®) Pneumothorax Pneumologie Chez un patient de 45 ans traité par adénocarcinome colorectal avec métastases hépatiques et pulmonaires (FOLFOXIRI). 7 jours après la 2ème cure de bevacizumab, installation d'un pneumothorax. Evolution favorable après exsufflation et arrêt de cet anti-VEGF. Rôle supposé de la fonte sous ce médicament d'un nodule métastatique proche de la plèvre avec constitution d'une fistule broncho-pleurale. Jap J Clin Oncol 41 : 269-71 2011 Pneumothorax after bevacizumab-containing chemotherapy a case report. Yang et coll
BORTEZOMIB (Velcade®) Atteinte hépatique Hépto-gastro-entérologie Avec insuffisance hépatique dans une série de 4 cas au cours du traitement d'un myélome. Délai relativement court. Evolution favorable à l'arrêt. J Leuk lymphoma 19 : 425-6 2010 Bortezomib causes hepatic impairment in four patients with multiple myeloma. Hu et coll.
CEFEPIME (Axepim®) Lupus systémique Médecine Interne Chez un adolescent de 15 ans traité pour sepsis consécutif à une fracture de fémur. Administration de différents antibiotiques. Après 2 semaines de traitement par céfépime, arthralgies, myalgies, oedème facial puis érythème des joues, lèvres, paupières. Mise en évidence d'anticorps antinucléaires et antihistones. Evolution favorable après changement d'antibiothérapie. J Am Acad Dermatol 64 : e37 2011 Systemic lupus erythematosus induced by cefepime. Mendese et coll
CEFTAZIDIME (Fortum®) Anaphylaxie Immuno-allergologie Chez un nourrisson de 22 jours. Une minute après la 3ème injection i.v. (en ajout à une antibiothérapie antérieure) cyanose et éruptions cutanées, respiration sifflante. A l'examen : angio-oedème, plaques urticariennes, hypotension, tachycardie, dyspnée. Allergy 65 : 1486-7 2010 Anaphylaxis in a neonate caused by ceftazidime. Soyer et coll.

CEFTRIAXONE (Rocéphine®) Mouvements choréo-athétosiques Neurologie Série de 4 patients âgés en insuffisance rénale dite terminale. Disparition rapide des troubles neurologiques incluant des troubles de vigilance et des phénomènes confusionnels. Accumulation vraisemblable de la céphalosporine (rôle bien connu des bêta-lactamines dans la survenue de manifestations neurologiques) mais pas de mesure dans ces cas des concentrations circulantes. Am J Med Sci 340 : 382-4. 2010 Reversible choreoathetosis in patients with end-stage renal disease. Sato et coll.
CETUXIMAB (Erbix®) Trichomégalie des cils Dermatologie Patiente de 58 ans traitée pour cancer du rectum métastatique. Traitement par cetuximab (400 mg/m²) commencé en raison de métastases pulmonaires et hépatiques. A partir d'un mois de ce traitement allongement progressif des cils. Revue sur cet effet des inhibiteurs des récepteurs de l'EGF. Am J Clin Dermatol 12 : 63-7 2011 Cetuximab-associated elongation of the eyelashes : case report and review of eyelash trichomegaly secondary to epidermal growth factor receptor inhibitors. Cohen et coll.
CHLORPHENIRAMINE (dans Hexapneumine®) Torsades de pointes Cardiovasculaire Observation en Allemagne dans le cadre d'une spécialité associant la chlorphéniramine à la caféine, le paracétamol et la vitamine C pour le rhume. Responsabilité de cet antihistaminique H1 dans l'allongement de l'intervalle QT et d'accès répétés de torsades de pointes chez une femme de 40 ans ? Normalisation du QT dans les 48 heures. Eur J Clin Pharmacol 66 : 1173-5 2010 Torsades de pointes tachycardia induced by common cold compound medication containing chlorpheniramine. Nia et coll.
CO-AMOXICLAV (Augmentin®) Méningite aseptique Neurologie Cas d'un patient de 58 ans ayant développé dès le lendemain de l'instauration d'un traitement par Augmentin® pour une infection cutanée, photophobie, fièvre et céphalées, LCR : leucocytes et protéinorachie. Sous traitement et arrêt de l'antibiotique, évolution rapidement favorable. Notion ensuite retrouvée de 2 épisodes indentiques lors de la prise d'amoxicilline. J Clin Neurosci 18 : 443-4 2011 Amoxicillin-induced acute aseptic meningitis. Prieto-Gonzales S et coll
COLCHICINE (Colchimax®) Interaction Avec la fluvastatine (Lescol®) responsable de la rhabdomyolyse chez un patient âgé, traité depuis 4 ans par 80 mg/j de cette statine. Dans les 2 semaines de l'association (goutte aiguë), douleurs musculaires avec tension et faiblesse. Elévation des CPK, myoglobulinémie et insuffisance rénale. Evolution favorable. Possibilité de reprendre ultérieurement la fluvastatine sans problème particulier. Mon Arch Chest DIS 74 : 747-9 2010 Rhabdomyolysis induced by co-administration of fluvastatin and colchicine. Surullo et coll
COTRIMOXAZOLE (Bactrim®) Anémie hémolytique Hématologie Chez un garçon de 10 ans traité pour leucémie aiguë lymphoblastique. Notion d'une prise durant 3 jours de cotrimoxazole la semaine précédant une hospitalisation pour aggravation brutale d'une anémie avec émissions d'urines foncées attribuées initialement à une réaction transfusionnelle. Démonstration du caractère hémolytique immun de l'anémie et d'anticorps dépendant du triméthoprime. Ped Blood Cancer 55 : 1201-3 2010 Trimethoprim-induced immune hemolytic anemia in a pediatric oncology patient presenting as an acute hemolytic transfusion reaction. Gupta et coll.
ERTAPENEM (Invanz®) Interaction médicamenteuse Deux cas de baisse des concentrations d'acide valproïque avec dans un cas crise d'épilepsie. Avec des concentrations inférieures aux limites de détection. Ann Health Syst Pharm 67 : 1260-4 2010 Decrease in serum valproic acid levels during treatment with ertapenem. Liao et coll.
FER (sulfate ferreux) (Tardyferon®) Interaction Avec la lévothyroxine chez une femme de 95 ans : élévation de la TSH après introduction de sulfate ferreux. L'arrêt du fer puis la prise dissociée dans la journée des deux traitements permettaient le retour à l'euthyroïdie. Conséquence d'un effet chelateur par les oxydes de fer. Rev Med Int 31 : e4-5 2010 Hypothyroidism secondary to an interaction between levothyroxine and iron salts. Fiaux et coll
FER SULFATE FERREUX (Tardyferon®) Ulcération de l'hypopharynx ORL Nouvelle observation d'une telle complication chez un patient âgé (84 ans) révélée par une dysphagie et des épisodes de toux lors de la déglutition. Am J Surg Pathol 34 : 1720-2 2010 Iron pill-induced tumefactive mucosal injury of the hypopharynx. Cimino-Matthews et coll.

FLUOROURACILE (Efudix®) Encéphalopathie hyperammonémique Neurologie Cas chez une femme de 70 ans traité pour adénocarcinome rectal (FOLFOX). Après 4 mois (8 cycles) arrêt du fait de nausées, vomissements sévères. Reprise 4 mois plus tard de 5FU + bevacizumab. 2 jours après le début de la 2ème cure, nausées incoercibles avec diarrhée puis confusion. Hyperammonémie. Evolution favorable à l'arrêt. Anticancer Research 31 : 325-38 2011 5-FU induced hyperammonemic encephalopathy in a case of metastatic renal adenocarcinoid rechallenged with the fluoropyridine analog capecitabine. Advani et coll.
FUSIDIQUE (ACIDE) (Fucidine®) Interaction Avec l'atorvastatine (série de 4 observations) et responsable de rhabdomyolyse. Dans trois cas, évolution favorable. Dans tous les cas, les traitements par atorvastatine étaient anciens et bien tolérés jusque là. Délai de survenue de la rhabdomyolyse : 3-4 semaines. Am J Kidney Dis 56 : e11-e15 2010 Severe rhabdomyolysis as a consequence of the interaction of fusidic acid and atorvastatin. Magee et coll
FUSIDIQUE (ACIDE) (Fucidine®) Interaction Un cas avec simvastatine d'évolution fatale. Après 4 semaines de l'association, sensation de malaise et faiblesse musculaire intense. Mise en évidence de taux élevés de CPK multipliés par 10 en 3 j (28000 UI/l) puis 41480 avec développement d'une insuffisance rénale aiguë. Diab Med 26 (suppl 1) : p 237 2009 Fatal rhabdomyolysis due to drug interaction between simvastatin and sodium fusidate in a patient with diabetic foot osteomyelitis. Malley et coll
IBUPROFENE (Nurofen®, Advil®...) Méningite aseptique Neurologie Deux épisodes de syndrome méningé à LCR clair avec hyperprotéinorachie. Pas de cause infectieuse. Les 2 épisodes faisaient suite à la prise d'ibuprofène et les manifestations cliniques ont disparu rapidement à l'arrêt. Rev Med Int 31 : e1-e3 2010 Méningite aseptique récidivante due aux anti-inflammatoires chez une patiente lupique. Faurie et coll
MICONAZOLE (Daktarin®) Interaction Quatre observations de surdosage en AVK peu après administration topique de crème de Daktarin® pour des infections fongiques cutanées. Se rappeler que même sous forme locale le DAKTARIN. NE DOIT JAMAIS ETRE PRESCRIT CHEZ LES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS ORAUX. Eur J Clin Pharmacol 66 : 1171-2 2010 Interaction between topical miconazole and coumarin. Broos et al.
OXCARBAZEPINE (Trileptal®) Hyponatrémie Hématologie Cet effet indésirable est fréquent (24 % de natrémies inf à 134 mmol/l) dans une série de 73 patients (dont 8 % inf à 128) d'après une étude chinoise. Ce risque est corrélé à la dose utilisée ainsi qu'aux associations médicamenteuses. Clin Neuropharmacol 33 : 293-6 2010 Risk factors of oxcarbazepine induced hyponatremia in patients with epilepsy. Lin et coll
PERINDOPRIL (Coversyl®) Oedème de la langue ORL Oedème unilatéral de la langue non reconnu initialement comme lié à l'IEC avec des troubles de la mastication et des aliments et une modification de la voix. Diagnostic par naso-pharyngolaryngoscopie d'un oedème strictement localisé au côté gauche s'étendant jusqu'à l'épiglotte. J Laryngol Oncol 124 : 1337-9 2010 Unilateral tongue angioedema caused by angiotensin converting inhibitor. Ee et coll.
PHENYTOINE (Dihydant®) Syndrôme d'hypersensibilité DRESS syndrome rapporté chez un patient de 43 ans, qui après un peu plus d'un mois de traitement a vu apparaître fièvre, céphalées et prurit généralisé. A l'examen érythème diffus et adénopathies. Elévation des transaminases et hyperéosinophilie. Aggravation rapide de ces deux anomalies avec de plus hyperbilirubinémie. Arrêt du traitement devant la suspicion de DRESS. Observation particulière par l'existence d'AC antimitochondries. Ann Allergy Asthma Immunol 106 abstr P 229. 2010 A case of DRESS with positive antimitochondrial antibody. Yee et coll.
RITONAVIR (Norvir®) Insuffisance rénale aiguë Néphrologie Chez un homme de 45 ans traité pour infection VIH par ritonavir, lamivudine, abacavir et atazanavir. Dans les 48 heures de l'instauration du traitement, la créatinémie passe de 15 mg/l à 3,9 puis 4,4 au 9e jour au moment de l'arrêt du traitement. Evolution favorable 15 jours plus tard reprise d'une association d'anti VIH différente mais incluant toujours ritonavir et lamivudine. Réapparition de l'insuffisance rénale. Biopsie : atteinte tubulaire aiguë. Reprise ultérieure d'un traitement anti VIH sans ritonavir (mais toujours avec lamivudine, sans problème). Clin Nephrol 75 (suppl 1) : 560-4 2011 Ritonavir-induced acute kidney injury biopsy findings and review of the literature. Shafi et coll.

STRONTIUM RANELATE (Protelos®) Syndrome d'hypersensibilité Nouvelle observation ici rapportée chez une femme de 77 ans hospitalisée pour érythrodermie desquamative, fébrile 4 semaines après instauration du traitement pour ostéoporose. Hyperéosinophilie importante et insuffisance hépatique. Diagnostic de DRESS. Mise sous corticoïdes. Dans un second temps lésions bulleuses en faveur d'une dermatose à IgA linéaires liée à l'utilisation de vancomycine. Une quinzaine de cas de DRESS signalés depuis la commercialisation dont 2 d'évolution fatale. Ann Dermatol Venereol 136 : 124-8 2011 Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) au ranélate de strontium. Le Merlouette et coll.
TEMSIROLIMUS (Torisel®) Thrombopénie Hématologie Chez un homme de 47 ans traité pour lymphome du manteau. Dans le cadre de ce traitement associé à une radiothérapie développement progressif sur quelques semaines d'une thrombopénie sévère. Am J Hematol 85 : 892 2010 Concurrent involved field radiotherapy and temsirolimus in refractory mantle lymphoma. Kirova et coll.
VANCOMYCINE (Vancocine®) Néphrotoxicité Néphrologie Série de 21 cas (10 hommes et 11 femmes 25-92 ans) avec des doses adaptées au suivi des concentrations résiduelles. Néphrotoxicité se manifestant 2-16 jours après le début de traitement. Dans 14 cas, médicaments potentiellement néphrotoxiques associés IEC n = 8 produits de contraste n = 9, amphotéricine B n = 1 et sartans n = 2. Am J Med 123 : e1143-9 2010 Increasing vancomycin serum trough concentrations and incidence of nephrotoxicity. Pritchard et coll.
VENLAFAXINE (Effexor®) Allongement de l'intervalle QT Cardiologie Publication de 2 cas de patients déprimés qui ont développé des effets indésirables et chez qui ont été mis en évidence des anomalies génotypiques (portant le génotype du transporteur ABCB1). Dans l'un de ces cas, allongement asymptomatique de l'intervalle QT. Dans l'autre, dysfonction sexuelle. J Clin Psychopharmacol 30 : 209-11 2010 Single nucleotide polymorphism in the drug transporter gene ABCB1 in treatment-resistant depression : clinical practice. Rosenhagen et coll
VERAPAMIL (Isoptine®) Bradycardie, Hypotension Cardiologie Chez une femme de 89 ans, traitée pour HTA par vérapamil LP 180 mg. Après mise en route du traitement, épisodes de vertiges et tendance syncopale. Hospitalisée pour asthénie intense. Bradycardie à 39/min et hypotension artérielle. Am J Med 124 : 121-4 2010 In the zone. Bhatta Charya et coll

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	2
A) Suspension de l'AMM des spécialités à base de pioglitazone (Actos®, Competact®) le 9 juin	2
B) Conséquences de la réévaluation des pénicillines du groupe M : oxacilline et cloxacilline. Retrait du marché français des spécialités à base d'oxacilline orale	2
C) Parabènes et médicaments	3
D) L'association dronédarone (Multaq®) - dabigatran (Pradaxa®) est déconseillée (communiqué Afssaps du 30/04 suite à la Commission d'AMM du 28/04/2011).	3
E) Autres interactions (colchicine et inhibiteurs des protéases VIH, Rasilez® - jus de pamplemousse)	4
F) Des mesures pour diminuer le risque de photo-sensibilité avec les gels de kétoprofène (Kétum® et génériques de kétoprofène gel à 2,5 %)	4
G) Suspension de l'AMM des formes orales de kétoconazole (Nizoral® 200 mg, comprimés)	5
H) Risque de kératites sous panatimumab (Vectibix®)	5
I) Risque de complications cardiovasculaires avec le Champix® (varénicline) selon un communiqué de la FDA	6
2- LISTE DES MÉDICAMENTS SOUS SURVEILLANCE PUBLIÉE PAR L'AFSSAPS, OÙ EN EST-ON ?	6
A) Médicaments et classes de médicaments faisant l'objet d'une surveillance renforcée dès le début de leur commercialisation	7
B) Médicaments faisant l'objet d'une surveillance renforcée au cours de leur commercialisation	19
C) Médicaments faisant l'objet d'une réévaluation du rapport B/R	19
D) Médicaments avec AMM suspendue	19
3- REFLETS DE LA LITTERATURE	21

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

Comme depuis 9 ans une Journée est consacrée à la Pharmacovigilance au CHU d'Amiens. Elle est programmée le 20 octobre 2011 et concernera plus particulièrement d'une part le problème de la iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée et d'autre part, l'évolution de l'évaluation du rapport bénéfice-risque du médicament.

Par ailleurs, veuillez trouver ci-joint une feuille de déclaration d'effet indésirable médicamenteux. Les effets à déclarer sont soit connus et graves (hospitalisation ou prolongation, séquelles, mise en jeu de la vie, décès...), soit non connus quelle que soit la gravité.

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

Impression : CHU-AMIENS



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

PHARMACOVIGILANCE

CHU Sud 80054 AMIENS Cedex 1

Tél : 03 22 45 54 10 / 03 22 45 57 88

Fax : 03 22 45 56 60

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

Rédacteur en chef : Pr M. Andréjak

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

ISSN :

A) Suspension de l'AMM des spécialités à base de pioglitazone (Actos®, Competact®) le 9 juin

Le surrisque potentiel de cancer de vessie associé à la prise de pioglitazone (cf Vigipharm Avril 2011) s'est trouvé conforté par de nouvelles données présentées à la Commission d'AMM.

Cette étude a été menée sur la base de données de la CNAMTS sur une cohorte de 1 491 060 patients diabétiques sous traitement médicamenteux spécifique, âgés de 40 à 79 ans. Elle porte sur une période allant de 2006 à 2009.

Le groupe exposé à la pioglitazone comprenait 155 535 personnes diabétiques et le groupe non exposé 1 335 525 personnes diabétiques. Etaient non inclus dans l'étude, les patients qui avaient un cancer de vessie avant l'entrée dans l'étude ou qui a été détecté dans les 6 premiers mois de celle-ci. L'analyse de cette cohorte de patients diabétiques suivis en France entre 2006 et 2009 conforte l'hypothèse de l'existence d'une association statistiquement significative entre l'exposition à la pioglitazone et l'incidence du cancer de la vessie. Les résultats observés sont similaires à ceux obtenus aux Etats-Unis sur la cohorte de la Kaiser Permanente Northern California.

Les cas incidents de cancer de la vessie ont été identifiés par les hospitalisations rapportées dans le PMSI avec un diagnostic principal ou relié de cancer de la vessie et dans le même séjour un acte chirurgical traceur lourd et/ou instillation vésicale d'agent pharmacologique par cathétérisme urétral et/ou chimiothérapie et/ou radiothérapie.

Il y a eu 175 cas incidents de cancer de la vessie dans le premier groupe et 1.841 dans le second, soit une augmentation statistiquement significative du risque de 22 % chez les patients sous pioglitazone.

Il existait une relation dose-effet avec un risque significatif pour les personnes ayant une dose cumulée supérieure ou égale à 28.000 mg (risque augmenté de 75 %) et pour les durées d'exposition de 12 à 23 mois (risque augmenté de 34 %) et supérieures à 24 mois (risque augmenté de 36 %).

L'analyse par sexe a retrouvé une association significative uniquement chez l'homme avec un risque augmenté de 28 %.

Pour tous les autres cancers étudiés (poumon, ORL, colorectal, sein chez la femme et rein), il n'y a pas eu d'augmentation de risque associé à l'exposition à la pioglitazone.

Dans un communiqué, l'Afssaps indique qu'il est demandé aux patients traités actuellement par un médicament contenant de la pioglitazone de ne pas arrêter leur traitement et de consulter leur médecin afin d'adapter leur traitement antidiabétique. Ces médecins ne doivent plus prescrire de médicaments contenant de la pioglitazone.

B) Conséquences de la réévaluation des pénicillines du groupe M : oxacilline et cloxacilline. Retrait du marché français des spécialités à base d'oxacilline orale

Le 23 mai, l'Afssaps a annoncé le retrait du marché des spécialités à base d'oxacilline orale ainsi que la suppression du recours à la voie intra-musculaire pour les spécialités à base d'oxacilline et de cloxacilline.

Il a cependant été décidé de maintenir sur le marché la cloxacilline par voie orale, mais uniquement dans le traitement des infections cutanées peu sévères dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles.

Les spécialités à base de ces deux antibiotiques sous forme intraveineuse sont également maintenues sur le marché, avec cependant une modification de leur schéma posologique.

Cette décision a été prise après réévaluation de l'utilisation de ces spécialités qui a montré que les recommandations posologiques exposaient à des sous-dosages avec risques d'échecs, notamment pour des infections potentiellement graves, tout en favorisant l'antibiorésistance.

Pour les spécialités à base d'oxacilline destinées aux voies intra-musculaire et intraveineuse, les anciens conditionnements mentionnant la voie intra-musculaire pourront continuer à être utilisés jusqu'au mercredi 21 septembre, « compte tenu du délai nécessaire à la mise à disposition des nouveaux conditionnements conformes aux modifications d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ».

Ces spécialités présenteront « progressivement » un sur-étiquetage précisant qu'elles doivent uniquement être administrées par voie intraveineuse.

Les médicaments concernés par ces mesures sont commercialisés sous le nom de spécialité Bristopen® (oxacilline), sous celui d'Orbénine® (cloxacilline) et Oxacilline Panpharma®, Cloxacilline Panpharma®.

C) Parabènes et médicaments

L'Afssaps vient de diffuser (25 mai) un point d'information concernant la présence de parabènes dans des médicaments. Cette mise au point fait suite à un vote à l'Assemblée Nationale et contre l'avis du ministère de la santé d'un texte interdisant les phtalates, les parabènes et les alkyphénols le 3 mai puis de la publication dans le Monde d'une liste des 400 médicaments contenant des parabènes.

Il est d'abord rappelé que les parabènes sont utilisés comme conservateurs. Ils ont des propriétés antibactériennes et antifongiques. Ils peuvent être retrouvés dans la formulation des médicaments mais aussi dans les cosmétiques et les aliments, avec des concentrations et sous forme de dérivés chimiques divers. Il est précisé qu'il « ne semble pas possible de proposer aujourd'hui des alternatives chimiques ayant un meilleur profil de sécurité et une efficacité de conservation égale aux parabènes ».

L'Afssaps « incite » les laboratoires à recourir à des méthodes physiques et non chimiques de conservation, par le recours à des conditionnements spécifiques comme les unidoses, mais constate que « cela n'est pas toujours possible », notamment dans le cas des solutions buvables.

Il apparaît que certains autres conservateurs chimiques pourraient être utilisés, mais que le risque lié à leur utilisation n'est pas documenté, alors que la présence et la quantité de conservateur dans les médicaments doit être « scientifiquement justifiée » dans les dossiers d'AMM.

L'Afssaps indique par ailleurs qu'elle s'est penchée sur la question de la présence des parabènes dans les médicaments dès 2004, suite à la publication d'une étude britannique qui a documenté la présence de ces substances, dans des biopsies de tumeurs du sein.

Elle explique que les études in vitro qui ont été réalisées faisaient état d'une faible probabilité de risque cancérogène, mais que les études chez l'animal ont mis en évidence un possible effet sur la fertilité masculine d'un des parabènes le propylparabène.

Une étude est en cours pour répondre à la question de savoir s'il y a un risque sur la fertilité masculine en cas d'exposition durant l'enfance. Les résultats de cette étude sont attendus pour novembre 2011.

D) L'association dronédarone (Multaq®) – dabigatran (Pradaxa®) est déconseillée (communiqué Afssaps du 30/04 suite à la Commission d'AMM du 28/04/2011).

Ce message est lié à la mise en évidence, dans le cadre d'une évaluation menée chez des volontaires sains, d'un doublement des concentrations circulantes de dabigatran en cas de co-administration de dronédarone. Il s'agit d'une interaction pharmacocinétique qui s'ajoute à d'autres

déjà documentées avec cet anti-IIa réversible actif par voie orale qui vient d'acquiescer une AMM dans la prévention des accidents thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire non valvulaire (la fibrillation auriculaire paroxystique étant l'indication thérapeutique de la dronédarone). A noter que parallèlement parmi les interactions médicamenteuses avec le dabigatran, à la seule qui était jusque là contre-indiquée le kétoconazole (Nizoral®), viennent de s'ajouter la ciclosporine, l'itraconazole (Sporanox®) et le tacrolimus.

En ce qui concerne la dronadérone, la liste des interactions qui vient donc de s'allonger, comportait déjà de nombreux médicaments dont certains correspondant à des associations contre-indiquées :

- les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 kétoconazole (lequel multiplie par 17 la biodisponibilité de la dronédarone), le voriconazole, l'itraconazole, le posaconazole, la télichromycine, la clarithromycine, le ritonavir, la néfazodone,
- les médicaments pouvant induire des torsades de pointes (phénothiazines, antidépresseurs tricycliques, les antiarythmiques de classe I et III, certains macrolides oraux comme l'érythromycine).

D'autres interactions existent en particulier avec différents médicaments pouvant être utilisés chez les patients traités par la dronadérone, la digoxine, des statines comme la simvastatine et l'atorvastatine... et le jus de pamplemousse.

E) Autres interactions (colchicine et inhibiteurs des protéases VIH, Rasilez® - jus de pamplemousse)

A la suite de la même commission d'AMM, d'autres interactions médicamenteuses ont été évoquées. Ainsi, l'association de la colchicine, utilisée dans le traitement de la crise de goutte, avec les antirétroviraux inhibiteurs de protéases entraîne un surdosage en colchicine.

Enfin, la prise de jus de pamplemousse est déconseillée chez les patients prenant l'anti-hypertenseur Rasilez® (aliskiren, Novartis), cette boisson entraînant une forte diminution de la concentration sanguine de la spécialité, ce qui risque d'en diminuer l'efficacité.

L'Afssaps a en outre rappelé que la prise de jus de pamplemousse était déconseillée avec d'autres médicaments, citant le risque de troubles musculaires graves avec la simvastatine (et, dans une moindre mesure, l'atorvastatine) ou celui d'atteintes rénales chez les patients traités par immunosuppresseurs.

F) Des mesures pour diminuer le risque de photo-sensibilité avec les gels de kétoprofène (Kétum® et génériques de kétoprofène gel à 2,5 %)

Celles-ci ont été actées à la suite de la réévaluation européenne concernant les gels de kétoprofène aboutissant à confirmer leur risque important d'effets indésirables sous la forme de réactions de photosensibilité tout en concluant que le rapport bénéfice-risque restait favorable (contre l'avis de l'Afssaps).

Le maintien de la commercialisation est associé à de nouvelles précisions dans le RCP des gels de kétoprofène :

- ajout aux contre-indications des points suivants :
 - Antécédent de réactions de photosensibilité
 - Réactions d'hypersensibilité connues telles que des symptômes d'asthme et de rhinite allergique au kétoprofène, au fénofibrate, à l'acide tiaprofénique, à l'acide acétylsalicylique ou à d'autres AINS,
 - Antécédent d'allergie cutanée au kétoprofène à l'acide tiaprofénique, au fénofibrate, aux écrans anti-UV ou aux parfums,
 - Antécédent d'allergie à l'un des excipients
 - Peau lésée, quelle que soit la lésion : dermatoses suintantes, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie

- L'exposition au soleil, même en cas de soleil 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 :

- 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 y compris les réactions cutanées apparaissant après co-application de produits contenant de l'octocrylène.

G) Suspension de l'AMM des formes orales de kétoconazole (Nizoral® 200 mg, comprimés)

La suspension de l'homologation en France, annoncée aux professionnels de santé le 8 juin concerne Nizoral®, qui est indiqué dans les infections mycosiques à germes sensibles : infections systémiques ou viscérales, infections cutanéomuqueuses à lésions étendues ou résistantes aux traitements antifongiques habituels, prévention des affections mycosiques chez les déprimés immunitaires congénitaux ou acquis.

Nizoral® présente en effet « un risque d'hépatotoxicité dont la fréquence et la sévérité apparaissent plus élevées que celles des autres antifongiques azolés disponibles ». Il « semble être notamment le seul antifongique associé à un risque de survenue d'atteinte hépatique chronique ou de cirrhose » (communiqué de l'Afssaps).

L'agence considère qu'il ne doit plus être utilisé dans la prise en charge des infections fongiques, « compte tenu de l'existence d'alternatives thérapeutiques couvrant l'ensemble des besoins ».

L'Afssaps a engagé une procédure européenne de réévaluation du rapport bénéfice-risque de Nizoral® et va se pencher sur son utilisation en dehors du contexte des infections fongiques (et donc hors AMM) chez certains patients souffrant du syndrome de Cushing, où l'utilisation restera possible dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives après évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque.

La suspension d'AMM en France du kétoconazole ne porte pas sur la forme topique (Kétoderm® et génériques) étant donné le très faible passage systémique et l'absence de cas rapportés de toxicité hépatique avec cette voie d'administration.

H) Risque de kératites sous panatimumab (Vectibix®)

Des cas de kératite et de kératite ulcéreuse ont été rapportés avec le Vectibix® (indiqué en monothérapie chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR et présentant le gène KRAS non muté (type sauvage) après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan).

Il s'agit de lésions de la cornée pouvant conduire à la déficience visuelle permanente (urgence ophtalmologique). Les lentilles de contact constituent un facteur de risque.

I) Risque de complications cardiovasculaires avec le Champix® (varénicline) selon un communiqué de la FDA

Cet avertissement de l'agence américaine fait suite à l'analyse d'un essai clinique ayant porté sur 700 patients âgés de 35 à 75 ans (avec majoration des manifestations d'insuffisance coronaire, angor et revascularisation).

Il est cependant souligné que le tabagisme était un risque « majeur » et « indépendant » de maladie cardiovasculaire et que l'arrêt du tabac était particulièrement important chez les patients souffrant de troubles cardiovasculaires.

2- LISTE DES MÉDICAMENTS SOUS SURVEILLANCE PUBLIÉE PAR L'AFSSAPS, OÙ EN EST-ON ?

Dans le contexte de l'affaire Médiator®, l'AFSSAPS a publié, le 31/01/2011, une liste de médicaments sous surveillance renforcée.

Cette publication s'inscrivait dans un contexte particulier de suspicion (dans les suites de l'affaire Médiator®) et s'est avérée devoir être modulée (transparence excessive ?, explications insuffisantes).

De nombreuses réactions se sont manifestées :

- o Inquiétude des patients
 - Invités à consulter leur médecin traitant
 - A ne pas stopper leur médicament
- o Mécontentement des professionnels de santé
 - Méthode peu judicieuse et non pédagogique
 - Surcharge des consultations, appels téléphoniques des patients...
 - Médicaments et effets indésirables très hétérogènes
- o La grande presse en a largement rajouté en parlant de « la liste des médicaments dangereux ».

Un courrier a ensuite été adressé aux professionnels de santé (07/02/2011) :

« Tous les médicaments mis sur le marché font l'objet d'une surveillance. Certains d'entre eux ayant une surveillance plus spécifique :

- soit parce qu'il s'agit d'une nouvelle substance active ou d'une nouvelle classe pharmacologique,
- soit parce que de nouveaux signaux ont été détectés pour un médicament déjà commercialisé et nécessitent un approfondissement »

Les 77 médicaments listés correspondent à :

- 59 produits « récents » (AMM européenne depuis 2005 avec PGR)
- 18 produits anciens avec signal de pharmacovigilance

Un communiqué a été diffusé le 28/04/2011. Cette liste est répartie en quatre tableaux précisant si :

- o surveillance renforcée dès le début de leur commercialisation
- o surveillance renforcée au cours de leur commercialisation
- o réévaluation du rapport bénéfice-risque
- o AMM récemment suspendue ou si la commercialisation a été arrêtée ou est en cours d'arrêt

A) Médicaments et classes de médicaments faisant l'objet d'une surveillance renforcée dès le début de leur commercialisation

- ALLI (orlistat)
- ARCOXIA (étoricoxib)
- BLEU PATENTÉ V
- BYETTA (exénatide)
- CERVARIX (vaccin HPV)
- CHAMPIX (varénicline)
- CIMZIA (certolizumab)
- COLOKIT (phosphate de sodium)
- CYMBALTA (duloxétine)
- EFIENT (prasugrel)
- ELLAONE (ulpristal)
- EXJADE (déférasirox)
- FENTANYL (adm. locales = EFFENTORA, INSTANYL, ABSTRAL, ACTIQ)
- GALVUS, EUCREAS (vildagliptine ± metformine)
- GARDASIL (vaccin HPV)
- GLIVEC (imatinib)
- INTRINSA (testostérone)
- ISENTRESS (raltégravir)
- JANUVIA + XELEVIA + JANUMET + VELMETIA (sitagliptine, ± metformine)

- LYRICA (prégabaline)
- RITALINE + CONCERTA + QUASYM (methylphenidate)
- ONGLYSA (saxagliptine)
- ORENCIA (abatacept)
- PEDEA (ibuprofène injectable)
- PRADAXA (dabigatran)
- PREVENAR 13 (vaccin pneumococciques 13 valences)
- PROCORALAN (ivabradine)
- REVLIMID (lénalidomide)
- ROACTEMRA (tocilizumab)
- THALIDOMIDE CELGENE (thalidomide)
- TOCTINO (alitretinoïne)
- TYSABRI (natalizumab)
- VALDOXAN (agomélatine)
- VICTOZA (liraglutide)
- XARELTO (rivaroxaban)
- XYREM (oxybate de sodium)
- ZYPADHERA (olanzapine)
- + des classes thérapeutiques particulières : antiTNF, vaccins grippaux

Détails concernant quelques-uns des médicaments de cette liste :

ALLI®, XENICAL® (orlistat)

- Indication
 - o Alli® (60 mg) perte de poids chez l'adulte en surpoids (IMC>28 kg/m²) en addition avec un régime hypocalorique modéré (en automédication-vente libre)
 - o Xenical® (120 mg) idem + obésité ou surpoids associé à des facteurs de risque, (liste I)
- Motifs de surveillance
 - o Risque de mésusage
 - o Risque de troubles pancréatiques
 - o Signalements récents d'atteintes hépatiques et d'atteintes rénales
 - o Néphropathies à l'oxalate (hyperoxaluries : les graisses non absorbées se lient au Ca présent dans le tube digestif ce qui augmente la capacité à capter les oxalates libres). Etude épidémiologique canadienne récente : 2 % d'IRA dans les 12 premiers mois de traitement (Arch Int Med 2011 ; 171 : 703-4)

ARCOXIA® 30 mg, 60 mg (étoricoxib)

- Indication
 - o Traitement symptomatique de l'arthrose.
- Posologie
 - o En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires de l'étoricoxib en fonction de la dose et de la durée de traitement, ce médicament ne doit être prescrit qu'à la dose minimale efficace et pendant la période la plus courte possible.
- Profil de sécurité d'emploi
 - o Les principaux risques identifiés sont :

- Les complications cardiovasculaires thrombotiques
 - Contre-indiqué chez les patients présentant une cardiopathie ischémique avérée, une artériopathie périphérique et/ou des antécédents d'accident vasculaire cérébral.
 - Avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire
- Les complications digestives
 - Aucune différence significative entre l'étoricoxib et le diclofénac vis-à-vis des événements digestifs hauts compliqués (perforations, sténose ou hémorragies digestives).
- Le risque cardio-rénal
 - Oedèmes, hypertension artérielle

Bleu Patenté V Guerbet 2,5 pour cent

- Indication
 - o Colorant indiqué dans le repérage des vaisseaux lymphatiques et des territoires artériels. Par ailleurs utilisé hors AMM en cancérologie dans le repérage des ganglions sentinelles en particulier dans le cancer du sein au cours de l'intervention.
- Profil de sécurité d'emploi
 - o Réactions anaphylactiques parfois sévères dont la fréquence semble être plus importante que celle annoncée dans le RCP de type hypersensibilité immédiate telles que :
 - urticaire
 - œdème de Quincke
 - choc anaphylactique

BYETTA® 5 et 10 microgrammes (exénatide)
--

- Indication
 - o Incrétinomimétique indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association à la metformine et/ou à un sulfamide hypoglycémiant, chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées.
 - o Non recommandé chez les moins de 18 ans si insuffisance rénale sévère ou terminale.
 - o Par injection sous-cutanée.
- Profil de sécurité d'emploi
 - o Effets indésirables les plus fréquents sont :
 - troubles gastro-intestinaux
 - hypoglycémies
 - diminution de l'appétit
 - o Risques suspectés :
 - risque de pancréatite aiguë et de cancer du pancréas
 - augmentation de l'INR avec AVK

CHAMPIX® 0,5 mg et 1 mg (varénicline)

- Indication
 - o Sevrage tabagique chez l'adulte fumeur motivé à l'arrêt, dans le cadre d'une prise en charge globale (conseils + suivi)
- Profil de sécurité d'emploi
 - o Les effets indésirables sont essentiellement :
 - nausées,
 - céphalées,
 - rêves anormaux

- insomnie
- les risques liés au sevrage tabagique : insomnie, irritabilité, dépression
- Surveillance renforcée en raison du risque de troubles psychiatriques et de conduites suicidaires (réévaluation européenne)

CIMZIA® 200 mg (certolizumab pegol)

- Indication
 - o Fragment Fab' anticorps humanisé contre le TNF α .
 - o En association au méthotrexate (MTX) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond y compris le méthotrexate est inadéquate.
 - o En monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.
 - o Ralentit la progression des dommages structuraux articulaires.
- Profil de sécurité d'emploi
 - o Les risques importants identifiés sont :
 - des infections graves, incluant des tuberculoses et des infections opportunistes invasives
 - de rares cas de réactions d'hypersensibilité graves.
 - o Les risques potentiels importants sont les effets de classe des anti-TNF :
 - pathologies malignes, lymphomes
 - aplasie médullaire, neutropénie, thrombocytopénie, pancytopénie et leucopénie
 - insuffisance cardiaque congestive et événements cardiaques ischémiques
 - affections démyélinisantes
 - processus auto-immuns, lupus et syndrome lupique
 - réactivation d'une hépatite B
- Surveillance renforcée (infections, réactions d'hypersensibilité)

COLOKIT® (phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique anhydre)

- Indication
 - o Indiqué dans le lavage colique assurant la préparation des patients préalablement à la chirurgie colique ou aux explorations endoscopiques ou radiologiques du côlon (adulte, ne doit pas être administré aux plus de 75 ans)
 - o Dose usuelle : 32 comprimés
 - o Les patients devront être informés de l'importance de suivre rigoureusement le régime hydrique recommandé et de boire le plus de liquide possible pour remplacer les fluides perdus par l'augmentation du péristaltisme intestinal.
- Profil de sécurité d'emploi
 - o Les effets les plus fréquemment observés sont des diarrhées, douleurs abdominales, distension abdominale, nausées et vomissements, ainsi que des étourdissements.
 - o Risques importants identifiés
 - troubles hydro-électrolytiques à type d'hyperphosphatémie, hypocalcémie, hypernatrémie
 - atteintes rénales à type d'insuffisance rénale aiguë et de néphrocalcinose
 - lésions superficielles de la muqueuse gastrique
 - réactions d'hypersensibilité
 - troubles cardiaques : allongement du QT et arythmies.
- Surveillance renforcée : troubles hydroélectrolytiques, troubles rénaux, lésions gastriques

CYMBALTA® 30 mg et 60 mg (duloxétine)

- Indication
 - Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
 - dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)
 - dans le traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique.
 - Contre-indiqué chez le patient présentant une insuffisance rénale sévère.
 - Dose recommandée, 60 mg une fois par jour.
 - Episode dépressif caractérisé : la réponse thérapeutique apparaît généralement après 2 à 4 semaines de traitement.
- Profil de sécurité d'emploi
 - Risque d'hépatotoxicité
 - Risque de survenue de syndrome de Stevens-Johnson
 - Risque d'idées suicidaires, de comportements suicidaires ou de suicides
 - Risque cardiovasculaire, hypertension artérielle
 - Hyperglycémie, augmentation de l'hémoglobine glyquée (HbA 1c) chez les patients diabétiques,
 - Risque de survenue d'accidents hémorragiques lors de l'administration concomitante de duloxétine et d'AVK.
- Etude d'utilisation + surveillance renforcée
 - troubles hépatiques et conduites suicidaires

EFIENT® 10 mg (prasugrel)

- Indication
 - Inhibiteur de l'activation et de l'agrégation plaquettaire associé à l'acide acétylsalicylique, dans la prévention des événements athérothrombotiques chez des patients traités pour un syndrome coronaire aigu : angor instable ou infarctus du myocarde.
 - Ne doit pas être prescrit chez les patients de 75 ans et plus et/ou de moins de 60 kg en raison d'un risque hémorragique accru.
- Profil de sécurité d'emploi
 - Principaux risques
 - risque hémorragique : incidence des hémorragies significativement plus élevée que sous clopidogrel
 - Bilan prévu après un an de commercialisation (risque hémorragique, utilisation inadaptée : patients âgés et de faible poids)

ELLAONE® 30 mg (ulipristal)

- Indication
 - Indiqué dans la contraception d'urgence dans les 5 jours suivant un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive.
 - Un comprimé par voie orale le plus tôt possible et au plus tard 120 heures (5 jours) après un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive.
- Profil de sécurité d'emploi
 - Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des céphalées, des nausées et des douleurs abdominales.
 - Autres risques potentiels
 - augmentation de la pression artérielle
 - atteinte hépatique
 - aménorrhée

- kystes ovariens
- o En toxicologie préclinique, effet embryolétal dose-dépendant chez le rat, le lapin et le singe.
- o Les principaux risques associés à l'utilisation d'Ellaone® sont donc les conséquences potentielles sur une grossesse en cours + surveillance risque grossesse évolutive (en cas de prise tardive ou d'inefficacité)

EXJADE® 125 mg, 250 mg ou 500 mg (déférasirox)
--

- Indication
 - o Indiqué dans la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (≥ 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) chez les patients de 6 ans et plus qui présentent une β -thalassémie majeure.
 - o Aussi indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines lorsque le traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté.
 - o Contre-indiqué chez les patients présentant une clairance à la créatinine inférieure à 60 ml/min.
- Profil de sécurité d'emploi
 - o Risques identifiés augmentation du taux de créatinine sérique, une augmentation du taux des transaminases hépatiques.
 - o Les autres effets indésirables rapportés sont des troubles gastro-intestinaux chez environ 26 % des patients et un rash cutané chez environ 7 % des patients.
- Maintien de la surveillance renforcée

GALVUS® 50 mg (vildagliptine) et EUCREAS® (vildagliptine+ metformine)

- Indication
 - o Inhibiteur de la DPP-4 indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour le contrôle de la glycémie en bithérapie :
 - En association avec la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie à la dose maximale tolérée ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
 - En association avec un sulfamide hypoglycémiant lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie à la dose maximale tolérée ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou mal tolérée.
- Profil de sécurité d'emploi
 - o Les risques principaux liés à l'utilisation de Galvus® et Eucréas® sont :
 - atteinte hépatique (d'où surveillance renforcée)
 - angioedème, augmentation de la substance P surtout si association avec inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2.
 - hypoglycémie
 - lésions cutanées (vésicules, ulcérations)
 - troubles de la conduction cardiaque
 - hémorragie gastro-intestinale
 - troubles neuropsychiatriques
 - Infections
 - atteintes musculaires

GLIVEC® (imatinib)

- Dans l'indication chromosome Philadelphie LMC bcr-abl + lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée
- Motifs de la surveillance renforcée : risque potentiel de cancers secondaires

INTRINSA® 300 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique (testostérone)

- Indication
 - Traitement de la baisse du désir sexuel chez les femmes ayant subi une ovariectomie bilatérale et une hystérectomie, en association à une estrogénothérapie.
 - Contre-indiqué en cas de cancer du sein.
 - Non recommandé chez les femmes au-delà de 60 ans.
- Profil de sécurité d'emploi
 - Les effets indésirables les plus fréquents sont des réactions locales au site d'application.
 - Survenue de cancers du sein et d'événements cardiovasculaires.
- Surveillance renforcée (risque de mésusage)

ISENTRESS® 400 mg (raltégravir)

- Indications
 - Inhibiteur de l'intégrase dans le traitement de l'infection par le VIH-1, chez des patients adultes prétraités ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours.
 - Ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, des études précliniques ayant mis en évidence une toxicité sur la reproduction.
- Profil de sécurité d'emploi
 - Principaux risques liés à l'utilisation d'Isentress®
 - Risque de réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles, appelé syndrome de restauration immunitaire
 - Développement de résistances
 - Diminution des concentrations plasmatiques d'Isentress®, en association avec rifampicine
 - Certains aspects doivent être complétés :
 - Groupes à risque peu ou pas étudiés : enfants et adolescents de moins de 16 ans, sujets âgés, femmes enceintes et patients insuffisants hépatiques sévères.
 - Sécurité d'emploi à long terme
 - Risque de cancer, d'éruption cutanée sévère, de lipodystrophie, d'élévation de la créatine kinase, avec survenue de myopathie ou de rhabdomyolyse, d'élévation des enzymes hépatiques (surveillance renforcée du risque hépatotoxique)

JANUVIA® 100 mg et XELEVIA® (sitagliptine), JANUMET® et VELMETIA® (sitagliptine+metformine)

- Indication
 - Inhibiteur de DPP-4 :
 - en association avec la metformine, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et le traitement par la metformine ne permettent pas un contrôle adéquat de la glycémie.
 - en association à un sulfamide hypoglycémiant
 - en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine.

- Profil de sécurité d'emploi
 - Les troubles digestifs (nausées, constipation, diarrhées, douleurs abdominales hautes, flatulence), infections (des voies respiratoires hautes, rhinopharyngites)
 - Cas graves de réactions d'hypersensibilité, anaphylaxie, angio-œdème et toxidermies exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson.
- Surveillance renforcée pour risques d'atteintes musculaires et de pancréatite

LYRICA® (prégabaline)

- Indication
 - o Traitement en association des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire, des douleurs neuropathiques et du trouble anxieux généralisé
- Surveillance renforcée en raison des risques
 - o Risque d'atteintes cutanées (toxidermies graves), oculaires, hématologiques

ONGLYZA® 5 mg (saxagliptine)

- Indications
 - o Inhibiteur de la DPP-4
 - En association avec la metformine
 - En association avec un sulfamide hypoglycémiant
 - En association avec une thiazolidinedione
- Profil de sécurité d'emploi
 - o Les principaux risques identifiés sont :
 - Infections : respiratoires hautes, urinaires, gastroentérites, sinusites, rhinopharyngites
 - Troubles gastro-intestinaux
 - o Risques potentiels :
 - Lésions cutanées
 - Diminution des lymphocytes et thrombopénie
 - Hypoglycémie
 - Œdèmes périphériques
 - o Réactions d'hypersensibilité graves (dont syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson)
- Surveillance renforcée pour risques potentiels de pancréatites et réactions graves d'hypersensibilité

ORENCIA® 250 mg (abatacept)

- Indications
 - o Immunosuppresseur sélectif indiqué en association avec le methotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à d'autres traitements de fond incluant au moins un anti-TNF.
- Profil de sécurité d'emploi
 - o Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des céphalées et des nausées
 - o Autres effets :
 - Infections, principalement respiratoires et urinaires. Orencia® est contre-indiqué chez les patients présentant des infections sévères et incontrôlées
 - Réactions liées à la perfusion (étourdissements, céphalées, hypertension)
 - Réactions allergiques

PEDEA® (ibuprofène injectable)

- Indication
 - Traitement du canal artériel persistant hémodynamiquement significatif chez le nouveau-né prématuré d'âge gestationnel inférieur à 34 semaines
- Surveillance renforcée en raison du risque d'insuffisance rénale aiguë

PRADAXA® 75 mg, 110 mg (dabigatran)

- Indications
 - Inhibiteur direct de la thrombine
 - Indiqué dans la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou
- Profil de sécurité d'emploi
 - Principaux risques liés à l'utilisation de Pradaxa®
 - Risque hémorragique dépendant de la dose et de l'état de la fonction rénale
 - Risque d'atteinte hépatique (antécédents du ximelegatran)

PROCORALAN® 5 mg, 7,5 mg (ivabradine)

- Indications
 - Agit en réduisant la fréquence cardiaque, par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker If des cellules du nœud sinusal
 - Indiqué dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique, chez les patients en rythme sinusal
 - L'association aux inhibiteurs du CYP3A4 entraîne un risque de bradycardie excessive. La prise concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée
 - Déconseillé chez les patients traités par des médicaments allongeant l'intervalle QT
- Profil de sécurité d'emploi
 - Les effets indésirables les plus fréquents, hormis les céphalées sont :
 - Des effets indésirables cardiaques : bradycardies associées à une hypotension artérielle, à des sensations vertigineuses
 - Des effets indésirables visuels, dose-dépendants : vision trouble et phosphènes
- Surveillance renforcée : risque de bradycardie, de bloc auriculoventriculaire et de troubles visuels

REVLIMID® 5, 10, 15, 25 mg (lénalidomide)

- Indications
 - Substance immuno-modulatrice indiquée chez l'adulte, en association à la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.
- Profil de sécurité d'emploi
 - Structuellement proche du thalidomide
 - Contre-indiqué chez la femme enceinte ou susceptible de procréer à moins que toutes les mesures ne soient prises pour confirmer l'absence de grossesse à l'instauration du traitement et éviter toute grossesse pendant le traitement et le mois suivant son arrêt
 - Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %), imputables au lénalidomide, sont des troubles hématologiques (neutropénie, thrombopénie, anémie), une asthénie, des troubles gastro-intestinaux (constipation, diarrhées), des crampes musculaires et des éruptions cutanées.

- o Les effets les plus graves observés sont des accidents thromboemboliques veineux et des neutropénies

- Surveillance renforcée des risques de cancers secondaires et tératogénicité

(RITALINE®, CONCERTA®, QUASYM®) (methylphenidate)

- Indication
 - o Trouble de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de + de 6 ans, sans limite d'âge
- Surveillance renforcée en raison de
 - o Risque d'abus et d'usage détourné
 - o Risques neuropsychiatriques, cardiovasculaires et effet possible sur la croissance et la maturation sexuelle.

ROACTEMRA® (tocilizumab)

- Indications
 - o Le tocilizumab est un anticorps monoclonal anti-récepteur de l'interleukine-6
 - o Indiqué, en association au méthotrexate (MTX), dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF)
- Sécurité d'emploi
 - o Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment :
 - Infections des voies respiratoires supérieures
 - Rhinopharyngite
 - Céphalée
 - Hypertension
 - Augmentation des ALAT
 - o Risques identifiés :
 - Infections graves
 - Complications de diverticulite, dont perforation gastro-intestinale
 - Augmentation des transaminases hépatiques
 - Anomalies hématologiques
- Surveillance renforcée sur le risque d'infarctus et d'hypersensibilité

STELARA® 45 mg (ustekinumab)

- Indications
 - o Indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.
 - o Anticorps monoclonal IgG1k entièrement humain qui se lie avec une forte affinité et spécificité à la sous-unité protéique p40 des cytokines humaines IL-12 et IL-23
- Profil de sécurité d'emploi
 - o Risques identifiés :
 - Réactions d'hypersensibilité
 - Anaphylaxies et angioedèmes
 - o Risques potentiels :
 - Infections
 - Tumeurs malignes
 - Événements cardiovasculaires
 - Dépression

- Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure
- Surveillance renforcée : infections, cancers

THALIDOMIDE CELGENE® 50 mg (thalidomide)
--

- Indications
 - o Propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et potentiellement antitumorales
 - o Indiqué en association avec le melphalan et la prednisone, pour le traitement de première ligne des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose
 - o Prise en charge possible dans certaines situations cliniques ayant précédemment fait l'objet d'Autorisation temporaires d'utilisation (ATU)
- Profil de sécurité d'emploi
 - o Tératogène puissant, induisant une fréquence élevée (environ 30 %) d'anomalies congénitales graves, d'où surveillance élevée
 - o Thalidomide Celgene® est contre-indiqué chez la femme enceinte ou susceptible de procréer à moins que toutes les mesures ne soient prises pour confirmer l'absence de grossesse à l'initiation du traitement et éviter toute grossesse pendant le traitement et le mois suivant son arrêt (contraception efficace et tests sérologiques)
 - o Les effets indésirables les plus fréquents sont : troubles hématologiques (neutropénie, leucopénie, lymphopénie, thrombopénie, anémie), somnolence, constipation, dysesthésie, paresthésie, tremblements, vertiges, oedèmes périphériques, neuropathies périphériques
 - o Les effets indésirables les plus graves observés ont été des accidents thromboemboliques veineux, des neuropathies périphériques, des réactions cutanées graves (syndrome de Stevens Johnson et syndrome de Lyell), des syncopes, des bradycardies, des vertiges.

TOCTINO® 10 mg, 30 mg (alitrétinoïne)

- Indications
 - o Indiqué chez l'adulte atteint d'eczéma chronique sévère des mains, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants
- Profil de sécurité d'emploi
 - o Principaux risques
 - Tératogénicité (d'où surveillance renforcée)
 - Hypertension intracrânienne bénigne
 - Troubles du métabolisme lipidique et de la fonction thyroïdienne
 - Photosensibilité
 - Troubles oculaires
 - Troubles psychiatriques tels que dépressions, changements d'humeur, pensées suicidaires

VICTOZA® (liraglutide)

- Indications
 - o Incrétinomimétique
 - o En association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine ou sulfamide hypoglycémiant en monothérapie à la dose maximale tolérée
 - o En association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou la metformine et une thiazolidinedione chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous ces bithérapies

- Sécurité d'emploi
 - Risque d'hypoglycémie : mineur
 - Affections gastro-intestinales
 - Risques potentiels :
 - altération de la fonction rénale
 - néoplasmes thyroïdiens
 - pancréatite

TYSABRI® 300 mg (natalizumab)

- Indications
 - Anticorps monoclonal humanisé se fixant sur les cellules qui jouent un rôle essentiel dans la pathogénèse inflammatoire de la sclérose en plaques (SEP)
 - Indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives, rémittente-récurrente chez les patients adultes uniquement
- Profil de sécurité d'emploi
 - La survenue d'infections opportunistes représente le principal risque du traitement par Tysabri®
 - Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) (suivi renforcé, Enquête TYSA)
 - Autres cas d'infections opportunistes
 - Réactivation de tuberculose
 - Réactions allergiques parfois sévères
 - Réactions liées à la perfusion
 - Troubles hépatiques graves
 - Anticorps anti-natalizumab persistants

VALDOXAN® 25 mg (agomélatine)

- Indications
 - Agoniste mélatoninergique (récepteurs MT1 et MT2) et antagoniste des récepteurs 5HT2C indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte.
 - Suivi de la fonction hépatique
 - Contre-indiqué chez le patient présentant une insuffisance hépatique ainsi qu'en association aux inhibiteurs puissants du CYP1A2 (par exemple : fluvoxamine, ciprofloxacine)
- Profil de sécurité d'emploi
 - Le principal risque identifié est l'élévation des transaminases (raison du suivi renforcé)
 - Les risques potentiels sont :
 - Des réactions cutanées
 - Un comportement/des idées suicidaires

XARELTO® 10 mg (rivaroxaban)

- Indications
 - Inhibiteur direct hautement sélectif du facteur Xa, administré par voie orale
 - Indiqué dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou
- Profil de sécurité d'emploi
 - Les principaux risques liés à l'utilisation de Xarelto® sont :
 - Le risque de saignements. L'insuffisance rénale sévère peut augmenter le risque de saignement.
 - Le risque de toxicité hépatique et pancréatique

- Le risque d'atteinte de la fonction rénale

XYREM® 500 mg/ml, solution buvable (oxybate de sodium)
--

- Indications
 - o Médicament orphelin indiqué dans le traitement de la narcolepsie chez les patients adultes présentant une cataplexie
- Profil de sécurité d'emploi
 - o Les effets indésirables les plus fréquents sont : vertiges, nausées et céphalées. Les effets indésirables les plus graves sont la dépression respiratoire et les troubles neuro-psychiatriques (en particulier troubles du comportement, dépression et idées suicidaires/tentatives de suicide)
 - o Prise concomitante de Xyrem® et de dépresseurs du système nerveux central
 - o Hors du cadre de l'AMM, trois principaux risques ont été identifiés :
 - Risque d'abus et d'usage détourné (expliquant la surveillance renforcée)
 - Risque de mésusage accidentel
 - Étant donné le faible index thérapeutique de Xyrem®, risque de surdosage pouvant conduire à une dépression du système nerveux central, une levée de l'inhibition, une amnésie antérograde, des convulsions, voire un coma.

ZYPADHERA® 210 mg (pamoate monohydraté d'olanzapine)
--

- Indications
 - o Antipsychotique indiqué dans le traitement de maintien chez les patients adultes schizophrènes suffisamment stabilisés par olanzapine orale lors de la phase initiale du traitement.
- Profil de sécurité d'emploi
 - o Les principaux risques liés à l'utilisation de Zypadhera sont :
 - Le syndrome post-injection (sédation, coma, délirium, symptômes extrapyramidaux, dysarthrie, ataxie, agressivité, vertiges, faiblesse, hypertension et convulsion) chez environ 1,4 % des patients traités.
 - Après chaque injection, les patients doivent être surveillés dans un établissement de soin par un personnel qualifié pendant au moins 3 heures afin de détecter les signes et symptômes d'un surdosage par olanzapine
- Surveillance renforcée en raison de ce syndrome post-injection

B) Médicaments faisant l'objet d'une surveillance renforcée au cours de leur commercialisation

- ARIXTRA (fondaparimux), complications hémorragiques, utilisation inadaptée chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal
- EQUANIL (méprobamate dans le sevrage alcoolique)
 - ↳ Avis de retrait du marché commission d'AMM du 26/05/11
- FERRISAT (fer dextran)
 - ↳ Prochain retrait ?
- Isotrétinoïne et génériques
- KETUM, PROFENID gel (kétoprofène topique), surveillance photo-allergie
- LANTUS (insuline glargine), risque de cancer non confirmé
- Génériques du LEVOTHYROX
- MEOPA (oxygène, protoxyde d'azote), risque de mésusage + recommandations pour bonne utilisation et qualité du stockage
- MEPRONIZINE (meprobamate-acepromazine), id Equanil
- METHADONE AP-HP (risque d'abus, mésusage, surdosage)

- PARLODEL et génériques (bromocriptine) (complications neurovasculaires)
- PRAXINOR (théodrénaline/cafédrine) (abus, dépendance)
- PRIMALAN (méquitazine) (allongement du QT)
- PROTELOS (ranélate de strontium) (DRESS syndrome)
- PROTOPIC (tacrolimus en topique pour la dermatite atopique) (risque +++ lymphomes cutanés)
- RIVOTRIL (clonazépam) (abus, dépendance, usage détourné)
- ROHYPNOL (flunitrazépam)
- SORIATANE (acitrétine)
- STABLON (tianeptine)
- STILNOX et génériques (zolpidem)
- SUBUTEX et génériques (buprénorphine) (mésusage, usage détourné)
- Spécialités contenant du tramadol (abus, dépendance, usage détourné)
- TRIVASTAL (piribédil), risque de somnolence, attaques de sommeil
- VFEND (voriconazole), risque de photosensibilisation
- ZYBAN (bupropion), risque de dépression, idées suicidaires
- ZYVOXID (linézolide)

- Agonistes dopaminergiques et perte du contrôle des impulsions (jeu pathologique)
- IRS et impact sur la croissance et la maturation sexuelle de l'enfant et de l'adolescent
- Biphosphonates et ostéonécrose de mâchoire
- Collyres mydriatiques anticholinergiques chez les enfants et les personnes âgées (effets systémiques)
- Sclérosants veineux (AETOXISCLEROL...) pour risque d'événements thrombo-emboliques
- Solutés de dialyse péritonéale BAXTER (en particulier EXTRANEAL), contamination par des endotoxines
- Vaccins hépatite B et risque d'atteintes démyélinisantes, de myofascite à macrophages
- Vitamine A, C, D et E, malaise selon modalités d'administration chez le nouveau-né.

C) Médicaments faisant l'objet d'une réévaluation du rapport B/R

- HEXAQUINE et autres médicaments à base de quinine (réactions allergiques cutanées, hépatiques)
- NIZORAL (ketoconazole) risque hépatique
- MYNOCINE (minocycline) réactions d'hypersensibilité
- MULTAQ (dronédarone)
- NEXEN (nimésulide)
- Pholcodine (spécialités anti-tussives)
- VASTAREL (trimétazidine) (cf ci-dessous)

D) Médicaments avec AMM suspendue

- ACTOS, COMPETACT (pioglitazone) passé le 9 juin 2011
- CELANCE (pergolide)
- Dextropropoxyphène (DI-ANTALVIC, PROPOFAN)

- FONZYLANE et génériques (buflomédil)
- LIPIOCIS
- NOCTRAN (acepromazine, aceprométazine/retrait programmé)

Activation par l'Afssaps d'une procédure de suspension d'AMM pour la trimétazidine (Vastarel®) et ses génériques

- Fait suite au réexamen de son rapport bénéfice/risque dans ses différentes indications par la Commission d'AMM du 7 avril
 - o traitement d'appoint des baisses d'acuité et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire
 - o traitement symptomatique d'appoint des vertiges et des acouphènes
 - o traitement prophylactique des crises d'angine de poitrine
- Pas de bénéfice avéré de la trimétazidine dans ces trois indications
- Effets indésirables neurologiques à type, notamment, de chutes et de troubles extrapyramidaux (dont 21 notifications enregistrées au CRPV d'Amiens)
- Étape d'audition du laboratoire
- Puis saisine de l'Agence Européenne du Médicament par l'Afssaps
- Pour mémoire, la trimétazidine comporte un noyau pipérazine comme la flunarizine (Sibelium®) et la cinnarizine (Sureptil®)

Risque de cancer de vessie sous pioglitazone (Actos®, Competact®)
--

- relation possible entre la prise de ce médicament et la survenue de cancers de la vessie avec notamment :
 - o de très rares cas notifiés en pharmacovigilance
 - o une alerte de la FDA en septembre 2010
 - o une reconsidération des données de sécurité préclinique (études chez le rat mâle)
 - à côté d'un effet agoniste PPAR γ (récepteurs activateurs de la prolifération des peroxyosomes gamma) à l'origine d'une augmentation de la sensibilité tissulaire à l'insuline (et d'un effet antiprolifératif potentiel), existe un certain effet PPAR α .
 - o Retrait effectif en juin 2011 (cf ce vigipharm page 2)

Risques hépatiques liés à l'administration de nimésulide (Nexen®)
--

- décision européenne de maintenir sur le marché les médicaments à base de nimésulide avec recommandations pour réduire le risque d'atteintes hépatiques sévères
- De nouveaux cas graves d'atteintes hépatiques signalés en France chez des patients traités au-delà des 15 jours recommandés (1 mois à 1 an).
- attente d'une réévaluation (en cours) au niveau européen du rapport bénéfice-risque de cet AINS
 - o outre la notion de l'utilisation de la dose minimale efficace sans dépasser 15 jours
 - o de l'utilisation dans les indications actuelles (douleurs aiguës, traitement symptomatique de l'arthrose douloureuse et des dysménorrhées) seulement en 2ème intention
 - o sans association à d'autres médicaments hépato-toxiques et/ou chez des patients éthyliques toxicomanes, fébriles et/ou avec manifestations grippales
 - o avec arrêt en cas de fièvre et de manifestations grippales

Pholcodine et risque de sensibilisation aux agents curarisants

- Utilisée dans le traitement de courte durée des toux sèches et des toux d'irritation (toux non productive gênante), depuis la fin des années 1960
- Dérivé morphinique comportant comme les curares des groupements ammonium quaternaire
- En France, 51 spécialités à base de pholcodine ont une AMM, dont 23 sont commercialisées à ce jour. Survenue de réactions allergiques aux curares, rares mais graves lors d'anesthésies.

Etudes suédoises faisant la relation entre le faible risque de choc anaphylactique aux curares et la très faible consommation de pholcodine. Etudes menées en Norvège :

- o Relation entre chocs anaphylactiques aux curares et IgE spécifiques à la pholcodine
 - o Arrêt de la commercialisation de tous les produits à base de pholcodine qui a permis de réduire très significativement les cas d'anaphylaxie aux curares.
- Dans l'attente des conclusions européennes, prévues pour juillet 2011, la Commission d'AMM recommande le passage en prescription médicale obligatoire fait depuis le 04/05/2011

3- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ADALIMUMAB (Humira®) Aggravation de psoriasis Dermatologie Observations chez 4 patients traités par étanercept pour psoriasis pendant plusieurs années (avec une efficacité nette au moins dans 3 cas) qui, après remplacement par adalimumab, ont vu une nette aggravation de leur psoriasis (après 2 à 6 mois). J Dermatol Treat 22 : 75-8 2011 Paradoxical worsening of psoriasis when switching from etanercept to adalimumab. Bhutani et coll
AGOMELATINE (Valdoxan®) Prise de poids Sensations vertigineuses Métabolisme Deux observations chez des patients préalablement traités par des IRS. Prise de 4 kg en 3 mois dans un cas, poids reperdu à l'arrêt. Dans l'autre, sensations vertigineuses. Ann Gen Psy 10 on-line 2011 Switching from serotonin reuptake inhibitors to agomelatine in patients with refractory obsessive-compulsive disorder. Fernando et coll
AMANTADINE (Mantadix®) Oedème de la cornée Ophtalmologie Cas chez une femme de 77 ans qui a développé un oedème cornéen bilatéral après une quinzaine de jours de traitement pour tremblements. Perte d'acuité visuelle avec douleurs oculaires et hallucinations (visuelles, mais aussi auditives). A l'examen, augmentation très importante de l'épaisseur de la cornée avec oedème diffus. Amélioration nette en 2 semaines après arrêt du traitement et corticoïdes locaux. Jap J Ophthalmol 55 : 71-4 2011 Sudden onset of amantadine-induced reversible bilatéral corneal edema in an elderly patient. Hotehama et coll
AMANTADINE (Mantadix®) Oedème de la cornée Ophtalmologie Chez un patient de 43 ans traité pour maladie de Parkinson depuis 4 mois, diminution marquée de l'acuité visuelle. Oedème cornéen marqué à la lampe à fente. Récupération d'une acuité visuelle nette en 2 semaines après l'arrêt du traitement. Acta Ophthalmol 89 : 198-9 2011 Sudden bilateral corneal oedema in a patient with Parkinson's. Park et coll
AMIODARONE (Cordarone®) Interaction Première publication d'une interaction entre amiodarone et amitriptyline (Laroxyl®). Trois semaines après ajout à ce traitement (pris depuis 1 an sans problème) d'amiodarone pour fibrillation auriculaire, troubles extrapyramidaux avec difficultés à parler, décharges dans les extrémités, puis dyskinésies faciales. Evolution favorable à l'arrêt de l'amitriptyline. Disparition rapide des dyskinésies et de la dysarthrie. Am J Gen Pharmacother 8 : 595-8 2010 Extrapyramidal symptoms with the concomitant use of amitriptyline and amiodarone in an elderly patient. Pawar et coll
AMIODARONE (Cordarone®) Lombalgies Rhumatologie Cas d'un patient de 47 ans traité par amiodarone iv avant cardioversion électrique pour fibrillation auriculaire. Dans les 10 minutes du début de la perfusion, lombalgies violentes avec sensation de bouffées de chaleur. Arrêt de la perfusion et disparition en 5 minutes de la symptomatologie. Reprise à un débit plus faible et réapparition des mêmes symptômes. Pas de symptômes sous amiodarone per os. Rôle du solvant ? Cardiology 117 : 275-7 2011 Acute disabling low back pain during intravenous administration of amiodarone : could intravenous to oral switch therapy be a safe strategy ? Manzano-Fernandez et coll
AMIODARONE (Cordarone®) Crampes musculaires Métabolisme Sévères rapportées chez un homme de 32 ans traité pour tachycardie par ré-entrée intraauriculaire récidivante (par voie iv avec de fortes doses). Par épisodes récidivants de quelques minutes et particulièrement intenses. A l'examen, simple tension des muscles concernés. Pas d'élévation des CPK. Persistance d'épisodes de crampes sous amiodarone par voie orale et leur disparition en passant à une dose plus faible (200 mg/j). Br J Clin Pharmacol 71 : 624-5 2011 Severe muscle cramps after intravenous administration of amiodarone-a novel potentially dose-dependent adverse effect. Saha et coll

AZITHROMYCINE (Zithromax®) Interaction Avec la simvastatine (Zocor®, Lodales®) chez un patient de 73 ans, insuffisant rénal chronique, diabétique, hypertendu qui a développé une rhabdomyolyse après 1 semaine de traitement par azithromycine associé à un traitement antérieur par simvastatine (pris sans problème depuis 2 ans). Am J Kidney Dis 57 : B20 2011 Rhabdomyolysis caused by unusual interaction between simvastatin and azithromycin. Alreja et coll
BEVACIZUMAB (Avastin®) Perforation de la cloison nasale ORL Trois cas chez des patients traités pour cancer colorectal métastatique. Révélée par épistaxis, rhinorrhée, gêne nasale plus ou moins douleurs. Nouveau type d'effet indésirable lié à l'effet anti-VEGF (anti-angiogène) du bevacizumab. Med Oncol 28 : 88-93 2011 Nasal septum perforation and bevacizumab. Power et coll.
CEFEPIME (Axéprim®) Encéphalopathie Neurologie Chez une patiente de 80 ans en dialyse péritonéale chronique, traitée pour infection de l'endomètre. Au bout de 2 jours de traitement (2 g/j) délire, agitation, confusion puis le lendemain dystonie. A l'EEG, anomalies à type de décharges diffuses. Evolution favorable à l'arrêt. Pas de notion des concentrations circulantes de céfépime (a priori excessives du fait de l'insuffisance rénale). J Clin Med Assoc 74 : 87-90 2011 Cefepime-related encephalopathy in peritoneal dialysis patients. Liu et coll.
CETUXIMAB (Erbix®) Psoriasis Dermatologie Chez un homme de 47 ans traité pour cancer laryngé (400 mg/m2/sem). 12 jours après la première administration éruption papulopustuleuse folliculaire de la face avec une atteinte papulosquameuse des membres et des lésions hyperkératosiques érythémateuses palmo-plantaires. Traitement poursuivi sous traitement local. Après la fin de la chimiothérapie les lésions psoriasiformes et l'éruption acnéiforme ont disparu en 2 mois. Australas J Dermatol 52 : 56-8 2011 Psoriasis induced by cetuximab. A paradoxical effect. Mas-Vidal et coll.
DAPTOMYCINE (Cubicin®) Hyperéosinophilie Hématologie Observation chez un homme de 63 ans dans le cadre du traitement d'une infection articulaire. Après 6 jours de traitement, NF : 7620 GB mm3 dont 11 % d'éosinophiles. Pourcentage passant à 34 % avec 26 j. Pas d'atteinte pulmonaire associée. Disparition de l'hyperéosinophilie à l'arrêt. Am J Health Sys Pharm 67 : 2107-9 2010 Daptomycin-induced eosinophilia without pulmonary involvement. Doan et coll
DASATINIB (Sprycel®) Ulcérations coliques Hépatogastro-entérologie Traitement en relais d'un traitement antérieur par imatinib pour LMC chez une femme de 43 ans. Anémie, thrombopénie persistantes. Diarrhée puis méléna. Mise en évidence d'ulcérations hémorragiques coliques. Evolution favorable de ceux-ci après arrêt du traitement, la patiente étant prise en charge pour greffe de moelle. Int J Haematol 82 : 556-8 2010 Haemorrhagic colonic ulcers caused by dasatinib for chronic myelogenous leukemia. Osto et coll.
DASATINIB (Sprycel®) Epanchement pleural Epanchement péricardique Pneumologie et Cardiologie Dix cas (8 hommes et 2 femmes) âgés de 44 à 69 ans, traités pour LMC en phase chronique (50-100 mg/j pendant 13-33 mois du fait d'une résistance ou d'une intolérance à l'imatinib). Epanchement pleural 9 fois et péricardique 1 fois. Dans 4 des 7 cas où le traitement a été interrompu avec mise en route de furosémide et de corticoïdes, évolution favorable avec possibilité de reprendre ensuite sans problème le dasatinib. Dans un cas, le traitement avait été poursuivi (avec traitement corticoïdes). Dans les 2 derniers cas, évolution favorable à l'arrêt mais réapparition à la reprise du dasatinib. Haematologica 96 : 15 2011 Pleural and pericardial effusions in chronic myeloid leukemia patients receiving low-dose dasatinib. Eskaran et coll
ERLOTINIB (Tarceva®) Uvéite Ophtalmologie Premier cas publié d'uvéite antérieure bilatérale avec gêne visuelle, photophobie, douleurs oculaires, baisse de l'acuité visuelle. Le traitement (pour cancer non à petites cellules du poumon) était commencé depuis 6 semaines). Simultanément, nausées, diarrhée, céphalées. Diagnostic d'uvéite sévère. Evolution favorable sous corticoïdes et atrophie. Eur J Clin Pharmacol 66 : 1277-8 2010 Bilateral anterior uveitis secondary to erlotinib. Lin et coll

ETANERCEPT (Enbrel®) Maladie inflammatoire du tube digestif Hépato-gastro-entérologie Huit cas (série rétrospective) d'adolescents traités pour arthrite juvénile. Durée de traitement 7-78 mois lorsque sont survenus douleurs abdominales, anorexie, diarrhée, ulcérations buccales et/ou abcès de l'anus. Dans 5 cas, a été posé un diagnostic de maladie de Crohn et dans 3 cas, maladie inflammatoire du tube digestif sans plus de précision. Evolution favorable de cet effet indésirable paradoxal dans tous les cas à l'arrêt + traitements spécifiques (infliximab, azathioprine et/ou une salazine). Rheumatology 49 : 1694-8 2010 Occurrence of inflammatory bowel disease during treatment of juvenile idiopathic arthritis with etanercept. A french retrospective study. Dallochio et coll
FUSIDIQUE (ACIDE) (Fucidine®) Interaction Autre observation chez un patient traité au long cours par l'atorvastatine et qui, un mois après instauration d'un traitement par acide fusidique (dans le cadre d'une ostéomyélite), a présenté myalgies, dysphagie et faiblesse musculaire d'allure ascendante qui ont amené à poser un diagnostic de syndrome de Guillain-Barré (traité par immunoglobuline). Diagnostic de rhabdomyolyse porté lors d'une hospitalisation pour détresse respiratoire et insuffisance rénale. Anesthesia 65 (suppl 1) 2010 Rhabdomyolysis secondary to atorvastatin and fusidic acid or Guillain Barre Syndrome ? Mc Clune et coll
FUSIDIQUE (ACIDE) (Fucidine®) Interaction Quatre cas, trois avec la simvastatine et un avec l'atorvastatine avec manifestations cliniques simulant un syndrome de Guillain-Barré. Traitement ancien par simvastatine (entre 2 et 7 ans). Symptomatologie apparue entre 19 et 36 j de la co-administration d'acide fusidique : sensations de faiblesse musculaire d'installation très progressive. Diagnostic sur le taux des CPK avec dans 2 cas, insuffisance rénale ou aggravation d'insuffisance rénale. Diab Med 27 696-700 2010 Severe statin-induced rhabdomyolysis mimicking Guillain-Barré syndrome in four patients with diabetes mellitus. Collidge et coll
IMATINIB (Glivec®) Insuffisance cardiaque congestive Cardiovasculaire Chez une femme de 70 ans traitée pour une tumeur GIST. Dyspnée, hypertension. Cardiopathie dilatée à l'échocardiographie avec réduction de la fraction d'éjection, régurgitation mitrale et hypertension artérielle pulmonaire. Evolution favorable à l'arrêt et initialement traitement diurétique. Int J Cardiol 145 : 148-50 2010 Congestive heart failure during imatinib mesylate treatment. Turrisi et coll.
LAMOTRIGINE (Lamictal®) Crises oculogyres Neurologie Première publication d'un tel effet indésirable chez 4 patients ayant reçu des doses importantes (soit dans le cadre d'une escalade thérapeutique soit dans celui d'une erreur d'administration). Chez des enfants 3, 10 et 11 ans et un homme de 25 ans. Evolution favorable après réduction posologique. Epilepsia 52 : e4-e6 2011 Oculogyric crises secondary to lamotrigine overdose. Veerapandian et coll
LANSOPRAZOLE (Lanzor®) Lupus cutané Dermatologie Observation d'une femme de 65 ans traitée pour un RGO. Après 2 semaines de traitement, éruption prurigineuse d'abord sur le thorax puis les bras, les jambes, le dos. Vue 2 semaines plus tard avec une éruption généralisée faite de lésions érythémateuses annulaires et polycycliques. Diagnostic de lupus cutané confirmé histologiquement et par des taux élevés d'anticorps antinucléaires. Evolution favorable dans les 8 semaines de l'arrêt avec ensuite disparition des anticorps. Eur J Dermatol 20 : 860-1 2010 Anti-RO and anti-LO antibody positive subacute cutaneous lupus erythematosus induced by lansoprazole. Mccourt et coll.
LISINAPRIL (Prinivil®) Atteinte hépatique Hépato Gastro Entérologie Chez une femme de 30 ans (HTA + syndrome néphrotique). Après 8 mois de traitement, ictère, tension douloureuse de l'hypochondre droit. Elévation des transaminases et hyperbilirubinémie. Aspect d'hépatite active avec infiltrats inflammatoires des espaces portes faits surtout de lymphocytes. Evolution favorable à l'arrêt. Am J Health Syst Pharm 67 : 1354-6 2010 Unique case of presumed lisinopril-induced hepatotoxicity. Zalawadiya et coll.
MOXIFLOXACINE (Izilox®) Etat de mal épileptique Neurologie Chez une femme de 23 ans traitée pour infection urinaire 12h après la 3ème administration (400 mg/j). Crises tonico-cloniques généralisées évoluant vers un état de mal qui a duré plus de 20 minutes. Rôle possible d'une insuffisance rénale chronique. Eur J Clin Pharmacol 67 : 103-4 2011 Status epilepticus attributed to moxifloxacin to an adolescent patient with spina bifida occulta. Qiao et coll

NATALIZUMAB (Tysabri®) Atteinte hépatique Hépatogastro-entérologie Série de 4 cas chez des patients âgés de 33 à 58 ans pour une SEP. Dans 3 cas les 2 semaines suivant la 1ère administration avec nausées, ictère, augmentation des transaminases, hyperbilirubinémie. Evolution favorable dans tous les cas. Alim Pharmacol Ther 31 : 1028-35 2010 Clinically significant liver injury in patients treated with natalizumab. Bezabeh et coll.
OMEPRAZOLE (Mopral®) Néphropathie interstitielle aiguë Néphrologie Cas d'une femme de 73 ans qui se présente avec la notion de malaise avec céphalées, myalgies, douleurs abdominales, fièvre et frissons. Elle prenait de l'omeprazole depuis 10 mois. Mise en évidence d'une insuffisance rénale. A la biopsie rénale, infiltrats lymphocytaires associées à des eosinophiles et des plasmocytes de l'interstitium rénale. J Am Ger Soc 58 : 2443-4 2010 Late-onset omeprazole-associated acute interstitial nephritis. Ni et coll
PAROXETINE (Deroxat®) Hallucinations auditives Neuro Psychiatrie Chez une femme de 77 ans traitée depuis un peu plus de 2 semaines (croyait entendre ses enfants). Disparition immédiate à l'arrêt de la paroxétine. Psy Clin Neurosci 64 : e666-7 2010 Auditory hallucinations with clinical dosage of paroxetine. Shimizu S et al.
PEGINTERFERON ALPHA 2a (Pegasys®) Épanchement pleural Pneumopathie interstitielle Pneumologie Chez un patient traité pour hépatite C (pendant 12 semaines en association avec la ribavirine qui a du être interrompue en raison d'une hémolyse). Après 33 semaines de peginterferon, fièvre, toux non productive, myalgies et dyspnée. Mise en évidence alors d'un épanchement pleural bilatéral et aspects caractéristiques de pneumopathie interstitielle à la radio et au scanner thoracique. Lavage broncho-alvéolaire : nbx macrophages et lymphocytes. Amélioration nette sous corticothérapie et après arrêt du traitement suspecté responsable. South Med J 104 : 140-2 2011 Simultaneous occurrence of pleural effusion and interstitial pneumonitis after treatment with pegylated interferon for hepatitis C infection. Ji et coll
SALBUTAMOL (Ventoline®) Tachycardie ventriculaire Cardiologie Chez une femme de 24 ans, enceinte, présentant une aggravation de son asthme traitée par aérosol de salbutamol. Dans les suites très proches de ce traitement salves de tachycardie ventriculaire asymptomatiques avec bloc de branche gauche. Un peu après le même jour, nouvel aérosol de salbutamol avec déclenchement de salves de TV soutenue. Evolution favorable sous sulfate de magnésium et lidocaïne. Ensuite à l'ECG, simple tachycardie sinusale avec quelques extrasystoles ventriculaires. Diagnostic posé de TV liée à la grossesse et sensible aux catécholamines. Traitement par bêta-bloquants. Cardiology 4 : 39-44 2010 Ventricular tachycardia in pregnant woman. Kotchetkov et coll
SULFADIAZINE (Flammazine®) Insuffisance rénale aiguë Néphrologie Associée à une cristallurie chez une femme de 22 ans. Après 5 jours de traitement, nausées, vomissements, douleurs abdominales et oligurie. Mise en évidence d'une insuffisance rénale, hématurie macroscopique, leucocyturie, protéinurie, cristallurie. N Engl J Med 363 : 1749-58 2010 A 22-year old woman with blurred vision and renal failure. Young et coll.
SULFASALAZINE (Salazopyrine®) Interaction Avec une antivitamine K (warfarine) après adjonction au traitement de salazopyrine pour une maladie inflammatoire du tube digestif. Elévation de l'INR et saignement. J Clin Pharm Ther 36 : 246-8 2011 A case of sulfasalazine potentiating the hypoprothrombinémie effect of warfarin resulting in bleeding. Hall et coll
SUNITINIB (Sutent®) Syndrome néphrotique Néphrologie Deux patients traités après néphrectomie pour cancer du rein par des cures de 2 semaines de sunitinib (séparées de périodes de 2 semaines sans traitement). Au bout d'une vingtaine de mois, protéinurie massive avec hypertension artérielle non contrôlée. Am J Kidney Dis 57 : B51 2011 Sunitinib induced nephrotic range proteinuria. Ker et coll
TENOFOVIR-EMTRICITABINE (Truvada®) Hypokaliémie Métabolisme Avec alcoolose métabolique. Traitement en cours depuis 2,5 ans (avec lopinavir-ritonavir et saquinavir pour une infection VIH). Patient de 42 ans hospitalisé pour impotence fonctionnelle et confusion. Kaliémie à 2,3 avec fonction rénale normale, pH 7,48. Nécessité d'arrêter le traitement. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010 : 28(9) : 655-6. 2010 Tenofovir associated hypokalaemia in a patient with normal renal function. Elizalde et coll.

TRAMADOL (Topalgic®)

Syndrome de sevrage néo-natal Gynéco-Obstétrique

Chez un prématuré qui avait été exposé in utero, prise par la mère de 600/800 mg/j. Agitation, tremulations puis mouvements convulsifs avec un maximum au 5ème jour. Observation où l'intérêt de la clonidine pour la prise en charge est documenté.

Ann Pharmacother 44 : 1342-4 2011 Treatment of neonatal withdrawal with clonidine after long-term high dose maternal use of tramadol. O'Mara et coll

VIGIPHARM - AMIENS

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

ET DE RENSEIGNEMENT SUR LE MEDICAMENT DE PICARDIE

SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'AFSSAPS, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A) Nouvelle alerte concernant la dronédarone (Multaq®)	2
B) Retrait programmé, Afssaps 07 juillet 2011, (pour le 27 octobre) de l'AMM du Noctran®	2
C) Rappel sur les modalités d'administration du méthotrexate oral (Norvatrex®, Méthotrexate Bellon® et Imeth®)	3
D) Risque de confusion entre Néosynéphrine AP-HP et Prostigmine®	3
E) Communication de la FDA sur des risques potentiels du Victoza® (liraglutide)	3
F) Interrogations de l'Association des médecins allemands à propos de cas de cancers du pancréas sous exénatide (Byetta®)	4
G) Attention, la concentration en adrénaline est différente entre Lidocaïne Aguettant Adrénaline® et Xylocaïne Adrénaline®	4
H) Modiodal® (modafinil) 100 mg : indication restreinte à la somnolence des adultes atteints de narcolepsie, avec ou sans cataplexie	4
I) Tenir compte du risque avéré de paraplégie/tétraplégie après injection intrarachidienne de corticoïdes	5
J) La baclofène (Lioréal® est ses génériques) n'a pas d'indication dans la prise en charge de l'alcool-dépendance quelle soit d'origine cérébrale ou qu'elle soit liée à différentes affections (SEP, pathologie médullaires)	5
2- QUELQUES DONNÉES RÉCENTES SUR LE RISQUE DE LEUCO-ENCÉPHALOPATHIES MULTIFOCALLES PROGRESSIVES SOUS TYSABRI® (NATALIZUMAB)	5
3- POLYMORPHISME GÉNÉTIQUE ET RISQUE DE SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON SOUS CARBAMAZÉPINE (Tégrétol®)	6
4- RISQUE CONFIRMÉ D'INVAGINATION INTESTINALE SOUS ROTARIX MAIS POUVANT ÊTRE CONSIDÉRÉ COMME TRÈS FAIBLE PAR RAPPORT AU BÉNÉFICE DU VACCIN	7
5- LIEN POSSIBLE ENTRE INHIBITEURS DE LA DPP-4 ET INFECTIONS RESPIRATOIRES HAUTES	7
6- AUGMENTATION DU RISQUE D'ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES SOUS VARENICLINE (Champix®)	8
7- LA DÉCLARATION DE PHARMACOVIGILANCE EST MAINTENANT OUVERTE AUX PATIENTS ET AUX ASSOCIATIONS DE PATIENTS	8
8- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	9

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

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

Impression : CHU-AMIENS



Comité de rédaction :

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

PHARMACOVIGILANCE

CHU Sud 80054 AMIENS Cedex 1

Tél : 03 22 45 54 10 / 03 22 45 57 88

Fax : 03 22 45 56 60

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

Rédacteur en chef : Pr M. Andréjak

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

ISSN :

A) Nouvelle alerte concernant la dronédarone (Multaq®)

La dronédarone (Multaq®) est un antiarythmique de structure proche de celle de l'amiodarone (sans iode) son intérêt est de réduire le risque de l'un des effets indésirables de l'amiodarone, les dysthyroïdies, mais avec également d'autres modifications de structure dans le but de réduire le risque d'accumulation avec une demi-vie de 27 à 31h c'est-à-dire beaucoup plus courte que celle de l'amiodarone (20 à 100 j). Dès les études pré-AMM, étaient ressortis des aspects particuliers de sécurité d'emploi : effets digestifs parfois sévères, vomissements et diarrhées, élévations de la créatininémie, aggravations d'insuffisance cardiaque en cas de dysfonction cardiaque sévère. Par ailleurs, dans la seule étude comparant l'efficacité de la dronédarone à celle de l'amiodarone dans la fibrillation auriculaire paroxystique, le nombre d'arrêts de traitement pour récurrence de fibrillation auriculaire ou effet indésirable était plus important sous dronédarone.

L'indication du médicament a de ce fait, été limitée aux patients adultes cliniquement stables présentant un antécédent de fibrillation auriculaire ou en fibrillation auriculaire non permanente afin de prévenir les récurrences de fibrillation auriculaire ou de ralentir la fréquence cardiaque. Ce médicament est par ailleurs contre-indiqué chez les patients présentant des conditions hémodynamiques instables en particulier les patients avec des symptômes d'insuffisance cardiaque au repos ou lors d'un effort minimum (correspondant au patient de classe IV de la NYHA et de la classe III NYHA instable). La dronédarone n'est pas recommandée chez les patients ayant présenté un épisode récent (1-3 mois) d'insuffisance cardiaque de classe III NYHA ou dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche est < 35 %.

Une première alerte (communiqué Afssaps du 21/01/2011) avait concerné le risque hépatotoxique (avec des cas d'hépatite ayant justifié une greffe hépatique). Tout récemment, a été annoncé l'interruption d'un essai (de phase IIb PALLAS) mené chez des patients atteints de fibrillation auriculaire permanente (c'est-à-dire en dehors de l'indication actuelle du produit). Cette décision fait suite à l'observation d'une augmentation des accidents cardiovasculaires dans le groupe de patients traités par la dronédarone par rapport à un placebo. Dans l'attente de l'analyse des données de l'étude PALLAS, et de la très prochaine réévaluation européenne du rapport bénéfice-risque du produit, l'Afssaps recommande aux professionnels de santé la plus grande vigilance, avant toute nouvelle prescription ou renouvellement du traitement par la dronédarone.

Il est notamment recommandé de prendre en compte avant toute prescription de dronédarone :

- le risque individuel d'évolution d'une FA non permanente vers une FA permanente
- les autres facteurs de risques cardio-vasculaires
- le risque d'hépatites cytolitiques (signalé par lettre aux médecins le 21 janvier 2011)

B) Retrait programmé, Afssaps du 07/07/2011 (pour le 27 octobre) de l'AMM du Noctran®

Fin juin, l'Afssaps a annoncé ce retrait. Elle a en effet considéré (faisant suite à l'avis formulé par la Commission d'AMM début mars) que le rapport bénéfice-risque du Noctran® (clorazépate dipotassique 10 mg, acépromazine 0,75 mg, acéprométazine 7,5 mg) est désormais défavorable, en raison notamment de l'association de trois substances actives exposant les patients à un cumul des risques d'effets indésirables, de la persistance du mésusage constaté notamment au sein de la population âgée (non-respect de la durée de traitement et de la posologie administrée) et du risque, potentiellement fatal, encouru par le patient de surdosage volontaire.

Le retrait d'AMM du Noctran®, sera effectif le 27 octobre 2011. Il est de ce fait demandé aux prescripteurs :

- d'informer les patients que la spécialité Noctran® ne sera plus disponible à partir de cette date ;
- d'organiser l'arrêt progressif du traitement par Noctran® des patients actuellement traités de façon prolongée.

Compte tenu de l'utilisation chronique de cette spécialité chez un certain nombre de patients, ce délai vous permettra de réévaluer les besoins d'un traitement hypnotique, et de proposer, si nécessaire, la meilleure alternative thérapeutique (y compris non médicamenteuse).

Sur un plan pratique, les modalités d'arrêt de Noctran® sont assimilables à celles d'une benzodiazépine à demi-vie longue et sont formulées conformément aux recommandations de la HAS :

- l'arrêt devra être progressif sur 4 à 10 semaines, voire plusieurs mois (3 mois) selon les difficultés de sevrage rencontrées ;
- la posologie doit être réduite progressivement (par le nombre de comprimé, puis de demi-comprimé).

C) Rappel sur les modalités d'administration du méthotrexate oral (Norvatrex®, Méthotrexate Bellon® et Imeth®)

Le méthotrexate oral est notamment indiqué en France dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, du psoriasis de l'adulte, et en traitement d'entretien des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL). Malgré la précision clairement exprimée dans l'AMM que la prise est hebdomadaire, de nouvelles recommandations parues en 2007 et l'incitation faite au prescripteurs de préciser sur l'ordonnance le jour de la semaine où le traitement doit être administré, de nouveaux cas de surdosage par prise quotidienne et non hebdomadaire ont été rapportés en France dont 4 cas depuis début 2011 avec 2 cas d'évolution fatale, un par aplasie médullaire, l'autre par neutropénie et cytolysé hépatique.

Il est précisé dans la lettre de l'Afssaps qu'il s'agit d'erreurs faites par le patient lui-même, mais également d'erreurs de prescription (en mg/jour) ou de rédaction imprécise sur l'ordonnance (absence du rythme de prise), les erreurs ayant été constatées aussi bien en ville qu'à l'hôpital.

Communiqué Afssaps juin 2011.

D) Risque de confusion entre Néosynéphrine AP-HP® et Prostigmine®

Des effets indésirables graves ont été rapportés à la confusion entre des ampoules des spécialités Néosynéphrine AP-HP® 5 mg/ml, solution injectable (phényléphrine) et Prostigmine® 0,5 mg/ml, solution injectable (néostigmine).

Il est rappelé qu'il importe de prendre toutes les dispositions nécessaires pour garantir le bon usage de ces spécialités, notamment au niveau des blocs opératoires (exemple : modification du rangement des médicaments, instauration d'une double vérification, utilisation d'armoire sécurisée...).

Des mesures de minimisation du risque d'erreur médicamenteuse, concernant notamment l'étiquetage, sont en cours d'évaluation.

Communiqué Afssaps juillet 2011.

E) Communication de la FDA sur des risques potentiels du Victoza® (liraglutide)

La FDA informe sur deux données nouvelles concernant la sécurité d'emploi de cet analogue du GLP-1 (incrétinomimétique) indiqué dans le diabète de type 2 en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant :

- risque dose et durée d'exposition dépendant de tumeurs de la thyroïde chez le rongeur (extrapolation de ce risque à l'utilisation chez l'homme)
- survenue de pancréatites aiguës dans les essais cliniques.

Communiqué Afssaps juillet 2011.

F) Interrogations de l'Association des médecins allemands à propos de cas de cancers du pancréas sous exénatide (Byetta®)

A la suite de deux cas notifiés, de cancers du pancréas chez des patients traités par exénatide, une recherche dans la base de données de pharmacovigilance de l'Institut allemand pour les médicaments et les dispositifs médicaux (BfARM, équivalent de l'Afssaps) a permis de retrouver 11 cas de cancer du pancréas chez des personnes prenant l'exénatide (analogue du GLP-1 indiqué dans le diabète de type 2). Dans ces 11 cas, le cancer du pancréas a été diagnostiqué un an après le début du traitement par exénatide.

Dans cette base de données, il n'y avait pas d'élévation notable des cas de cancer du pancréas avec les autres antidiabétiques.

L'association des médecins allemands souligne que le taux plus élevé de notifications pour l'exénatide pourrait être dû à un « biais de notification » : le cancer du pancréas pourrait être plus souvent rapporté par les médecins déjà sensibilisés au risque de pancréatite. Il faut noter que dans la base de données de pharmacovigilance américaine, il y a aussi une fréquence élevée de notifications de cancer du pancréas et de pancréatite avec l'exénatide, ainsi qu'avec l'inhibiteur de la DPP-4 sitagliptine (Januvia®) comparé aux autres antidiabétiques.

Dans la base de données allemande, un seul cancer du pancréas a été notifié avec l'autre analogue du GLP-1 liraglutide (Victoza®) mais de commercialisation beaucoup plus récente.

En France, Byetta® fait partie des médicaments faisant l'objet d'une surveillance renforcée, il avait été soupçonné d'augmenter le risque de pancréatite, mais cela n'a pas été confirmé jusqu'à présent. Dans la liste des médicaments sous surveillance renforcée, sont cités à la fois les risques potentiels de pancréatite et de cancer, notamment du pancréas.

De nouvelles études s'avèrent nécessaires pour infirmer ou confirmer ce risque.

Communiqué de l'Akdä (Association des médecins allemands) mai 2011.

G) Attention, la concentration en adrénaline est différente entre Lidocaïne Aguettant Adrénaline® et Xylocaïne Adrénaline®

A la suite de surdosages liés à une méconnaissance de la concentration en adrénaline des solutions injectables contenant de l'adrénaline, l'Afssaps rappelle que la concentration en adrénaline n'est pas la même entre ces deux spécialités qui ne sont donc pas substituables. Ces spécialités ont la même concentration en lidocaïne, mais la concentration en adrénaline est 2 à 2,5 fois plus élevée dans la Lidocaïne adrénaline Aguettant® que dans la Xylocaïne Adrénaline®.

Communiqué Afssaps avril 2011.

H) Modiodal® (modafinil) 100 mg : indication restreinte à la somnolence des adultes atteints de narcolepsie, avec ou sans cataplexie

L'indication du Modiodal® est maintenant limitée à la somnolence excessive chez les adultes atteints de narcolepsie, avec ou sans cataplexie. En effet, dans ses autres indications (hypersomnie idiopathique et somnolence diurne associée au syndrome d'apnées du sommeil) son bénéfice a été jugé inférieur au risque psychiatrique, cutané et cardiovasculaire. Il est également rappelé que le modafinil ne doit pas être utilisé en cas d'HTA non contrôlée, d'arythmie cardiaque et chez les femmes enceintes et qu'il doit être interrompu en cas de réaction cutanée sévère, de réaction d'hypersensibilité ou de trouble psychiatrique en particulier d'idées suicidaires.

Communiqué Afssaps mars 2011.

I) Tenir compte du risque avéré de paraplégie/tétraplégie après injection intrarachidienne de corticoïdes

Une enquête de pharmacovigilance menée en 2008 sur des paraplégies/tétraplégies au décours d'injections radioguidées de glucocorticoïdes a conduit à revoir les indications de ces injections radioguidées de glucocorticoïdes. Ces injections ne sont donc indiquées au rachis cervical qu'en cas de névralgies cervico-brachiales évoluant depuis plusieurs mois malgré des traitements bien conduits et au rachis lombaire en cas de lombo-radicalgies rebelles au traitement médical (pouvant inclure des injections épidurales interépineuses). Est également précisée la nécessité :

- d'informer le patient du risque de tétra/paraplégie,
- de ne pas cathétériser les foramens cervicaux ou lombaires afin de rester à distance d'éventuelles artères à destination médullaire,
- d'éviter l'injection radioguidée sur un rachis opéré. *Afssaps avril 2011.*

J) La baclofène (Lioréal® est ses génériques) n'a pas d'indication dans la prise en charge de l'alcoolodépendance quelle soit d'origine cérébrale ou qu'elle soit liée à différentes affections (SEP, pathologie médullaires)

Le baclofène est un traitement symptomatique de la spasticité. Son analogie structurale avec le GABA a conduit à l'utiliser hors AMM pour traiter l'alcoolodépendance. L'Afssaps rappelle :

- qu'aucune étude clinique n'a montré son intérêt dans l'alcoolodépendance,
- que les données de sécurité sont limitées. Les doses prescrites dans cette indication sont généralement très supérieures à celles autorisées,
- que certains de ses effets indésirables sont plus fréquents et plus graves chez les malades alcoolodépendants (abaissement du seuil épileptogène, hyponatrémie, syndrome sérotoninergique, hémorragie digestive),
- que ces précautions d'emploi se superposent aux pathologies associées à l'alcoolodépendance (insuffisance hépatique ou rénale, ulcère digestif, troubles du comportement).

Communiqué Afssaps juin 2011.

2- QUELQUES DONNÉES RÉCENTES SUR LE RISQUE DE LEUCO-ENCÉPHALOPATHIES MULTIFOCALES PROGRESSIVES SOUS TYSABRI® (NATALIZUMAB)

Il s'agit de la présentation de données de suivi dans le cadre de plusieurs registres qui répertorient les cas de cette complication bien identifiée et redoutable (liée à l'activation du virus JC et responsable de la survenue de manifestations neurologiques cognitives et psychiatriques de ce traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente (cf Vigipharm de janvier-février 2009).

En France, l'étude Tysedmus a été mise en place à la demande de l'Afssaps en 2007 dans le cadre du plan de gestion des risques. Les données actuelles de cette étude ont été présentées en avril aux Journées de Neurologie de langue française à Paris. Une analyse des dossiers de 1711 patients a été présentée avec 8 cas de LEMP (dont un d'évolution fatale).

Presque simultanément, la FDA fait état de chiffres d'incidence en fonctions de la durée de traitement : 0,3/1000 jusqu'à 24 perfusions, 1,5/1000 entre 25 et 36 et 0,9 entre 37 et 48 perfusions. Par ailleurs, il était fait état du nouveau facteur de risque de constituer l'exposition des patients à un traitement immunosuppresseur (mitoxantrone, azathioprine, méthotrexate, cyclosporine, cyclophosphamide et mycophénolate) soit avec le traitement par Tysabri, soit concomitamment.

Ce dernier point était précisé dans une présentation récente (30 mai) d'une étude américaine au congrès de l'European Neurological Society à Lisbonne. Les données collectées auprès de quelque 75 500 patients traités par natalizumab suggèrent que l'usage préalable d'immunosuppresseur et la durée de traitement par natalizumab sont associés indépendamment au risque de LEMP. La présence d'anticorps anti-virus JC semble également être un facteur de risque potentiel.

Le risque estimé de LEMP pour les patients sans antécédent de traitement immunosuppresseur était de 0,19 cas pour 1 000 patients traités par natalizumab depuis moins de deux ans et de 1,13 pour 1 000 avec un traitement de plus de deux ans.

Chez les patients ayant reçu préalablement des immunosuppresseurs, le risque de LEMP était de 0,42 cas pour 1 000 en cas de traitement par natalizumab inférieur à deux ans et de 4,35 cas pour 1 000 avec un traitement de plus de deux ans.

Malgré, ce risque d'une complication particulièrement sévère, le rapport bénéfice/risque du Tysabri dans des formes particulièrement graves de sclérose en plaques reste unanimement considéré comme favorable. Le risque de LEMP doit être pris en compte avec un suivi par IRM cérébrale et une surveillance régulière à la recherche de symptômes précoces évocateurs de LEMP pouvant justifier la recherche d'ADN du virus JC.

3- POLYMORPHISME GÉNÉTIQUE ET RISQUE DE SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON SOUS CARBAMAZÉPINE (Tégrétol®)

Dans le même numéro de New England Journal of Medicine ont été publiées deux études faisant état de variants alléliques dans le système HLA associés à un risque de réactions cutanées sévères en particulier de syndrome de Stevens-Johnson associées à la prise de carbamazépine.

La première étude (1) a été menée en Europe (Royaume Uni, Pays Bas, Belgique, Suisse) et aux USA.

Il s'agit d'une étude d'association sur génome entier de 22 patients ayant développé un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse induit par la carbamazépine, 43 avec un exanthème maculopapuleux provoqué par la carbamazépine et 3.987 contrôles. Les résultats ont été répliqués dans une cohorte de 145 patients ayant développé des réactions d'hypersensibilité induites par l'anti-épileptique.

L'analyse a permis d'identifier l'allèle HLA-A*3101 comme étant associé de manière significative au risque de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse et d'exanthème maculopapuleux, les multipliant respectivement par 12,41 et par 8,33 par rapport à l'allèle sauvage. Surtout, cet allèle multiplie par 25,93 le risque de syndrome de Stevens-Johnson.

La prévalence de l'allèle HLA-A*3101 varie de 2 % à 5 % dans les populations occidentales.

Globalement, la présence de cet allèle augmente le risque d'hypersensibilité à la carbamazépine de 5 % à 26 % tandis que son absence réduit ce risque de 5 % à 3,8 %, d'où l'intérêt qu'il pourrait y avoir à la recherche de cet allèle préalablement à l'instauration du traitement. Selon les estimations, il faudrait réaliser une analyse génétique de 39 à 83 patients pour prévenir un cas d'hypersensibilité à la carbamazépine.

Dans l'autre étude (2) des auteurs taiwanais ont recruté 4.877 patients dans 23 hôpitaux et réalisé un génotypage d'un échantillon d'ADN sanguin afin de savoir lesquels étaient porteurs de l'allèle HLA-B1502 (allèle trouvé associé à un surrisque de syndrome de Stevens-Johnson dans une étude antérieure à Taïwan).

La carbamazépine a été déconseillée aux 372 patients ainsi identifiés, 7,7 % de la cohorte, tandis qu'elle a été suggérée aux autres. Les patients ont été suivis pendant deux mois au cours desquels ils étaient interrogés par téléphone une fois par semaine sur les effets indésirables de leur traitement.

L'analyse a porté sur 4.120 patients non porteurs de l'allèle HLA-B1502 ayant pris de la carbamazépine et 367 patients porteurs de l'allèle n'en ayant pas consommé parmi lesquels 215 ont reçu un autre traitement. Avec cette stratégie, aucun syndrome de Stevens-Johnson n'est survenu. Ce qui justifie que soit réalisée cette recherche dans certaines populations asiatiques.

Des recommandations pour un génotypage préalable aux traitements par carbamazépine pourraient être formulées dans un avenir proche.

1- Mc Cormack M et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. N Engl J Med 2011 ; 364 : 1134-43.

2- Chen P et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 in Taiwan. N Engl J Med 2011 ; 364 : 1126-33.

4- RISQUE CONFIRMÉ D'INVAGINATION INTESTINALE SOUS ROTARIX MAIS POUVANT ETRE CONSIDÉRÉ COMME TRÈS FAIBLE PAR RAPPORT AU BÉNÉFICE DU VACCIN

L'invagination intestinale, complication pouvant conduire au décès des nourrissons touchés, avait conduit en 1999 au retrait du marché après un an seulement de commercialisation du premier vaccin contre le rotavirus (RotaShield). Cet accident inattendu de fréquence estimée à 1/10 000 survenait dans les 10 jours suivant la vaccination ce qui semblait bien correspondre au pic intestinal de replication du virus après absorption du vaccin. Les vaccins développés ensuite, Rotarix® et Rotateq® n'avaient pas montré d'élévation de risque dans les essais cliniques. Ils sont commercialisés dans de nombreux pays dont la France et sont désormais recommandés par l'OMS.

Après une surveillance active de tous les cas d'invagination intestinale dans 69 hôpitaux au Mexique et au Brésil, le CDC (Center for Diseases Control and Prevention d'Atlanta) a conduit une étude cas-témoin, comparant 615 cas et 2.050 contrôles (des enfants de même âge vivant à proximité des cas) avec le Rotarix® dans deux pays d'Amérique latine.

Au Mexique, la première administration de Rotarix® a été associée à une multiplication par 5,3 du risque d'invagination intestinale dans les sept jours suivant la première dose de vaccin.

Au Brésil, de façon surprenante, il n'y avait pas d'élévation de risque après la première administration mais le risque était augmenté après la deuxième, avec une multiplication entre 1,9 et 2,6.

Ainsi, contrairement à ce que les études initiales avaient suggéré, il existe bien un risque d'invagination intestinale aussi avec un des nouveaux vaccins contre le rotavirus. Ce risque est toutefois beaucoup plus faible qu'avec le vaccin retiré en 1999 (1/51 000 au Mexique et 1/68 000 au Brésil).

Mais les auteurs soulignent le bon rapport bénéfice-risque. Le vaccin serait responsable annuellement de 96 invaginations intestinales au Mexique et au Brésil, conduisant à cinq décès. Mais, parallèlement, le vaccin préviendrait annuellement 80.000 hospitalisations et 1.300 décès par diarrhée causée par le rotavirus dans ces deux pays.

A noter qu'en France bien que Rotarix® et Rotateq® aient tous les deux l'AMM, cette vaccination n'est pas intégrée aujourd'hui au calendrier vaccinal du fait de doutes qui avaient été émis par le conseil supérieur d'hygiène publique sur leurs rapports coût-efficacité.

N Engl J Med 2011 ; 364 : 2283-92. Interssueption risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil.

5- LIEN POSSIBLE ENTRE INHIBITEURS DE LA DPP-4 ET INFECTIONS RESPIRATOIRES HAUTES

Les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4) (gliptines) pourraient être associés à un surrisque d'infections respiratoires hautes selon une étude cas-témoins menée aux Pays Bas à partir de la base de données de pharmacovigilance de l'OMS. La cohorte sur laquelle a porté l'étude correspondait aux patients chez qui avaient été déclarés des effets indésirables associés à la prise de médicaments antidiabétiques (305.415 dossiers répartis entre 106.469 infections, les témoins correspondant aux dossiers avec d'autres effets indésirables).

Le taux d'infections déclarées sous gliptine était supérieur au taux d'infections sous metformine. Le risque était ainsi multiplié par 2,3. Il s'agissait de pneumopathies (11,8 %), rhinopharyngites

(10,1 %), infections urinaires (6,2 %), infections non précisées (5,5 %), sinusites (5,1 %) et bronchites (4,8 %).

Les infections respiratoires hautes étaient plus fréquentes en cas de traitement par glitazone, par insuline ou en cas de recours concomitant à au moins trois antidiabétiques, mais elles étaient encore plus fréquentes pour une gliptine avec un risque significatif multiplié par 12,3.

Ce résultat est en accord avec les données des essais cliniques où les rhinopharyngites, les infections respiratoires hautes et les infections associées (bronchites aiguës, pharyngites, sinusites, rhinites) étaient les infections les plus fréquemment rapportées.

Il s'agit d'infections virales plus souvent bénignes que sévères avec cependant un impact pouvant être important sur la qualité de vie.

Les auteurs considèrent que les infections pourraient être liées au diabète lui-même, mais qu'un effet direct d'un médicament sur la survenue d'infections doit être considéré.

Des études de sécurité post-AMM sont actuellement en cours pour la vildagliptine (Galvus®) et la saxagliptine (Onglyza®) afin d'évaluer le risque d'hospitalisations dues à une infection. Pour la sitagliptine (Januvia®), ce risque d'infection sera évalué par une analyse plus approfondie des données de sécurité des essais en cours et programmés.

Marjolein J.W et coll. Use of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and the Reporting of Infections: A Disproportionality Analysis in the World Health Organization VigiBase. Diabetes Care, 2011 ; 34 : 369-74.

6- AUGMENTATION DU RISQUE D'ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES SOUS VARENICLINE (Champix®)

C'est la conclusion d'une méta-analyse publiée par Singh et coll. (Johns Hopkins University de Baltimore). Ces auteurs ont analysé les données de 14 essais contrôlés randomisés évaluant la varénicline, en double aveugle contre placebo, auprès d'un total de 8 216 patients sur des durées variant de sept semaines à un an.

Il apparaît que la varénicline était associée à une hausse statistiquement significative du risque d'événements cardiovasculaires graves de 72 % par rapport au placebo (1,06 % vs 0,82 %). Il s'agissait des cas d'infarctus du myocarde, d'angor instable, de revascularisation coronaire, de maladie coronaire, de trouble du rythme, d'accident ischémique transitoire, d'accident vasculaire cérébral, d'insuffisance cardiaque et de mort subite ou de décès associé à un événement cardiovasculaire.

Des critiques ont été formulées vis-à-vis de différents aspects de la méthodologie de cette méta-analyse. Il est à souligner cependant que ces résultats font suite à une communication de la FDA sur les résultats d'une étude portant sur 700 patients et ayant également conclu à un risque accru d'événements cardiovasculaires (cf Vigipharm mai-juin 2011). La FDA doit mener sa propre méta-analyse sur le sujet.

Singh S et coll. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline : a systematic review and metaanalysis. Can Med Assoc J. Juillet 2011, on line.

7- LA DÉCLARATION DE PHARMACOVIGILANCE EST MAINTENANT OUVERTE AUX PATIENTS ET AUX ASSOCIATIONS DE PATIENTS

L'Afssaps a annoncé le 15 juin la possibilité pour les patients (et associations de patients) de déclarer eux-mêmes tout effet indésirable d'un médicament au centre de pharmacovigilance dont ils dépendent.

Cette décision est officialisée par la publication de deux textes réglementaires au JO du 12 juin 2011 (décret et arrêté).

« Réservée jusqu'à maintenant aux professionnels de santé, la possibilité offerte aux patients de signaler les effets indésirables est présentée comme un des nouveaux éléments que met en place l'Afssaps pour optimiser la surveillance du risque lié au médicament... L'objectif est d'élargir la base de recueil et la possibilité de détecter des signaux complémentaires de ceux rapportés par les professionnels de santé, avec la volonté de faire participer tous les acteurs du dispositif et de lui donner une transparence accrue » comme cela est expliqué l'Afssaps dans son communiqué.

« L'ouverture du système national de pharmacovigilance aux patients fait suite à plusieurs expérimentations menées par l'Afssaps depuis une dizaine d'années, en collaboration avec les associations » (dans différents domaines comme ceux du Distilbène®, des statines, du vaccin contre l'hépatite B, du vaccin H1N1 (2009 – 10) avec pour ce cas particulier 900 fiches collectées, et tout récemment du Médiator®. Ces expérimentations ont permis la mise au point d'un système de déclaration direct par les patients ou leur représentant (par ex les parents pour un enfant) voire par un tiers.

En pratique, les patients pourront déclarer les effets indésirables ainsi que les mésusages, abus ou erreurs médicamenteuses (avérées ou potentielles) au **Centre Régional de Pharmacovigilance** dont ils dépendent géographiquement (CRPV).

Ils devront pour cela remplir un formulaire de déclaration spécifique disponible sur le site de l'Afssaps, en précisant le nom du médicament, le numéro de lot, les doses, la voie d'administration, le motif de l'utilisation, la durée, la description de l'effet indésirable, la chronologie des événements, les traitements concomitants... et les coordonnées de la personne ayant présenté l'effet indésirable.

L'Agence recommande enfin fortement « dans tous les cas, de se rapprocher d'un médecin ou d'un pharmacien pour la confirmation de l'effet indésirable et la conduite à tenir ».

- Décret n°2011-655 du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement par les patients ou les associations agréées de patients d'effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments et produits mentionnés à l'article L.5121-1 du code de la santé publique, JO du 12 juin, texte 13 ; arrêté du 10 juin 2011 pris pour l'application des articles R.5121-154, R.512-167 et R.5121-179 du code de la santé publique et relatif aux modalités de signalement des effets indésirables par les patients et les associations agréées de patients, JO du 12 juin, texte 19.
- Information Afssaps du 15.06.2011 consultable sur www.afssaps.fr

8 – REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ABATACEPT (Orencia®)

Eruption psoriasique Dermatologie

Chez une femme de 59 ans traitée pour polyarthrite rhumatoïde, lésions diffuses avec à l'histologie : hyperkératose avec parakératose, infiltrats cellulaires périvasculaires. Evolution favorable sous dermocorticoïdes. Notion d'une reprise évolutive à la réintroduction du traitement.

Acta Dermato Venereol 91 : 362-3 2011 Psoriasiform drug eruption due to abatacept. Kabo et coll.

ACICLOVIR (Zovirax®)

Angio-oedème Exanthème Dermatologie

Observation chez une patiente de 29 ans, VIH, traitée par aciclovir i.v (rétinite virale) qui a présenté au bout de 6 jours de traitement un angio-oedème de la face avec éruption érythémato-maculeuse. Evolution favorable sous corticoïdes et anti-histaminiques puis réapparition à l'arrêt des corticoïdes. Ultérieurement apparition de la même symptomatologie sous famciclovir (oravir®). Reprise possible ultérieure d'aciclovir après désensibilisation.

B M J 2011 Case reports mars

ADALIMUMAB (Humira®)

Syndrome néphrotique Néphrologie

Chez un homme de 60 ans traité pour une maladie de Crohn. Après 4 mois de traitement, notion d'une élévation de la créatininémie. Après 7 mois, insuffisance rénale avérée, protéinurie, oedème des MI. Biopsie rénale : glomérulonéphrite extramembraneuse avec lésions vasculaires. Amélioration progressive après arrêt du traitement.

J Clin Gastroenterol 45e 30-e33 2011 Development of the nephrotic syndrome during treatment with adalimumab.

Gupva et coll

ADALIMUMAB (Humira®) Perte d'acuité auditive Ophtalmologie Deux cas chez des femmes de 44 et 34 ans traitées pour polyarthrite séronégative et spondylarthrite ankylosante. Au bout de quelques mois de traitement, perte d'acuité auditive unilatérale dans un cas . Récupération au bout de quelques mois dans un cas. J Rheumatol 38 : 176 2011 Use of adalimumab in the treatment of sensorineural hearing loss : a wora of caution. Conway et coll.
ADEFOVIR (Hepsera®) Ostéomalacie rhumatologie Chez un homme de 66 ans traité pour hépatite B chronique. Après 3 ans de traitement, douleurs osseuses d'aggravation progressive, hypophosphorémie. Diagnostoc d'ostéomalacie confirmée par le bilan. Poursuite du traitement sous apport potassique. Kor J Gastroenterol 56 : 117-20 2010 A case of osteomalacia related to adefovir in a patient with chronic hepatitis B. Aber et coll.
ANASTROZOLE (Arimidex®) Atteinte hépatique Hépto-gastro-entérologie Avec mécanisme auto-immun possible chez une femme de 70 ans (cancer du sein). Quatre mois après le début du traitement, asthénie amenant à mettre en évidence une élévation des transaminases, des phosphatases alcalines et des gamma GT et de la bilirubine. Mise en évidence par ailleurs d'anticorps antinucléaires. Biopsie : atteinte inflammatoire modérée des espaces portes avec fibrose modérée à sévère. Evolution favorable après arrêt du traitement (remplacé par le tamoxifène). Disparition des anticorps antinucléaires à un an. B M C Gastroenterol 11 : 4 p 2011 Anastrozole-related acute hepatitis with auto-immune features. Inno et coll.
CLOZAPINE (Leponex®) Myocardite Cardiovasculaire Etude rétrospective de 10 cas d'évolution fatale (4 femmes et 6 hommes de 27 à 61 ans). Décès dans 9 cas entre 14 et 34 jours après l'instauration du traitement (1 fois après 136 j). Association dans 9 des 10 cas à une infection des voies aériennes supérieures. A l'autopsie, infiltration inflammatoire du myocarde avec congestion pulmonaire et hypertrophie cardiaque. Schizophrenia Res 128 : 161-5 2011 Clinical course and analysis of ten fatal cases of clozapine-induced myocarditis and comparison with 66 surviving cases. Ronaldjon et coll.
DRONEDARONE (Multaq®) Insuffisance hépatique aiguë Hépto-gastro-entérologie Deux nouveaux cas d'insuffisance hépatique ayant nécessité une transplantation (au Canada) chez deux femmes âgées d'environ 70 ans avec un bilan hépatique préthérapeutique normal. Dans le premier cas, sensation de fatigue extrême après 4,5 mois de traitement faisant interrompre le traitement puis apparition d'un ictère avec coagulopathie puis encéphalopathie hépatique justifiant la greffe. Dans le 2ème cas, tableau relativement similaire au bout de 6 mois de traitement. Health Canada 2011 http://www.hc.sc.ge.ca/Canada endorsed important safety information on multaq. Internet document (3 p) du 5 mars 2011 sur :
ESCITALOPRAM (Seroplex®) Myoclonies Neurologie Chez un homme de 78 ans traité pour dépression-anxiété légère. Altération cognitive progressive puis après 3 mois de traitement, myoclonies généralisées avec désorientation, faciès figé, troubles de la coordination motrice. Evolution favorable à l'arrêt. J Clin Psychopharmacol 31 : 394-5 2011 Generalized action myoclonus associated with escitalopram in a patient with mixed dementia. Tremolizzo et coll.
INTERFERON (®) Sarcoïdose cutanée Dermatologie Dans le cadre du traitement d'une hépatite C chez une femme de 61 ans. Au bout de 2 ans, apparition de multiples nodules cutanés distribués sur tout le corps. Granulomes non caséux à la biopsie. Aspect histologique similaire sur biopsie transbronchique et au LBA : faible nombre de lymphocytes T, augmentation des natural killers et rapport CD4/CD8 à 6. Sarcoïdose confirmée au scanner thoracique. Acta Cytol 54 : 863-6 2010 Cutaneous sarcoidosis in a woman with chronic hepeticitis C and interferon therapy. Song et coll.
LEVETIRACETAM (Keppra®) Accès psychotique Neurologie-Psy Chez un homme de 20 ans traité depuis 2 mois pour une épilepsie non contrôlée par un traitement antérieur par valproate avec agitation, comportement violent... Par ailleurs, hallucinations visuelles. Après traitement antipsychotique permettant une évolution rapide et réduction posologique, plus aucun autre épisode à distance. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psy 35 : 274-5 2011 Probable psychosis associated with levetiracetam. Aggarwal et coll.

LINEZOLIDE (Zyvoxid®) Anémie, thrombopénie Hématologie Trois nouveaux cas de ces effets indésirables hématologiques bien connu avec cet antibiotique, rapportés chez des insuffisants rénaux (avec mise en évidence de concentrations circulantes élevées à très élevées). J Infection Chemother 17 : 70-5 2011 Thrombocytopenia and anemia caused by a persistant high linezolid concentration in patients with renal dysfunction. Tsuji et coll
METRONIDAZOLE (Flagyl®) Encéphalopathie Neurologie Chez un patient de 55 ans, hospitalisé pour suspicion d'AVC. En fait, notion de l'installation depuis une dizaine de jours d'une dysarthrie d'aggravation progressive avec ataxie, vertiges, nausées et vomissements. Notion d'un traitement par métronidazole pour une colite collagène. A l'examen, troubles variés (anomalies cérébelleuses sensibles...). A l'IRM cérébrale signes d'encéphalopathie. Disparition rapide de la symptomatologie et normalisation de l'imagerie cérébrale dans les 3 jours après arrêt du traitement. J Clin Pharmacol 55 : 112-6 2011 Metronidazole-induced encephalopathy. A case report and review of the literature. Bottenberg et coll.
PANTOPRAZOLE (Inipomp®) Interaction Avec le posaconazole (Noxafil®), résultant en une diminution des concentrations de l'antifongique (dans le cadre d'une infection par toxoplasmose du SNC avec zygomytose : taux faibles dans le plasma et au dessous des limites de détection dans le LCR). Retour à des concentrations proches des concentrations thérapeutiques après arrêt du pantoprazole. Efficacité clinique du posaconazole alors confirmée à l'imagerie cérébrale. J Antimicrob Chemother 66 : 224-5 2011 Posaconazole cerebrospinal concentrations in an HIV-infected patient with brain mucormycosis. Calcagno et coll.
PEGINTERFERON ALPHA 2a (Pegasys®) Sarcoïdose pulmonaire Pneumologie Nouveau cas chez une femme de 57 ans traitée (avec ribavirine) pour hépatite C. Au bout de 5 mois, le traitement était interrompu. Fatigue et myalgies sont notées, le traitement ayant été par ailleurs bien toléré. Deux mois plus tard, hospitalisation pour toux, dyspnée, amaigrissement et nodules sous-cutanés douloureux des deux jambes. A l'auscultation, râles crépitants et douleur à l'inspiration profonde. Radio et scanner du thorax : infiltrats micronodulaires bilatéraux. Biologiquement, hypercalcémie, taux élevé d'enzyme de conversion. LAB : lymphocytes T CD4+ pour 61 % des lymphocytes. Evolution favorable à l'arrêt. Clin Med Res 8 : 163-7 2010 Development of sarcoïdosis following complete of treatment for hepatitis C with pegylated interferon 2a and ribavirine. Gayet et coll
PHENYLEPHRINE COLLYRE (®) Crise hypertensive Oedème pulmonaire Cardiovasculaire Chez un garçon de 2 ans après instillation pour dilatation pupillaire. Trois fois 1 goutte à 2,5 % avant anesthésie générale par chirurgie oculaire. La dilatation étant jugée insuffisante, instillation d'une goutte de phényléphrine à 5 % avant de commencer la chirurgie. 10 minutes plus tard tachycardie (100-110) puis 130-140 et à son maximum 178/min. PA s'élevant parallèlement à 160/120. Oedème aigu du poumon. Conséquence du passage systémique de l'alpha-stimulant. Eur J Ophthalmol 21 : 115-7 2011 Pulmonary edema following instillation of topical phenylephrine eyedrops in a child under general anesthesia. Venkatakrishnam et coll.
PROPYLTHIOURACILE (Proracyl®) Vascularite Vasculaire Diagnostiquée chez une patiente de 28 ans traitée pour maladie de Basedow, s'étant manifestée par un tableau de polyarthralgies migratrices. Mise en évidence de p-ANGA de spécificité multiple. Rev Med Interne 31 : e9-e10 2010 Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles multispécifiques induits par le propylthiouracile. Servonnet et coll.
PROPYLTHIOURACILE (Proracyl®) Pneumopathie interstitielle Pneumologie Chez une patiente de 62 ans traitée depuis un peu moins de 1 an pour hyperthyroïdie. Diagnostiquée devant un tableau de toux et de dyspnée. Râles crépitants à l'auscultation. Imagerie évocatrice du diagnostic. Aspect de pneumopathie interstitielle non spécifique à la biopsie. Evolution lentement favorable à l'arrêt. Chest 139 : 687-90 2011 Propylthiouracile-induced interstitial pneumonitis. Lee et coll.
PROPYLTHIOURACILE (Proracyl®) Vascularite Cardiovasculaire Diagnostiquée chez une adolescente de 7 ans avec une présentation clinique faite de polyarthrite, atteinte rénale, fièvre, asthénie avec mise en évidence d'hémorragies alvéolaires devant des anomalies de la radio de thorax. Vascularite leucocytoclasique à la biopsie cutanée et détection de p-ANCA. Pediatrics 127 : e 245-9 2011 Occult pulmonary hemorrhage as a rare presentation of propylthiouracil-induced vasculitis. Tu et coll.

TRIMEBUTINE (Debridat®) Intoxication avec coma et convulsions Neurologie Cas d'une intoxication volontaire (adolescente) de 14 ans, (130 cp). Survenue de convulsions, d'HTA avec tachycardie sinusale, puis accès de tachycardie ventriculaire, acidose lactique. Complications sévères non répertoriées jusque là avec ce produit d'apparente innocuité. Am Ann Fr Anesth Rea 30 : 93 2011 Un médicament pas si anodin que cela : à propos d'un cas grave d'intoxication volontaire aiguë par la trimébutine (Débridat®). Gaillard et coll.
VALPROATE (Dépakine®) Encéphalopathie hyperammonémique Neurologie Chez un nourrisson de 21 mois traité pour des convulsions (sur abcès cérébral). Initialement, agitation, trouble de conscience, hypertonie musculaire. Hyperammonémie sévère. Evolution favorable à l'arrêt. Ped Neurol 9 : 93-5 2011 Valproate associated hyperammonemic encephalopathy. Mishra et coll.
VANCOMYCINE (®) Dermatose bulleuse à dépôts linéaires d'IgA Dermatologie Chez un patient de 49 ans ayant développé en post-opératoire une pneumopathie à staphylocoques méthicilline-résistants. 15 jours après le début de l'antibiothérapie, apparition de phlyctènes diffuses. A l'examen érythrodermie érosive. Lésions bulleuses sur 20 % de la surface cutanée. Histologiquement bulles sous épidermiques avec dépôts d'IgA, IgG et C3 au niveau de la jonction dermoépidermique. Evolution favorable à l'arrêt. Arch Dermatol 146 : 1419-24 2010 Erythroderma and spontaneous blistering in a 49-years old man. Trufant et coll.

VIGIPHARM - AMIENS

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

ET DE RENSEIGNEMENT SUR LE MEDICAMENT DE PICARDIE

SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'AFSSAPS, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A) Nouvelle alerte concernant le Multaq (dronédarone)	2
B) Le dexrazoxane (Cardioxane®)	2
C) Mise en garde vis-à-vis du risque d'usage détourné du topiramate (Epilemax®) A visée amaigrissante	2
D) Actualisation des données sur le rapport bénéfice-risque de l'hormone de croissance recombinante (GH)	2
E) Risque de réactions fatales lors de perfusion de rituximab (Mabthera®) chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde	2
F) Retrait à compter du 10/01/2012 de l'AMM de la mépronizine	3
G) Mequitazine (Primalan®, Quitadrill®) et risques d'allongement du QT	3
H) Point au comité technique de pharmacovigilance sur les effets indésirables de Protelos® justifiant une réévaluation du rapport bénéfice-risque	4
I) Risque d'HTAP (hypertension artérielle pulmonaire avec le dasatinib (Sprycel®)	4
J) Le PAPS® n'a plus d'AMM	4
2- MISE AU POINT DU GROUPE « TOXIDERMIES » DE LA SOCIETE FRANÇAISE DE DERMATOLOGIE SUR LES DRESS (OU SYNDROMES D'HYPERSENSIBILITE MEDICAMENTEUSE) (MORTALITE DE 5 A 10 %)	4
3- AINS ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE	6
4- DES SITUATIONS OU UNE MOINDRE UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES DEVRAIT ETRE RECOMMANDEE.	6
5- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	8



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

PHARMACOVIGILANCE

CHU Sud 80054 AMIENS Cedex 1

Tél : 03 22 45 54 10 / 03 22 45 57 88

Fax : 03 22 45 56 60

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

Rédacteur en chef : Pr M. Andréjak

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

ISSN :

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

A) Nouvelle alerte concernant le Multaq (dronedarone)

Une étude (PALLAS) menée chez des patients en fibrillation auriculaire permanente et ayant des facteurs de risque cardiovasculaire (n'étant pas dans l'indication actuelle de ce médicament qui est FA non permanente) a été prématurément interrompue en raison d'une augmentation significative de la fréquence de survenue des événements cardiovasculaires majeurs (décès d'origine cardiovasculaire, accidents vasculaires cérébraux et hospitalisations pour événements cardiovasculaires) dans le bras recevant la dronedarone (par comparaison à des patients sous placebo). Un certain nombre de points à prendre pour prescrire cet antiarythmique sont rappelés à cette occasion :

- Multaq® est contre indiqué chez les patients ayant une bradycardie < 50 battements/mn et chez les patients présentant des conditions hémodynamiques instables incluant les patients avec des symptômes d'insuffisance cardiaque au repos ou lors d'un effort minime (correspondant aux patients de classe IV NYHA et de classe III NYHA instables).

- Multaq® n'est pas recommandé chez les patients stables de classe III NYHA ou en cas de FEVG < 35 %.

- en cas d'apparition ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque, la suspension ou l'arrêt de Multaq® doit être envisagé.

- l'INR doit être étroitement surveillée après l'initiation de la dronedarone chez les patients traités par AVK conformément à leur RCP.

L'AFSSAPS DEVRAIT DIFFUSER DANS LES JOURS A VENIR UNE INFORMATION CONCERNANT UNE UTILISATION BEAUCOUP PLUS RESTREINTE DU MULTAQ, CECI A LA SUITE D'UNE REEVALUATION EUROPEENNE DU PROFIL DE SECURITE DE CE MEDICAMENT. (Communiqué de l'EMA 22/09/2011).

B) Le Dexrazoxane (Cardioxane®) est un analogue de l'EDTA ayant des effets d'inhibition de la topoisomérase qui est indiqué dans la prévention de la cardiotoxicité de la doxorubicine ou l'épirubicine. Un risque significatif de cancers secondaires (surtout leucémie myéloïde aigue et syndrome myéloprolifératif), de myélosuppressions sévères et d'infections graves a été mis en évidence avec ce médicament.

De ce fait, le médicament est maintenant contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent, déconseillé dans le cadre de l'association avec un traitement adjuvant du cancer du sein ou une chimiothérapie à visée curative. Les indications sont également limitées.

C) Mise en garde vis-à-vis du risque d'usage détourné du topiramate (Epileptomax®) à visée amaigrissante

Le topiramate (Epileptomax®) a des indications reconnues dans l'épilepsie chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant et dans le traitement de fond de la migraine après évaluation des autres thérapeutiques possibles. L'utilisation comme médicament à visée amaigrissante n'a pas fait l'objet d'une évaluation en termes d'efficacité et de sécurité d'emploi. L'Epileptomax® présente des effets indésirables au niveau rénal, oculaire et métabolique en plus d'un risque vis-à-vis de l'efficacité des estro-progestatifs et d'un risque malformatif en cas d'utilisation chez la femme enceinte (fentes faciales notamment).

D) Actualisation des données sur le rapport bénéfice-risque de l'hormone de croissance recombinante (GH)

L'attention avait été attirée fin 2010 sur les risques d'excès de mortalité en cas d'utilisation de fortes doses de GH (étude SAGHE). Il est confirmé que le rapport bénéfice-risque reste favorable dans les indications validées que sont

- les déficits en GH secondaires à un défaut de développement de l'ante-hypophyse, à une lésion d'origine tumorale, à un médicament
- les sujets de petite taille où le bénéfice des GH a été démontré comme les syndromes de Turner ou les enfants ayant présenté un retard de croissance intra-utérin.

Il est par ailleurs recommandé de ne pas dépasser les doses maximales autorisées.

Des données complémentaires sont attendues.

E) Risque de réactions fatales lors de perfusion de rituximab (Mabthera®) chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde

Dans les essais cliniques, l'attention avait déjà été attirée sur le risque de réactions sévères chez certains patients, ceci dès les premières perfusions (et dans les 2 premières heures) par un mécanisme inconnu

possiblement par relargage de cytokines. Ces cas peuvent, dans de rares cas, être d'évolution fatale (à la 1^{ère} comme au cours des perfusions suivantes). Il est rappelé :

- que la prémédication (100 mg) de méthylprednisolone doit être terminée 30 minutes avant la perfusion de Mabthera®
- qu'une prémédication par analgésique/antipyrétique (paracétamol) et antihistaminique H1 est nécessaire avant toute perfusion de Mabthera®
- une surveillance étroite s'impose en cas d'antécédents cardiaques ou de réactions cardiopulmonaires
- en cas de réaction, la perfusion doit être immédiatement interrompue et une prise en charge adaptée mise en œuvre

F) Retrait à compter du 10/01/2012 de l'AMM de la Mépronizine

Mépronizine® (association de 400 mg de méprobamate et de 10 mg d'acéprométazine) s'est avérée responsable suite à une enquête de pharmacovigilance menée sur la période 2005-2011 des deux risques suivants :

- un mésusage (non-respect de la posologie et de la durée de traitement favorisant la survenue d'effets indésirables graves : troubles de la conscience, syndromes extra-pyramidaux, chutes, particulièrement chez le sujet âgé)
- les risques de coma et de décès encourus par les patients en cas de surdosage volontaire.

Le bénéfice thérapeutique de l'association des deux substances actives contenues dans cette spécialité ne justifie pas les risques d'effets indésirables encourus par les patients traités par Mépronizine. Il est annoncé qu'il ne faut pas :

- instaurer de traitement avec cette spécialité
- informer les patients actuellement traités par Mépronizine qu'elle ne sera plus disponible à compter du 10 janvier 2012, et d'organiser dès à présent l'arrêt progressif du traitement

L'Afssaps a publié le 25 juillet des recommandations détaillées concernant les modalités d'arrêt d'un hypnotique (1). L'objectif est d'éviter de remplacer systématiquement le traitement arrêté par un autre hypnotique ou un anxiolytique à visée hypnotique.

En pratique, il est recommandé de :

- prévoir une consultation dédiée à la planification de l'arrêt du traitement avec le patient et à la réévaluation de l'insomnie
- adapter le rythme de réduction de la posologie à la situation de chaque patient. La dose est diminuée d'un demi-comprimé à la fois, en respectant des paliers de 2 à 4 semaines. L'arrêt du traitement doit toujours être progressif, plus particulièrement en cas d'utilisation au long cours (de 4 semaines à plusieurs mois, afin de prévenir ou limiter les effets d'un syndrome de sevrage).
- prévoir des consultations rapprochées pendant le sevrage, instaurer un soutien psychologique, ainsi qu'un suivi attentif des effets potentiels liés au sevrage de chacun des composants. Il peut être utile de mettre en place une prise en charge en thérapie comportementale
- poursuivre l'accompagnement après l'arrêt total de l'hypnotique

- (1) [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations/Arret-des-hypnotiques-Conduite-a-tenir-dans-le-contexte-du-retrait-du-Noctran-R-et-de-la-Mepronizine-R-Mise-au-point/\(language\)/fre-FR...](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations/Arret-des-hypnotiques-Conduite-a-tenir-dans-le-contexte-du-retrait-du-Noctran-R-et-de-la-Mepronizine-R-Mise-au-point/(language)/fre-FR...)

G) Méquitazine (Primalan®, Quitadrill®) et risques d'allongement du QT

La méquitazine (Primalan® et Quitadrill® cp 5 mg, Primalan® sirop) est un antihistaminique H1 phénothiazinique indiqué dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques du type rhinite allergique (saisonnière ou perannuelle), conjonctivite et urticaire. Il est apparu que cette molécule (mélange d'énantiomères levogyre et dextrogyre) expose à un risque potentiel (bien documenté au plan expérimental) d'allongement du QT et de torsade de pointes. Ce risque est lié plutôt à l'isomère dextrogyre. Il n'y a cependant pas de cas rapporté hormis celui d'une femme de 21 ans ayant un syndrome du QT long congénital et traitée concomitamment par spiramycine pour une rhinite, publié en 1997. Dans ce cas, le syndrome du QT long congénital présent, et la responsabilité de la spiramycine dans l'augmentation du QT, déjà décrite à l'époque dans la littérature, est plutôt envisagé, même si un rôle favorisant de la méquitazine ne peut être écarté.

Par mesure de précaution, il a été décidé que toute spécialité pharmaceutique à base de méquitazine ne peut désormais être délivrée que sur présentation d'une ordonnance ; la délivrance de ces médicaments ne pourra être renouvelée que sur indication écrite du prescripteur précisant le nombre de renouvellements ou la durée du traitement.

Des contre-indications ont été ajoutées :

- les médicaments allongeant le QT
- le QT long congénital
- tout allongement connu ou suspecté du QT ou une hypokaliémie
- une bradycardie significative

Lettre aux professionnels de santé Afssaps (juillet 2001 + une version complétée août 2011).

H) Point au comité technique de pharmacovigilance sur les effets indésirables de Protelos® justifiant une réévaluation du rapport bénéfice-risque

Le ranélate de strontium (Protelos®) est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée (réduction des fractures vertébrales et de la hanche). Il est commercialisé en France depuis 2006. Depuis 2007, il fait l'objet d'une surveillance particulière en raison d'un risque de survenue de syndromes d'hypersensibilité (DRESS) et d'accidents thrombo-emboliques (93 cas jusqu'à mars 2009) dont 39 embolies pulmonaires, risque déjà identifié dans les essais cliniques.

L'analyse des cas de pharmacovigilance d'avril 2009 à mars 2011 fait état de 50 nouveaux accidents thromboemboliques attribuables (29 embolies pulmonaires) et 8 cas de DRESS.

Les effets indésirables identifiés avec le Protelos® sont donc toujours observés malgré les mises en garde introduites dans le RCP. Ce point sera discuté fin septembre en Commission Nationale de Pharmacovigilance et en Commission d'AMM.

I) Risque d'HTAP (hypertension artérielle pulmonaire avec le dasatinib (Sprycel®))

En raison de la notification de cas d'HTAP bien documentés dont 12 précapillaires diagnostiqués par catheterisme droit, les recommandations suivantes ont été formulées pour cet inhibiteur de tyrosine-kinase ayant des indications dans la LMC et la LAL :

- recherche préalable de signe évocateur de pathologie cardiopulmonaire
- échographie cardiaque thérapeutique
- enquête étiologique si dyspnée ou asthénie
- savoir penser à l'HTAP
- si HTAP confirmée, arrêt définitif

J) Le PAPS® n'a plus d'AMM

Ce médicament indiqué dans le traitement d'appoint du prurit n'est plus disponible depuis fin juillet. Le renouvellement d'AMM de ce médicament se justifie par un rapport bénéfice-risque négatif.

PAPS® : poudre pour application locale disponible en France depuis 1953, contient du soufre, de l'undécylénate de zinc, du sous-gallate de bismuth, du lévomenthol, du camphre racémique, de l'acide salicylique, de l'oxyde de zinc, de l'acide borique et de l'huile essentielle de lavande.

Les dérivés terpéniques (camphre racémique, lévomenthol et huile essentielle de lavande), l'acide borique et le sous-gallate de bismuth présents dans cette spécialité sont connus pour leur toxicité neurologique. Par ailleurs, l'acide borique, dont la teneur est particulièrement élevée (9 %) dans ce produit, est classé dans la catégorie « substance à considérer comme toxique sur les fonctions de la reproduction chez l'homme », sur la base d'effets observés chez l'animal.

Par ailleurs, l'efficacité de ce produit n'a pas été démontrée selon les critères méthodologiques actuellement reconnus.

2- MISE AU POINT DU GROUPE « TOXIDERMIES » DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE DERMATOLOGIE SUR LES DRESS (ou SYNDROMES D'HYPERSENSIBILITÉ MÉDICAMENTEUSE) (mortalité de 5 à 10 %)

Le DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) encore appelé syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse est une situation clinique sévère susceptible de mettre en jeu le pronostic vital (mortalité de 5 à 10%). Une mise au point rédigée sous l'égide de la Société Française de Dermatologie fait état des données actuellement disponibles sur le sujet (1).

Il n'existe pas de consensus sur les critères diagnostiques. Peuvent ne pas être forcément présentes à la phase initiale mais n'apparaître qu'en cours d'évolution, la notion d'une réaction médicamenteuse, la notion d'une **hyperéosinophilie** (sup à $1,5 \times 10^9/l$) et/ou la présence de **lymphocytes atypiques** et au moins **deux atteintes viscérales** dont peut faire partie (mais pas nécessairement) l'**atteinte cutanée** (exanthème maculo-

papuleux) **trois semaines ou plus après la prise du médicament à risque**, avec des **adénopathies diffuses**, une **atteinte hépatique** avec des transaminases supérieures à 2 N, une **pneumopathie interstitielle**, une **néphropathie**, une **péricardite** ou **myocardite**. L'atteinte cutanée n'est donc pas nécessairement présente dans le DRESS d'où le changement de signification du « R » dans l'acronyme DRESS : Reaction a remplacé Rash. La nécessité d'une définition s'est avérée imposée du fait de la **grande diversité des symptômes cliniques** pouvant être observés (2).

Deux critères chronologiques peuvent être associés : le **long délai d'apparition après le début de la prise médicamenteuse** typiquement **trois semaines à trois mois** et la **persistance voire l'aggravation des manifestations après l'arrêt** du médicament responsable. A noter qu'en cas de réintroduction médicamenteuse le délai peut être alors raccourci par rapport à celui proposé de trois semaines.

On doit également se méfier du risque d'imputer un médicament prescrit pour des manifestations cliniques correspondant au début du syndrome, par exemple une bêta-lactamine chez des patients pouvant présenter une pharyngite fébrile qui serait le premier symptôme d'un DRESS lié à un autre médicament administré antérieurement.

Récemment, la physiopathologie du DRESS a été éclairée par la mise en évidence de la **réactivation de virus du groupe herpès** soit l'HHV6, le cytomégalo virus, le virus d'Epstein-Barr en particulier. Il s'agit là d'un mécanisme physiopathologique spécifique au DRESS et non retrouvé dans les autres toxidermies (3).

Les principaux médicaments qui ont été reconnus responsables potentiels de DRESS sont des **anti-épileptiques** : phénobarbital, carbamazépine, valproate de sodium et phénytoïne puis **l'allopurinol**, la **minocycline**, des **sulfamides** (sulfasalazine, dapsone, salazopyrine) ainsi que différents autres médicaments comme le **ranélate de strontium** (Protelos®). Ce médicament utilisé depuis 2006 dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique a été rendu responsable d'un certain nombre de cas validés de DRESS (4,5) ayant justifié dès 2007 une communication de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et de l'Afssaps avec l'introduction du DRESS dans la liste des effets indésirables au niveau du RCP du médicament.

Sur le plan biologique les examens les plus importants concernent bien entendu la numération formule sanguine à la recherche outre de l'**hyperéosinophilie**, d'une **lymphopénie**, d'un syndrome mononucléosique, d'une hyper-lymphocytose, d'une anémie ou d'une thrombopénie et d'une atteinte viscérale, recherche de cytolysse, atteinte de la fonction rénale, d'une hyponatrémie, d'une hypertriglycéridémie, d'une hypocalcémie...

Le DRESS syndrome **met en jeu le pronostic vital** justifiant le traitement des symptômes, traitement pour lequel est également discuté l'intérêt d'un traitement corticoïdes et/ou d'un traitement anti-viral.

La conduite à tenir qui a été proposée repose sur les propositions suivantes :

- arrêt du ou des médicament(s) imputable(s),
- absence de signe de gravité : dermocorticoïdes, émollients, anti-histaminiques de type (H1),
- présence de signe de gravité : transaminases supérieures à 5 N, insuffisance rénale, pneumopathie, hémophagocytose, atteinte cardiaque : corticothérapie générale 1 mg/kg de prednisone,
- signe de menace vitale (hémophagocytose avec insuffisance médullaire, encéphalite, hépatite sévère avec insuffisance rénale, insuffisance respiratoire),
- présence de signe de gravité avec confirmation d'une réactivation virale majeure : associer corticothérapie générale et anti-viraux (ganciclovir)
- le DRESS justifie une surveillance prolongée en milieu spécialisé.

(1) Descamps V et al. Prise en charge du drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). Ann Derm Vénéréol 2010 ; 137 : 703-8.

(2) Fleming P et al. The DRESS syndrome : the great clinical mimicker. Pharmacotherapy 2011 ; 31 (3) : 45e-49e).

(3) Joly P. Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse : une réactivation virale endogène et non une allergie ! Rev Med Int 2011 ; 32 : 1-2.

(4) Jonville-Béra AP et al. Strontium ranelate-induced DRESS syndrome : first two case reports. Allergy 2009 ; 64 : 658-9.

(5) Le Merlouette M et al. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) au ranélate de strontium. Ann Derm Vénéréol 2011 ; 138 : 124-8.

3- AINS ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Le risque cardiovasculaire des AINS a été largement mis en avant il y a quelques années avec les coxibs (d'où le retrait du rofécoxib – Vioxx® – et les limitations à l'utilisation des autres coxibs comme le célécoxib -Célébrex® - contre-indiqués en cas d'antécédents d'événements cardiovasculaires et déconseillés en cas de facteurs de risque cardiovasculaire). A l'époque, il avait été établi que ce risque existait également avec les AINS non spécifiques comme l'ibuprofène ou le diclofénac lorsque ceux-ci sont utilisés à fortes doses (1). Le risque avait été rapporté comme particulièrement important chez des patients ayant déjà fait un événement cardiovasculaire comme un infarctus (2).

Si ce risque est maintenant bien admis, il est souvent admis que des traitements AINS de courte durée pourraient être utilisés (durée aussi courte que possible dans la plupart des recommandations internationales). La relation entre durée de traitement et risque cardiovasculaire a été évaluée par des auteurs utilisant le registre danois de données médicales. L'étude (3) a concerné 83 667 patients ayant eu un infarctus entre 1997 et 2006 et chez lesquels a été évalué leur usage ultérieur d'AINS.

Au total, 42,3 % des patients ont utilisé un AINS après leur infarctus et il y a eu 35 257 décès ou récurrences d'infarctus. **Les AINS dans leur ensemble étaient significativement associés à une augmentation du risque de décès ou récurrence d'infarctus au début du traitement, de 45 % lors des 7 premiers jours.** Ce risque persistait pendant toute la durée du traitement, l'augmentation du risque étant de 68 % entre 7 et 14 jours, de 45 % entre 14 et 30 jours, de 65 % entre 30 et 90 jours et de 55 % au-delà de 90 jours.

Le **diclofénac** (Voltarène®...) était associé au risque le plus élevé, multiplié par 3,26 lors des 7 premiers jours de traitement. Le naproxène (Apranax®...) est apparu le moins associé au risque cardiovasculaire. Les auteurs estiment que ces **données justifient une révision des actuelles recommandations concernant la prescription des AINS chez les patients présentant des antécédents cardio-vasculaires.** Les prescripteurs doivent être avertis de ce que tout traitement AINS, quelque soit sa durée, comporte un risque de toxicité cardiovasculaire pour ces patients à risque. L'information doit aller aussi vers les autres professionnels de santé et vers les patients, certaines de ces molécules disponibles sans prescription médicale.

Dans un autre travail récent (4), étude multicentrique internationale rétrospective portant sur 48 566 patients hospitalisés pour infarctus syndrome coronarien aigu ST négatif ou revascularisation. Le risque est retrouvé significativement majoré par la prise de diclofénac et d'ibuprofène mais pas avec le naproxène.

Le **risque d'accident vasculaire cérébral** (ischémique ou hémorragique) est également majoré dans la population générale par tous les AINS quelle que soit leur sélectivité comme rapporté également récemment dans une étude épidémiologique menée sur une base nationale de données médicales, cette fois à Taïwan (5).

Il convient donc d'être conscient du risque cardiovasculaire des AINS. Ce risque est faible dans la population générale, plus important en cas d'antécédent, ceci quelles que soient les doses et les durées de traitement.

- (1) Kearney P et al. Do selective cyclo-oxygenase 2 inhibitors and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherosclerosis ? Br Med J 2006 ; 332 : 1302-5.
- (2) Gilason G et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and non selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs after acute myocardial infarction. Circulation 2006 ; 27 : 2906-13.
- (3) Schjerming Olsen A-M et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction. A nationwide cohort study. Circulation 2011 ; 9 :2226-349.
- (4) Foabol EL et al. Cause specific cardiovascular risk assessment risk associated with NSAID among healthy individuals. Circ Cardiovasc Qual Out comes 2010 ; 3 : 395-405.
- (5) Chang CH. Increased risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Stroke 2010 ; 41 : 1884-90.

4- DES SITUATIONS OÙ UNE MOINDRE UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES DEVRAIT ÊTRE RECOMMANDÉE

Malgré des progrès indiscutables par rapport aux époques antérieures, l'utilisation reste excessive en France avec pour corollaire le risque de voir se développer des infections à germes résistants.

Il s'agit, à titre d'exemple, **de l'antibiothérapie prophylactique lors de gestes au niveau bucco-dentaire.** L'Afssaps fait état de nouvelles recommandations dans ce domaine avec une réduction importante des indications de l'antibiothérapie et de sa durée.

L'antibiothérapie prophylactique est ainsi recommandée de façon limitative aux seuls patients à haut risque d'endocardite infectieuse pour tout acte dentaire impliquant une manipulation de la gencive (par exemple un détartrage) ou de la région péri-apicale de la dent et en cas d'effraction de la muqueuse orale (exceptée l'anesthésie locale ou locorégionale).

Les patients à haut risque d'endocardite infectieuse sont ceux ayant une prothèse valvulaire, un antécédent d'endocardite infectieuse ou une cardiopathie congénitale cyanogène. Dorénavant, chez les patients présentant une cardiopathie à risque modéré (autres valvulopathies, autres cardiopathies congénitales, prolapsus de la valve mitrale...) et les patients porteurs d'une prothèse articulaire, l'antibiothérapie prophylactique n'est plus indiquée lorsqu'un geste bucco-dentaire est réalisé.

L'antibiothérapie prophylactique consiste en une prise unique d'amoxicilline ou de clindamycine (Dalacine®) en cas d'allergie ou d'intolérance aux bêta-lactamines dans l'heure qui précède l'acte.

Quant à **l'antibiothérapie curative**, elle est toujours indiquée en complément du traitement local adéquat en présence d'une infection accompagnée de fièvre, trismus, adénopathie ou oedème persistant ou progressif. Elle est subordonnée à la mise en évidence d'un foyer infectieux et ne doit ni différer ni se substituer au traitement étiologique non médicamenteux, en particulier chirurgical, du foyer infectieux. Les antibiotiques doivent être réservés à des situations peu fréquentes en médecine bucco-dentaire. Ils ne peuvent pallier l'insuffisance d'hygiène orale, ni se substituer aux règles universelles d'hygiène et d'asepsie inhérentes à toutes pratiques de soins.

Dans un tout autre domaine, celui de **l'utilisation des collyres antibiotiques**, un travail américain démontre le risque de voir se développer des infections oculaires sévères (conjonctivites, kératites, endophtalmies...) à germes résistants en cas d'utilisation large d'antibiotiques locaux. Il s'agit d'une étude prospective longitudinale avec un suivi d'un an pour les 48 yeux de 24 patients ayant reçu des injections intravitréennes unilatérales pour une néovascularisation choroïdienne. Les patients recevaient aussi un antibiotique (azithromycine ou différentes fluoroquinolones) après chaque injection. Leur sensibilité aux antibiotiques a été étudiée ainsi que les résistances multidrogues de *Staphylococcus epidermiditis*. Après quatre traitements mensuels consécutifs, 58 isolats de *Staphylococcus epidermiditis* ont été recueillis pour les yeux traités et les contrôles. Une résistance à au moins trois antibiotiques était présente dans 69 % des souches isolées dans les yeux contrôles contre dans 90 % dans les yeux traités. Chez un nombre significatif d'yeux traités par fluoroquinolones, a développé une *Staphylococcus epidermiditis* résistance à des fluoroquinolones de troisième et de quatrième génération par rapport aux yeux contrôles. De plus, ces organismes ont développé une résistance à d'autres antibiotiques (corésistances). Un nombre significatif d'yeux traités par l'azithromycine ont développé des *Staphylococcus epidermiditis* résistants aux macrolides par rapport aux yeux contrôles, ainsi qu'à d'autres antibiotiques.

A côté de l'émergence de souches bactériennes résistances, il existe d'autres risques à une antibiothérapie large comme des **effets délétères sur la flore intestinale** dont certains sont bien connus comme des **diarrhées** liées au développement de colites en particulier à *Clostridium difficile*. Différents autres effets délétères potentiels à ce niveau sont énumérés dans une mise au point dans la revue Nature au titre provocateur « **Arrêtez de tuer les bonnes bactéries** » :

- **réduction de synthèse de vitamine K**, ce qui pourrait majorer à long terme la résistance aux infections et à différentes pathologies (en dehors de l'effet bien connu de potentialisation des AVK avec risque hémorragique)

- augmentation du risque de voir se développer des **troubles métaboliques, l'obésité** (des éleveurs auraient mis à profit le fait que l'utilisation de doses a priori infrathérapeutiques de divers antibiotiques permettait aux animaux de prendre davantage de poids malgré l'apport de moins de nourriture), le **diabète**, les **maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)**, les **allergies** et l'**asthme**.

Ainsi, la disparition d'*Helicobacter pylori* (dont le rôle est cependant bien connu comme facteur favorisant des ulcères et des cancers de l'estomac) pourrait avoir interféré avec des hormones impliquées dans l'équilibre énergétique (ghréline, leptine) et favoriser les RGO et les cancers de l'œsophage.

L'auteur de cette mise au point a mené avec son équipe des études ayant mis en évidence une **association entre l'absence d' *Helicobacter pylori* dans l'estomac et un risque accru de développer de l'asthme, une rhinite allergique ou des allergies cutanées chez les enfants**. D'autres auteurs ont trouvé que les estomacs sans *Helicobacter pylori* semblaient immunologiquement assez différents des estomacs avec *Helicobacter pylori* et que l'infection de jeunes souris avec *Helicobacter pylori* protégeait contre un asthme expérimental.

Il est enfin, réclamé par cet auteur des incitations financières notamment à destination de l'industrie pharmaceutique pour le développement de **tests de diagnostic rapide** (pour identifier les patients qui ont besoin d'antibiotiques), de **classes ciblées d'agents bactériens** (notamment à spectre étroit pour minimiser les

effets collatéraux sur le microbiote) et d'**agents spécifiques**, comme des probiotiques efficaces, **pour stabiliser la flore intestinale** à risque. Il est enfin demandé aussi d'évaluer si dans certains cas **la vaccination pourrait être préférable à l'antibiothérapie prophylactique**.

- (1) Afssaps. Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. Messages-clés sur le site le 29/08/2011 et Recommandations de bonne pratique sur le site le 02/09/2011.
- (2) Dave S et coll. Ophthalmic antibiotic use and multidrug resistant staphylococcus epidermidis. A controlled, longitudinal study. Ophthalmology 2011. On line 17 aout
- (3) Blaser M. Antibiotic overuse. Stop the killing of beneficial bacteria. Nature 2011 ; 476 : 393-4.

5- REFLETS DE LA LITTERATURE

ABATACEPT (Orencia®) Psoriasis Dermatologie Cas (amiénois) d'un patient de 58 ans traité depuis une quinzaine d'années pour une polyarthrite rhumatoïde, traité par antiTNFalpha pendant 2 ans et les ayant arrêtés en raison du développement d'un psoriasis goutteux du tronc et des extrémités sous étanercept (Enbrel®). Bonne évolution dans les 2 mois suivant l'arrêt d'Enbrel®. Passage ensuite à l'abatcept. Après la 4ème cure, développement du même type de psoriasis confirmé histologiquement. Bien que de mécanisme d'action différent, ce médicament peut comme les anti-TNFalpha provoquer cet effet "paradoxal" puisque comme les anti-TNFalpha, un effet favorable a aussi pu être rapporté sur le psoriasis avec l'abatcept. Dermatol Online J 17 2011 A case of generalized guttate psoriasis induced by etanercept with relapse after abatcept. Brigand F et coll.
ADALIMUMAB (Humira®) Sarcoïdose Médecine Interne Observation chez une femme de 56 ans traitée par adalimumab pour une polyarthrite rhumatoïde après échec ou non tolérance de différents traitements de fond. Après 1 an et demi de traitement, polyadénopathies et fébricule. Mise en évidence de lésions hypodenses hépatiques, biopsie de moelle osseuse et de ganglions mettant en évidence des granulomes de type sarcoïdose. Rémission en 3 mois après arrêt. Des sarcoïdoses ont rapportées avec les anti-TNF alpha dont des cas de la Région. Ici, documentation anatomopathologique caractéristique. Clin Rheumatol 30 : 581-3 2011 Sarcoid-like granulomas in patient with anti TNF alpha factors. Kanellopoulos et coll.
ADALIMUMAB (Humira®) Accidents thrombo-emboliques Cardiovasculaire Etude rétrospective ayant conclu à un risque thrombo-embolique plus grand chez les patients atteints de PR qui ont développé sous Humira® des AC anti-adalimumab (événements thrombo-emboliques chez 26,9/1000 patients-années dans ce cas contre 8,4 en l'absence d'AC). Dans une analyse prenant en compte les autres facteurs de risque de thrombose la présence d'AC apparait multiplier par 7,5 le risque. Données intéressantes à confirmer. Arthr Rheum 63 : 877-83 2011 Venous and arteriel thromboembolic events in adalimumab-treated patients with antiadalimumab antibodies. Korswagen et coll.
ADEFOVIR (Hepsera®) Ostéomalacie Syndrome de Fanconi Rhumatologie - Néphrologie Chez une femme de 53 ans traitée depuis 6 ans pour une hépatite B chronique (+ lamivudine initialement puis entécavir), perte de poids, douleurs osseuses et musculaires. Biologiquement hypophosphorémie, hypocalcémie, hyperparathyroïdie et atteinte modérée de la fonction rénale. Hypodensité osseuse à la densitométrie avec plusieurs fractures costales et d'une tête fémorale. Par ailleurs, glycosurie normoglycémie, aminoacidurie, protéinurie. Evolution favorable documentée à l'arrêt du traitement. J Clin Gastroenterol 65 : 468-73 2011 Hypophosphatemic osteomalacia in patients on adefovir dipivoxil. Girgis CM et coll.
AMIODARONE (Cordarone®) Insuffisance hépatique aiguë Hépato-gastro-entérologie Chez une femme de 67 ans recevant ce traitement (per os) depuis 19 mois. Hospitalisation pour ictère avec cytolyse puis encéphalopathie et insuffisances hépatocellulaire et rénale. Transplantation en urgence. A la biopsie, présence de corps de Mallory et de cellules spumeuses. Liver Transpl 15 (suppl 7) : 182 abst p-211 2009 Liver transplantation of orally administered amiodarone-induced hepatic failure. Chor et coll.
BEVACIZUMAB (Avastin®) Perforation de la cloison nasale ORL Sans argument en faveur d'une atteinte métastatique locale (ici dans le cadre du traitement d'un cancer du sein). Peu de cas rapportés. Rôle possible de phénomènes d'irritation locale avec micro-saignements et impossibilité de cicatrisation du fait de l'effet anti-angiogène. Rev Med Int 32 : e43-5 2011 Perforation de la cloison nasale et bévacizumab. Bengrine-Lefevre et coll.

CEFUROXIME (Zinnat®) Colite pseudomembraneuse Hépatogastro-entérologie Chez un nourrisson de 14 mois à l'occasion du traitement d'une otite aiguë. Episodes de diarrhée non sanglante après 4 jours de traitement. A l'examen, abdomen distendu, prolapsus rectal. A l'imagerie, parois intestinales épaissies. Sigmoidoscopie : plaques jaunâtres adhérentes à la muqueuse colique. Clostridium difficile à la culture. Biopsie : érosion et pseudomembranes adhérentes. Complication connue des antibiotiques à large spectre actifs sur la flore intestinale ici documentée chez un nourrisson. Ped Neonatal 52 : 110-2 2011 Rectal prolapse in a child. An unusual presentation of Clostridium difficile associated pseudomembranous colitis. Huang et coll.
COTRIMOXAZOLE (Bactrim®...) Psychose aiguë Psychiatrie Quatre cas chez des transplantés rénaux traités pour pneumopathie à Pneumocystis. Manifestations psychotiques 2 à 10 jours après le début du traitement. Avec dans un cas, notion d'une réintroduction positive. J Antimicrob Chemother 66 : 1117-9 2011 "Septrin psychosis" among renal transplant patients with Pneumocystic jirovecci pneumonia. Walker et coll.
DOCETAXEL (Taxotère®) Pustulose exanthématique aiguë généralisée Dermatologie Cas d'une PEAG chez une femme de 54 ans traitée pour un cancer du sein. Après 5 semaines de traitement, hyperthermie et éruption généralisée. A l'examen, dissémination de pustules avec hyperleucocytose. Diagnostic confirmé histologiquement. Evolution favorable après arrêt du traitement (et corticothérapie). Int J Dermatol 50 : 763-5 2011 Acute generalized exanthematous pustulosis induced by docetaxel. Ji et coll.
DULOXETINE (Cymbalta®) Syndrome sérotoninergique Neurologie Observation chez une femme de 29 ans, particulière par le fait qu'elle n'est associée ni à un surdosage ni à une interaction avec un médicament inhibant la dégradation de la sérotonine (médicament ayant un effet de type IMAO comme les IMAO proprement dit mais aussi le tramadol, le linézolide...). Symptômes développés dans les 2 h après la 1ère prise (confusion, anxiété, tremblements, hypersudation, palpitations, hyperréflexion puis décharges myocloniques). Clin Neuropharmacol 34 : 127-8 2011 Serotonin syndrome due to duloxetine. Gelemer et coll.
ENALAPRIL (Renitec®...) Réactions photo-allergiques Dermatologie Trois observations avec notion de réactions cutanées prurigineuses avec des aspects de plaques eczématiformes sur les zones photo-exposées avec, dans un cas, aggravation lors du remplacement par captopril. Dans les 3 cas, amélioration nette dans les 2 à 6 semaines de l'arrêt des IEC. Dans un cas réapparition lors de la reprise d'énalapril après exposition au soleil. J Eur Acad Dermatol 25 : 621-2 2011 Photoallergic reactions to angiotensin converting enzyme inhibitors. Sanchez-Borges et coll.
FLUTAMIDE (Eulexine®) Hépatite Hépatogastro-entérologie Série de 10 cas dont 5 correspondant à des hépatites fulminantes chez des patients âgés de 20 à 44 ans. Dans tous les cas, cytolysé et cholestase. Nécrose étendue documentée dans les 5 cas qui ont bénéficié d'une transplantation (4 avec un bon pronostic et 1 avec décès post-opératoire). Ann Hepatol 2011 Acute and fulminant hepatitis induced by flutamide : case series report and review of the literature. Brahm et coll.
LANSOPRAZOLE (Lanzor®) Colite microscopique Hépatogastro-entérologie Huit cas chez des patients qui ont développé une diarrhée 5 jours à 6 mois après mise en route de ce traitement. Colite lymphocytaire ou collagène à la biopsie colique. Dans tous les cas, évolution favorable dans les 15 jours de l'arrêt après possibilité, documentée, dans plusieurs des cas de passer à un autre IPP. Dig Liver Dis 43 : 380-5 2011 Lansoprazole-induced microscopic colitis. An increasing problem ? Results of a retrospective case series and systematic review. Capano et coll.
LINEZOLIDE (Zyvoxid®) Interaction Avec un IRS, le citalopram. Patient recevant ce traitement pour une infection osseuse à SARM. Dès le 2e jour, confusion, agitation, nausées puis le lendemain, HTA, délire, vomissements puis dégradation de la fonction rénale, crises hypertensives, diarrhée. Evolution très rapidement favorable après arrêt du citalopram. Conséquence de l'effet IMAO du linézolide. Irish J Med Sci 180 : 285-6 2011 Serotonin syndrome in an orthopedic patient secondary to linezolid therapy for MSRA infection. Mc Clean et coll.
LISINOPRIL (Zestril®, Prinivil®) Angio-oedème intestinal Hépatogastro-entérologie Observation chez une femme de 45 ans traitée de façon récente pour une HTA. Survenue de douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée. A l'examen tension abdominale. Au scanner : oedème circonférentiel au niveau de l'intestin grêle, ascite. Après arrêt évolution favorable à la fois des symptômes cliniques et des images au scanner. J Ger Int Med 26 : 446-7 2011 Small bowel angioedema associated with angiotensin converting enzyme inhibitor use. Aggarwal et coll.

OLANZAPINE (Zyprexa®) Aplasia médullaire Hématologie Chez un adolescent de 16 ans traité pour des manifestations psychotiques. Après une dizaine de jour de traitement, fièvre amenant à mettre en évidence une leucopénie sévère. Aplasia à la ponction de moelle. Evolution favorable à l'arrêt de l'antipsychotique, les autres traitements étant inchangés. J Child Adol Psychopharmacol 21 : 185-9 2011 Olanzapine induced agranulocytosis in an adolescent male with psychosis. Freedman et coll.
PIRIBEDIL (Trivastal®) Attaques de sommeil Neurologie Série rétrospectives de 7 cas (2 femmes et 5 hommes âgés de 55 à 86 ans) recevant ce traitement pour des indications autres que le Parkinson, essentiellement pour troubles vasculaires périphériques. Endormissement subit au cours de différentes activités, au travail, au volant (2 cas dont 1 responsable d'un accident de la route). Dans un cas, chute associée à un endormissement brutal. Disparition complète des attaques d'endormissement à l'arrêt du traitement. Clin Neuropharmacol 34 : 104-7 2011 Piribedil-induced sleep attacks in patients without Parkinson's disease. Gournaud et coll
RIFAMPICINE (Rifadine®, Rimactan®) Thrombopénie Hématologie D'abord modérée puis sévère chez une femme de 49 ans traitée 17 ans plus tôt pendant 1 an sans problème pour tuberculose pulmonaire. Après reprise du traitement pour tuberculose osseuse, thrombopénie et neutropénie apparues après 2 semaines de ce nouveau traitement. Remontée des plaquettes à l'arrêt du traitement antituberculeux. Reprise de rifampicine et éthambutol, purpura, saignement et réapparition de la thrombopénie. Test de stimulation lymphocytaire positif pour la rifampicine. Les autres traitements ont été repris sans problème. J Inf Chemother 17 288-90 2011 A case of acute and severe thrombocytopenia due to readministration of rifampicin. Mori et coll.
SORAFENIB (Nexavar®) Erythème marginé hémorragique Dermatologie Observation chez un patient de 73 ans traité par hépatocarcinome métastatique qui a développé sous ce traitement une réaction cutanée douloureuse et prurigineuse. A l'examen, macules desquamatives atrophiques confluentes. Histologiquement, acanthose, extravasation des GR, infiltrat perivascularaire du derme par des lymphocytes et hyperkeratose avec accumulation focale de neutrophiles. J Am Acad Dermatol 64 : 1194-6 2011 Erythema marginatum hemorrhagicum. A unique cutaneous side effect of sorafenib. Rubsan et coll.
VARENICLINE (Champix®) Episode maniaque Neuro-psychiatrie Dans les premiers jours suivant la mise en route du traitement pour sevrage tabagique chez un patient atteint de maladie bipolaire. Symptômes d'aggravation progressive justifiant l'arrêt du traitement au bout de 7 jours. Gen Hosp Psy 33 e9-11 2011 A manic episod in a 64-year-old man. Ahmed et coll.

VIGIPHARM - AMIENS

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

ET DE RENSEIGNEMENT SUR LE MEDICAMENT DE PICARDIE

SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'AFSSAPS, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A) Risques d'atteintes hépatiques très rares mais parfois très graves avec l'orlistat (Xenical®, Alli®)	2
B) Mise en garde sur le risque de surdosage en colchicine dans le cadre d'interactions médicamenteuses	2
C) Les indications de la minocycline sont maintenant fortement restreintes	3
D) Des restrictions et contre-indications nouvelles à l'utilisation de la dronédarone (Multaq®)	3
E) Nplate® (romiplostim), risque de leucémie aiguë myéloïde (LAM)	3
F) Des restrictions à l'utilisation du Protelos® (ranélate de strontium)	4
G) Restriction de l'usage des suppositoires antitussifs contenant des dérivés terpéniques recommandé par l'EMA	4
H) Avertissement sur le risque accru de cancers sous Revlimid® (lénalidomide)	4
2- SPIRONOLACTONE-CO-TRIMOXAZOLE (Bactrim®) : UNE ASSOCIATION A HAUT RISQUE D'HYPERKALIÉMIE SÉVÈRE	4
3- SE MÉFIER DU RISQUE HÉMORRAGIQUE DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS LORSQU'ILS SERONT UTILISÉS DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE	5
4- LE CLONAZÉPAM (Rivotril®) EST SOUMIS A DES CONDITIONS PLUS STRICTES DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE DES FORMES ORALES	6
5- UNE CAUSE FRANCO-FRANCAISE DE NÉPHROPATHIE INTERSTITIELLE MÉDICAMENTEUSE LA FLUINDIONE (PREVISCAN®)	7
6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	8



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

PHARMACOVIGILANCE

CHU Sud 80054 AMIENS Cedex 1

Tél : 03 22 45 54 10 / 03 22 45 57 88

Fax : 03 22 45 56 60

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

Rédacteur en chef : Pr M. Andréjak

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

ISSN :

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

A) Risques d'atteintes hépatiques très rares mais parfois très graves avec l'orlistat (Xenical®, Alli®)

L'orlistat est commercialisé depuis 1999 (Xenical® = dosage à 120 mg), indiqué en association à un régime modérément hypocalorique, dans le traitement de l'obésité (IMC $\geq$ à 28 kg/m²) associé à des facteurs de risques. Cette spécialité est soumise à prescription médicale.

Depuis 2009, ce principe actif est commercialisé sous une forme non soumise à prescription médicale (Alli® = dosage à 60 mg) avec pour indication, le traitement du surpoids (IMC $\geq$ à 28 kg/m²) chez l'adulte, associé à un régime modérément hypocalorique et pauvre en graisses. Ce médicament peut donc être délivré en pharmacie sans ordonnance à la demande du patient.

Plusieurs cas graves d'atteintes hépatiques ont été rapportés chez des patients traités par orlistat ayant conduit dans certains cas à une transplantation hépatique voire au décès du patient. Le lien de causalité avec l'orlistat reste difficile à établir mais ne peut pas être exclu. Devant la gravité de ces effets hépatiques, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a récemment conduit une évaluation des effets indésirables rapportés avec l'orlistat. Elle a décidé de réévaluer le rapport bénéfice/risque de ces deux spécialités (point d'information diffusé le 23/09).

Dans l'attente des résultats de cette réévaluation, l'Afssaps a souhaité mettre en garde contre ce risque rare mais grave d'atteinte hépatique. Il est rappelé à cette occasion la nécessité de respecter strictement les indications de ces deux produits et recommande :

- aux médecins qui prescrivent Xenical® et aux pharmaciens qui dispensent Alli® et Xenical® **d'informer les patients sur la possibilité de survenue d'une atteinte hépatique**
- aux patients de **signaler immédiatement** à leur médecin **tout symptôme d'atteinte hépatique, notamment fatigue, ictère, douleurs abdominales, sensibilité du foie**
- **l'arrêt immédiat** du traitement par orlistat en cas de survenue de tels symptômes et la réalisation d'un bilan hépatique

B) Mise en garde sur le risque de surdosage en colchicine dans le cadre d'interactions médicamenteuses

La colchicine, commercialisée sous les noms de Colchimax® et Colchicine Opocalcium®, est indiquée notamment dans les accès de goutte et autres accès aigus microcristallins (chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite). Des cas de surdosage secondaires à diverses interactions médicamenteuses sont régulièrement rapportés. Le cas notifié le plus récemment au système national de pharmacovigilance concerne une patiente traitée par Colchimax® qui est décédée quelques jours après l'introduction d'un traitement par **clarithromycine**.

L'Afssaps rappelle à cette occasion que la colchicine est un médicament à marge thérapeutique étroite et soumis, de par son métabolisme, à de nombreuses interactions et contre-indications. Il est rappelé la nécessité de « se référer au résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités à base de colchicine avant toute prescription d'un autre médicament pour éviter le risque d'interaction ». Les spécialités contre-indiquées avec la colchicine sont les antibiotiques de la classe des **macrolides** (télitromycine, azithromycine, clarithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine et spiramycine) ainsi que la **pristinamycine** (Pyostacine). Ces médicaments, en inhibant le métabolisme de la colchicine, augmentent sa concentration plasmatique qui devient toxique. D'autres médicaments correspondent à des associations déconseillées. Il s'agit en particulier de la **ciclosporine** (un cas notifié à Amiens d'évolution fatale), du **vérapamil** et des **inhibiteurs des protéases**. D'autres associations comportent un risque moindre et sont seulement à l'origine de précautions d'emploi (AVK, statines). Par ailleurs, il est rappelé que la **colchicine est contre-indiquée chez le sujet insuffisant rénal sévère** (clairance de la créatinine inférieure à 30ml/min) et chez le **sujet insuffisant hépatique sévère**. La prescription chez les **patients âgés** (ayant plus de 75 ans) et/ou avec une insuffisance rénale et/ou hépatique doit se faire en diminuant les posologies les premiers jours de traitement dans la crise aiguë de goutte. La clairance de la créatinine doit être évaluée avant l'instauration du traitement. Il faut surveiller la numération formule sanguine (NFS), les plaquettes et la fonction rénale lors du premier mois de traitement ou lors de l'introduction de médicaments à risque d'interaction chez ces sujets à risque.

L'Afssaps appelle au respect strict des indications du RCP et demande aux prescripteurs d'être attentifs aux premiers signes d'un surdosage (nausées, vomissements, diarrhée profuse). **L'agence conseille aux patients sous colchicine de signaler ce traitement avant toute prescription et aux pharmaciens de s'assurer de l'absence de contre-indication et d'interaction lors de la délivrance** des médicaments à base de colchicine.

C) Les indications de la minocycline sont maintenant fortement restreintes

La minocycline qui appartient à la classe des tétracyclines, est commercialisée sous la forme d'une trentaine de spécialités indiquées dans le traitement de nombreuses infections bactériennes et prescrites principalement dans le traitement de l'acné. Le **décès récent d'une jeune femme traitée par minocycline après la survenue d'un syndrome d'hypersensibilité (DRESS)** a conduit l'Afssaps à engager une **réévaluation du rapport bénéfice/risque de toutes les spécialités à base de minocycline**. A noter que le DRESS figurait déjà au résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Les résultats de cette réévaluation montrent qu'en comparaison des autres cyclines disponibles sur le marché, la minocycline présente un **profil de risques défavorable** avec notamment des **atteintes auto-immunes** et des **manifestations d'hypersensibilité médicamenteuse** graves tels que des DRESS. Cependant, au plan microbiologique, elle présente l'intérêt d'une activité maintenue sur certaines souches bactériennes résistantes aux autres cyclines.

La commission d'AMM a donc conseillé de **réserver sa prescription à l'hôpital**, et de restreindre son utilisation « chez l'adulte ou l'enfant de plus de 8 ans, dans le **traitement des infections microbiologiquement documentées** des souches bactériennes résistantes aux autres cyclines et sensibles à la minocycline et pour lesquelles aucun autre antibiotique par voie orale ne paraît approprié ».

D) Des restrictions et contre-indications nouvelles à l'utilisation de la dronédarone (Multaq®)

A la suite des alertes concernant d'abord le risque d'atteintes hépatiques puis d'autres risques qui se sont révélés ensuite et enfin les résultats de l'étude PALLAS évoqués dans Vigipharm-Amiens Août-septembre 2011, le rapport bénéfice-risque de la dronédarone (Multaq®) a été réévalué au niveau du CHMP (Comité des Médicaments à usage Humain de l'EMA).

A la suite de cette réévaluation, il a été décidé des restrictions et des contre-indications à l'usage de ce médicament en particulier :

- En raison de son profil de sécurité, Multaq® **ne doit être prescrit qu'après avoir envisagé les alternatives thérapeutiques**. Le traitement par Multaq® ne doit être initié et surveillé que sous le contrôle d'un spécialiste.
- Multaq® est désormais **contre-indiqué** chez les patients avec :
 - des **conditions hémodynamiques instables**,
 - des antécédents **d'insuffisance cardiaque** ou actuellement en insuffisance cardiaque, ou présentant une dysfonction systolique du ventricule gauche,
 - une **FA permanente** (durée de FA ≥ 6 mois ou inconnue, et lorsque les tentatives visant à restaurer un rythme sinusal ne sont plus envisagées),
 - une **toxicité hépatique ou pulmonaire liée à une utilisation antérieure d'amiodarone**.
- Une surveillance étroite et régulière des fonctions cardiaques, hépatique et pulmonaire doit être effectuée au cours du traitement par Multaq®

La seule indication maintenant admise est le **maintien du rythme sinusal après une cardioversion réussie chez les patients adultes cliniquement stables atteints de fibrillation auriculaire (FA) paroxystique ou persistante**.

D'autres points sont :

- la **surveillance cardiovasculaire** avec nécessité de l'arrêt du traitement en cas de passage en FA permanente, détecter rapidement tout signe d'insuffisance cardiaque, contrôler l'INR chez les patients sous AVK lors de l'instauration du traitement,
- surveillance des **transaminases** avant traitement puis tous les mois les 6 premiers mois puis à 9 mois et 1 an puis régulièrement,
- la recherche d'une **atteinte pulmonaire** en cas de dyspnée, de toux non productive.

Courrier adressé par les laboratoires Sanofi en accord avec l'Afssaps à partir du texte diffusé par l'EMA.

E) Nplate® (romiplostim), risque de leucémie aiguë myéloïde (LAM)

Ce médicament (protéine fusionnée avec un Fc-peptide qui active la cascade de transcription intracellulaire via le récepteur à la thrombopoïétine) est utilisé en thérapeutique pour augmenter le nombre des plaquettes.

Dans une étude de ce **médicament indiqué** actuellement seulement dans le **PTI** (purpura thrombopénique idiopathique auto-immun) **réfractaire aux autres traitements**, il a été rapporté chez des

patients atteints de thrombopénie dans le cadre d'un syndrome myélodysplasique une **augmentation des cas de LAM** et des augmentations transitoires du nombre des cellules blastiques sous Nplate® versus placebo.

Il est rappelé que ce médicament doit être réservé aux seuls patients chez qui un diagnostic de PTI a été confirmé et qu'une ponction et biopsie de moelle doivent être réalisées avant et sous traitement (surtout après 60 ans et en cas d'augmentation des cellules blastiques périphériques).

F) Des restrictions à l'utilisation du Protelos® (ranélate de strontium)

La réévaluation du rapport bénéfice-risque du Protelos® jugée nécessaire par le Comité Technique de pharmacovigilance (cf Vigipharm-Amiens de septembre) a été réalisée successivement par la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 27 sept et par la Commission d'AMM le 29 septembre. Il a été décidé de **poursuivre le suivi de pharmacovigilance du produit (merci de bien notifier vos effets indésirables plus particulièrement avec cette spécialité mais également avec les autres médicaments faisant ou non l'objet d'une surveillance particulière).**

L'Agence Européenne du Médicament a été saisie d'une démarche de réévaluation internationale du rapport bénéfice-risque de ce produit. Dans l'immédiat, il a été décidé de restreindre l'utilisation :

- aux patientes ménopausées atteintes d'ostéoporose de moins de 80 ans dans le cas d'une **intolérance ou d'une contre-indication aux bisphosphonates** et ayant un risque élevé de fractures*
- **en l'absence d'antécédents d'événements thrombo-emboliques ou d'autres facteurs de risque de thrombose**
- **en informant clairement les patients qu'en cas d'éruption cutanée, le traitement par Protelos® doit être interrompu et un médecin consulté**

Lettre de l'Afssaps (oct 2011) : aux médecins prescripteurs et aux pharmaciens

Le bilan des effets indésirables notifiés en France pour les 3 premières années de commercialisation vient tout juste d'être publié (Jonville-Bera AP, Antret-Leca E. Ranélate de strontium (Protelos®) : effets indésirables rapportés en France. Presse Med 2011 ; 40 : e453-61). En trois ans, 884 EI ont été notifiés en France chez des patients traités. Les accidents thromboemboliques veineux (ATEV) sont l'essentiel des EI cardiovasculaires (93/104) avec une incidence à 1/31 052 mois de traitement. Les DRESS dont le délai médian de survenue est de 35 jours constituant l'essentiel des EI cutanés rapportés avec une incidence à 1/13 725 patients.

* **risque élevé de fracture** = antécédent de fracture par fragilité osseuse ou patients ayant une diminution importante de densité osseuse (T score < 3 ou < 2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture).

G) Restriction de l'usage des suppositoires antitussifs contenant des dérivés terpéniques recommandée par l'EMA

L'Agence européenne du médicament (EMA) a annoncé en septembre dans un communiqué qu'elle recommandait de **ne plus utiliser les suppositoires antitussifs contenant des dérivés terpéniques** chez l'enfant de moins de 30 mois.

Cette réévaluation avait été demandée fin 2010 par les autorités sanitaires françaises, qui s'inquiétaient d'un risque d'effets indésirables neurologiques sérieux, comme des convulsions. Le Comité des médicaments à usage humain a conclu qu'en raison de ces risques, **ces produits ne devraient plus être prescrits chez l'enfant de moins de 30 mois**, ainsi que chez les **enfants ayant des antécédents d'épilepsie ou de convulsions fébriles**. Il a également considéré que leur usage pouvait présenter un risque de lésions anorectales locales et a décidé de recommander qu'ils ne soient pas administrés chez les **enfants ayant des antécédents récents de lésions anorectales**.

H) Avertissement sur le risque accru de cancers sous Revlimid® (lénalidomide)

L'Agence européenne du médicament (EMA) a estimé que la balance bénéfice-risque du traitement du myélome multiple par Revlimid® (lénalidomide) restait positive mais a conseillé un renforcement des avertissements dans la notice sur le risque de développer de **nouveaux cancers** avec ce médicament (« deuxièmes tumeurs primaires ») **qui pourrait être multiplié par 4** (dont cancers de la peau et tumeurs solides invasives).

2- SPIRONOLACTONE - CO-TRIMOXAZOLE (Bactrim®) : UNE ASSOCIATION A HAUT RISQUE D'HYPERKALIÉMIE SÉVÈRE

Le cotrimoxazole (dci correspondant à l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole utilisée dans les infections à germes sensibles en particulier urinaires et en prévention des infections à Pneumocystis chez

l'immunodéprimé, de toxoplasmose cérébrale chez les patients à risque porteurs d'une infection VIH) augmente de façon nette **le risque d'hospitalisation pour hyperkaliémie chez les patients traités par spironolactone**.

C'est ce que démontre clairement une étude cas-témoins réalisée, au sein d'une cohorte de 17 859 patients de 66 ans ou plus sur une période de 18 ans, traités à la spironolactone et ayant reçu, au moins, une prescription de triméthoprim-sulfaméthoxazole ou d'autres antibiotiques, la nitrofurantoïne ou la norfloxacine (1). L'amoxicilline a été choisie comme antibiotique de référence car elle n'entraîne pas par elle-même ou seulement à de rares exceptions près d'hyperkaliémie.

Dans cette étude, 6 903 patients ont été hospitalisés pour hyperkaliémie, dont 306 dans les 14 jours suivant la prescription du médicament. Parmi ces 306 cas, 248 ont été comparés à 783 contrôles, des patients de la même cohorte mais n'ayant pas eu d'hyperkaliémie, qui étaient similaires en termes d'âge et d'antécédent de diabète (situation clinique majorant le risque d'hyperkaliémie).

Dans une première analyse, il est montré que **les patients sous spironolactone hospitalisés pour hyperkaliémie avaient 12 fois plus de risque d'avoir reçu une prescription récente de triméthoprim-sulfaméthoxazole** que d'amoxicilline. Le traitement par la nitrofurantoïne chez les patients sous spironolactone, a également été associé à un risque deux fois plus élevé d'hyperkaliémie. Par contre, aucune association n'a été retrouvée entre norfloxacine et hyperkaliémie.

Le **triméthoprim** présent dans l'association **réduit d'environ 40 % l'excrétion urinaire de potassium**. L'association de cette molécule à la spironolactone dont l'utilisation a été fortement majorée depuis la démonstration par l'étude RALES d'une amélioration de la morbi-mortalité par la spironolactone chez les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche sévère avec mise en évidence lors de l'utilisation dans la « vraie vie » (hors essai clinique) d'une incidence importante d'hyperkaliémie.

En conclusion de leur étude, les auteurs concluent que **60 % des cas d'hyperkaliémie pourraient être évités chez les patients âgés traités par la spironolactone, qui souffrent d'une infection urinaire, si un traitement par triméthoprim-sulfaméthoxazole ne leur était pas prescrit**.

Il faut noter que **le risque d'hyperkaliémie sous co-trimoxazole concerne l'ensemble des médicaments potentiellement hyperkaliémisants** comme les médicaments inhibiteurs du système rénine-angiotensine, comme cela avait été le cas dans une étude de méthodologie assez proche réalisée pour les mêmes auteurs : multiplication par 7 du risque d'hospitalisation pour hyperkaliémie sévère chez des patients traités par IEC ou sartans du fait d'une prise récente de co-trimoxazole (2).

(1) Antoniou T et coll. Trimethoprim-sulfamethoxazole induced hyperkalaemia in elderly patients : nested case-control study. Br Med J 2011 ; online (open access).

(2) Antoniou T et coll. Trimethoprim-sulfamethoxazole induced hyperkalaemia in patients receiving inhibitors of the rennin-angiotensin system : a population-based study. Arch Intern Med 2010 ; 170 : 1045-8 (open access).

3- SE MEFIER DU RISQUE HEMORRAGIQUE DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS LORSQU'ILS SERONT UTILISÉS DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE

Une nouvelle perspective a été ouverte avec la démonstration de l'intérêt de nouveaux anticoagulants oraux anti-IIa directs comme le dabigatran (Pradaxa®) ou anti-Xa directs comme le rivaroxaban (Xarelto®) ou l'apixaban (Eliquis®).

Le dabigatran déjà indiqué dans la prévention des accidents thrombo-emboliques en chirurgie orthopédique, a été le premier de ces anticoagulants de nouvelle génération à obtenir une AMM dans la prévention des AVC chez les patients présentant une fibrillation auriculaire (FA), mais actuellement seulement aux USA, avec pour l'Europe seulement un avis positif de l'EMA (Agence Européenne du Médicament) donné en avril 2011. La dose de référence choisie en fonction de l'étude RE-LY qui a permis l'obtention de l'AMM aux USA, est de 150 mg, 2 fois/jour (efficacité sup aux AVK), la dose de 110 mg, 2 fois/jour donnant une équivalence d'efficacité avec les AVK. Il était cependant noté qu'à cette dose de 110 mg, 2 fois/jour, les patients faisaient plus d'hémorragies majeures qu'avec les AVK.

Malgré l'absence encore d'AMM (le produit n'est normalement pas remboursé pour cette indication), des prescriptions de dabigatran chez des patients ont déjà été instaurées chez des patients en FA. Il existe effectivement un attrait pour cette nouvelle approche : résultats intéressants dans les essais cliniques, pas d'adaptation posologique, pas de surveillance biologique. Le problème posologique reste mal défini avec des doses différentes recommandées en cas d'insuffisance rénale pour le dabigatran qui s'élimine de façon prédominante par le rein, 75 mg X 2, aux USA contre 110 x 2/j en Europe.

Deux cas d'hémorragies sévères, chez des patients âgés de poids corporel < 50 kg, ont été rapportés par une équipe de Lariboisière-Fernand Widal.

Le premier cas concerne une femme de 84 ans, pesant 40 kg, qui a été admise aux urgences avec des douleurs abdominales et trois jours de saignements rectaux. Elle était traitée depuis quatre mois par dabigatran 75 mg x2/j et amiodarone. Il a été diagnostiqué un fécalome. Lors de l'élimination du fécalome, elle a développé une hémorragie rectale massive et est décédée rapidement (choc hémorragique et arrêt cardiorespiratoire). Cette patiente, qui présentait une fonction rénale altérée (clairance de la créatinine de 32 ml/mn/1,73 m²), avait une concentration plasmatique de dabigatran très élevée, à 5,600 mg/ml (concentration recommandée entre 31 et 225 mg/ml). Parallèlement, était mis en évidence un allongement important des temps de céphaline activée et de prothrombine.

L'autre patiente, une femme de 89 ans pesant 45 kg, était traitée depuis cinq mois par dabigatran (110 mg x2/jour). C'est lors d'un bilan pré-opératoire avant le retrait d'un implant cochléaire que des allongements des temps de coagulation ont été observés. Cette patiente qui, elle aussi, avait une fonction rénale altérée (clairance de 29 ml/mn/1,73 m²) présentait une concentration plasmatique de dabigatran de 2,670 mg/ml. Elle présentait des épistaxis récidivantes depuis une semaine. L'intervention a été déprogrammée et le médicament arrêté.

Il est à noter que des études préalables ont documenté un **doublement de la demi-vie du dabigatran en cas d'insuffisance rénale sévère**. De plus, l'**amiodarone** augmente de 80 %, l'aire sous la courbe des concentrations de dabigatran (une information concernant un doublement de l'aire sous la courbe du dabigatran par la **dronedarone** a été diffusée récemment, Vigipharm Amiens). Cette association a été de ce fait déconseillée.

Deux points doivent inciter à la surveillance :

- absence d'antidote (contrairement aux AVK) avec ces nouveaux anticoagulants
- absence de test spécifique de coagulation adapté à ces molécules

La prudence s'impose d'autant plus que l'âge avancé et l'insuffisance rénale étaient peu représentées dans l'étude qui a permis de retenir l'indication (âge moyen à 71,5 ans chez des patients pesant plus de 80 kg et avec une clairance de la créatinine sup à 30 ml/min).

Tout récemment, un cas d'hémorragie sévère a été rapporté par des finlandais au dernier congrès de la Société Internationale de Thrombose et d'Hémostase (à Kyoto fin juillet) dans l'utilisation chez un patient traité au long cours pour une fibrillation auriculaire (dans le cas d'une extension de l'étude RE-LY).

Enfin, après une **mise en garde du Japon en août sur le risque hémorragique du dabigatran chez les personnes très âgées, l'Australie vient à son tour (5 octobre 2011) de faire la même mise en garde**. Les autorités sanitaires de ce pays (TGA) font état des cas d'effets indésirables notifiés dans ce pays dont 124 sont classés sévères dont 47 hémorragies gastro-intestinales et 6 hémorragies intracrâniennes (la moitié chez des patients de plus de 75 ans).

Les autorités australiennes **recommandent aux médecins d'évaluer soigneusement l'intérêt que peut représenter le dabigatran pour chaque patient en fonction de son risque de saignement**, et le cas échéant, de sa stabilité sous AVK, et d'être particulièrement vigilant à la période de transition en cas de passage d'un AVK au dabigatran.

LegrandM et coll. The use of dabigatran in elderly patients. Arch Intern Med 2011 ; 171: 1285-6.

4- LE CLONAZÉPAM (Rivotril®) EST SOUMIS A DES CONDITIONS PLUS STRICTES DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE DES FORMES ORALES

Ceci fait suite à un **arrêté paru au Journal Officiel du 24 août 2011** (sauf pour les prescriptions au cours d'une hospitalisation) informant du passage de cette spécialité à un cadre réglementaire correspondant à des médicaments stupéfiants. Le Directeur Général de la Santé et le Directeur de l'Afssaps sont chargés, chacun en ce qui les concerne, de l'exécution de cet arrêté.

Il faut rappeler à cette occasion que cette **benzodiazépine indiqué dans le traitement temporaire** (dans le cadre d'associations) **de l'épilepsie chez l'adulte et chez l'enfant** fait l'objet d'une surveillance particulière en raison d'un risque avéré de pharmacodépendance et de détournement pour usage illicite.

Noter que déjà un **courrier aux prescripteurs de juin 2008** sur le rappel du risque de dépendance physique et psychique favorisée par la durée du traitement, la dose utilisée ou les antécédents d'autres dépendances comme la dépendance à l'alcool. Il était indiqué dans cette lettre qu'entre 1998 et 2006 les cas d'abus de dépendance et de détournement d'usage du Rivotril® avaient fortement augmenté. Cette enquête avait par ailleurs montré l'utilisation du Rivotril® à des **fins criminelles ou délictuelles (soumission**

chimique). Il était enfin rappelé l'absence de preuve d'efficacité clinique dans les douleurs y compris les douleurs neuropathiques.

En 2008, le conditionnement du Rivotril® oral avait été modifié (28 cps quadrisécables de Rivotril® 2 mg par boîte contre 40 auparavant).

La **persistance du mésusage et du détournement a été confirmée récemment** (Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes de février 2011 compte rendu disponible sur le site de l'Afssaps).

Enfin, récemment il a été précisé dans le cadre de l'opération PANGA IV destinée à lutter contre la vente illicite de médicaments sur Internet, menée dans 81 pays, une enquête menée par la gendarmerie française avait permis de mettre un terme aux activités d'un **réseau spécialisé dans le trafic du Rivotril®** détourné à des fins d'usage stupéfiant utilisant Internet comme vecteur de communication (avec saisie de plus de 15 000 cps).

L'Afssaps vient de décider de la forme que devraient désormais avoir les prescriptions de Rivotril® par voie orale.

Dans l'immédiat :

- inscription des spécialités sur liste I,
- durée de prescription limitée à 12 semaines,
- prescription en toutes lettres sur **ordonnance sécurisée**
- chevauchement interdit des prescriptions sauf mention expresse portée sur l'ordonnance
- copie de l'ordonnance conservée pendant 3 ans par le pharmacien.

A partir du 2 janvier 2012 :

- prescription initiale réservée **aux spécialistes en neurologie** ou aux **pédiatres** qui devront la renouveler chaque année. Les renouvellements intermédiaires pourront être effectués par tout médecin,
- ce délai permettra aux prescripteurs, dans le cadre des situations hors AMM, de reconsidérer la prise en charge du patient, d'initialiser l'arrêt du Rivotril® qui doit être progressif pour éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage et de proposer une alternative thérapeutique.

Pour accompagner ces mesures, l'Afssaps élabore une mise au point sur les modalités d'arrêt et les alternatives recommandées dans le traitement de la douleur. Cette mise au point sera diffusée d'ici la fin de l'année.

5- UNE CAUSE FRANCO-FRANCAISE DE NEPHROPATHIE INTERSTITIELLE MEDICAMENTEUSE LA FLUINDIONE (PREVISCAN®)

Une nouvelle série de néphropathie interstitielle aigue associée à la prise de fluindione (Préviscan®) qui correspond à **l'antivitamine K de loin la plus prescrite en France** alors que, dans tous les autres pays, le traitement AVK repose sur les coumariniques au premier rang dans lesquels la warfarine.

Depuis 1991 (1), plusieurs séries de cas de néphropathies interstitielles aiguës responsables d'insuffisances rénales aiguës et réversibles à l'arrêt de la fluindione ont été publiés (2-5). Récemment (6), article encore seulement disponible on-line, a été rapportée une enquête menée par la société de néphrologie de l'Ouest, 24 cas de néphropathie interstitielle prouvés par biopsie rénale, retrouvés rétrospectivement dans 10 services de néphrologie. Ces cas étaient **sélectionnés sur la base de la notion d'une première prise d'antivitamine K au cours des 12 mois précédents** et d'une élévation d'au moins 50 % de la créatininémie. **Tous ces cas correspondent à un traitement par fluindione** et aucun à un AVK coumarinique (Sintrom® ou Coumadine®).

La série se compose de 20 hommes et 4 femmes d'âge moyen 73 ans. Le délai de survenue après l'introduction du traitement était lorsqu'il était connu de $11,9 \pm 6,9$ semaines (3 à 28). **La créatininémie s'est élevée de 123 à 460 $\mu\text{mol/l}$** au moment du diagnostic de néphropathie interstitielle aigue. Le traitement a reposé sur l'arrêt de l'anticoagulant associé dans 21 cas à un traitement corticoïde. Le suivi à 6 mois fait état d'une **insuffisance rénale sévère** (stade 4-5) dans 15 cas. Il ressort de plus de cette étude que l'existence d'une insuffisance rénale préalable pourrait être un facteur favorisant. Cette série (avec semble t-il, 6 cas supplémentaires) a été présentée au Congrès des Sociétés Françaises de Dialyse et de Néphrologie qui s'est tenu début octobre à Bordeaux.

Même si, au regard de la très large prescription de cet AVK, la survenue d'une telle complication apparaît très rare, faut-il prévoir un suivi systématique de la fonction rénale ou privilégier l'utilisation (comme dans les autres pays) d'un AVK coumarinique avant le possible avènement d'autres antithrombotiques oraux ?

- (1) Gilson B et Coll. Thrombopénie et néphropathie tubulo-interstitielle associées à la fluindione. Therapie.1991 ; 46 :390-1.
- (2) Grimaldi D et Coll. Immuno-allergic interstitial nephritis related to fluindione: first biopsy proven cases. Nephrol Dial Transplant. 2006; 21 :237
- (3) Belmouaz S. et Coll. Acute immuno-allergic interstitial nephritis caused by fluindione. Clin. Nephrol. 2006. 66: 455-8.
- (4) Beauchamp C. et Coll. Acute interstitial nephritis og fluindione : about three cases. Nephrol. Ther. 2008; 4 :339-46.
- (5) Reynaud F et Coll. Acute immuno-allergic interstitial nephritis after treatment with fluindione. Seven cases. Nephrol Ther.2009; 5: 292-8.
- (6) Cam G. et Coll. Acute and chronic nephropathy induced by fluindione must be addressed. Nephrol Dial Transplant. 2011.on-line

6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ABATACEPT (Orencia®) Lésions psoriasiformes Dermatologie Trois observations chez des patients de 60 à 63 ans, traités pour une polyarthrite rhumatoïde. Eruption psoriasiforme survenue entre 9 et 14 mois après le début du traitement. Dans un cas, notion d'un problème analogue sous un anti TNFalpha (adalimumab). 12th Annual Congress of EULAR abst FR10382 25 mai 2011 Development of psoriasiform lesions during therapeutic administration of abatacept. Konsta et coll.
AZATHIOPRINE (Imurel®) Fibrillation auriculaire Cardiologie Chez un patient traité pour maladie de Crohn. Nécessité de cardioversion pharmacologique avec l'amiodarone. Retour à un rythme sinusal. Reprise de l'azathioprine et 1 mois plus tard, réapparition de fibrillation auriculaire à fréquence rapide. Int J Immunopathel Pharmacol 24 : 247-9 2011 Recurrent atrial fibrillation in a patient with ulcerative colitis treated with azathioprine. Ricioni et coll.
AZITHROMYCINE (Zithromax®) Néphropathie interstitielle aiguë Néphrologie Chez une jeune fille de 16 ans, traitée pour une infection bronchique et qui a développé au bout d'une dizaine de jours de traitement des douleurs abdominales avec sensation de malaise avec mise en évidence d'une insuffisance rénale aiguë avec hyperéosinophilie, protéinurie, leucocyturie. Atteintes interstitielles rénales confirmées par biopsie rénale. Evolution favorable. NDT Plus 4 : 218 2011 The acute interstitial nephritis induced by azithromycin. Persico et coll.
BEVACIZUMAB (Avastin®) Nécrose de la tête fémorale rhumatologie Trois observations chez des patients traités pour cancer métastatique colorectal dans 2 cas et rénal dans 1 cas, atteinte de la hanche sans antécédent de traumatisme après 4 à 5 mois de traitements suivant les cas. Ostéonécrose unilatérale dans deux cas sous bevacizumab et bilatérale dans un cas associé à la prise de sunitinib. Rôle de l'effet anti-angiogène de ces médicaments. Invest Neur Drugs 29 : 716-8 2011 Avascular necrosis of the femoral head. A rare class-effect of VEGFagents. Mir et coll.
BUPROPION (Zyban®) Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) Dermatologie Rapportée pour la 1ère fois chez une patiente de 43 ans dans le cadre de la prise en charge d'une dépression (indication non reconnue en France). Survenue après une quinzaine de jours de traitement, d'une éruption érythémateuse avec oedème des membres supérieurs, de la face puis généralisée. Biopsie compatible avec une PEAG. Evolution progressivement favorable après l'arrêt du traitement. Pharmacotherapy 31 : 105e-8e 2011 Bupropion-induced acute generalized exanthematosus pustulosis. Ray et coll.
CITALOPRAM (Seropram®) Syndrome parkinsonien Neurologie Rapporté chez une patiente de 67 ans traitée pour dépression, apparition de symptômes dans les 2 semaines qui ont suivi l'introduction du traitement avec rigidité bilatérale, bradykinésie, diminution de l'expression faciale, tremblement de repos et posturale, marche à petits pas. Evolution favorable à l'arrêt du traitement. Clin Neuropharmacol 34 : 92-3 2011 Citalopram-induced parkinsonian syndrome. Miletic et coll.
COTRIMOXAZOLE (Bactrim®) Syndrome d'hypersensibilité Dermatologie Chez un jeune garçon de 2 ans traité par cotrimoxazole et rifampicine, avec apparition d'une éruption cutanée généralisée avec hyperthermie. A l'examen, oedème diffus. Eruption exanthématique prurigineuse, hyperéosinophilie, élévation des transaminases et des phosphatases alcalines, patch-test positif pour le cotrimoxazole. Réactivation HHV6 démontrée. Dermatology 222 : 140-1 2011 Association of immunologically confirmed delayed drug reaction and human herpesvirus 6 viremia : cas of drug-induced hypersensitivity syndrome. Hubiche et coll.

DASATINIB (Sprycel®) Hypertension artérielle pulmonaire Cardiologie HTAP précapillaire bien documentée chez un homme de 70 ans traité pour leucémie myéloïde chronique chez qui sont apparus au bout de 32 mois de traitement une tachypnée avec asthénie progressive, un épanchement pleural à type de transudat et mise en évidence à l'échocardiographie puis confirmée par cathétérisme droit une hypertension artérielle pulmonaire précapillaire avec signes d'insuffisance cardiaque droite. Fait partie des observations qui ont justifié l'alerte récente. BMC Pulm Med 11 n°30 2011 Multityrosine kinase inhibitor dasatinib as novel cause of severe pre-capillary hypertension ? Hemings et coll.
DASATINIB (Sprycel®) Hypertension artérielle pulmonaire Cardiologie Les HTAP sous dasatinib (cf Vigipharm aout-sept 2011) peuvent être réversibles après l'arrêt du traitement comme cela ressort d'un cas très récemment publié d'un patient de 47 ans traité pour une LMC. Epanchements pleuraux récidivants après 13 mois de traitement puis dyspnée d'efforts et signes d'insuffisance cardiaque droite. PAPS estimée à 61 mmHg. Evolution favorable après arrêt et traitement pendant quelques temps par sildénafil. Passage au nilotinib (Tasigna®) sans réapparition de l'HTAP. Eur Resp J 38 : 218-20 2011 Fully reversible pulmonary arterial hypertension associated with dasatinib for chronic myeloid leukemia. Dumistrescu et coll.
EZETIMIBE-SIMVASTATINE (Inégy®) Pancréatite , hépatite Hépato-gastro-entérologie Patient de 53 ans qui a développé une pancréatite et une hépatite lors de ce traitement pour une hypercholestérolémie dans les 12 heures qui ont suivi la première (et unique) dose, malaises, nausées, douleurs abdominales. Mise en évidence d'une cholestase et d'une élévation extrêmement importante de la lipasémie. Vomissement et subictère conjonctival. Mise en évidence de modification inflammatoire péripancréatique au scanner abdominal. Evolution favorable après l'arrêt du traitement. J Clin Lipidol 4 : 314-5 2010 Report of simultaneous acute pancreatitis and acute hepatitis in a patient taking ezetimibe/simvastatin. Van Voerikom et coll.
HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquenil®) Cardiomyopathie Cardiologie Chez un patient âgé de 66 ans traité pour un lupus pendant 10 ans avant que ne survienne une décompensation cardiaque sévère avec bloc auriculoventriculaire du 3ème degré. Mise en évidence d'une cardiomyopathie dilatée avec une biopsie myocardique suggestive d'une toxicité liée à l'hydroxychloroquine. Evolution défavorable du fait d'une aggravation rapide de l'état hémodynamique. Circulation Heart Fail 9 : e7-8 2011 Hydroxychloroquine-induced cardiomyopathy : a case report. Luther Krishnan et coll.
LEVOFLOXACINE (Tavanic®) Torsade de pointes Cardiologie Observation chez un homme de 67 ans qui 2 heures après avoir reçu une deuxième injection iv de cette quinolone a développé une torsade de pointes qui a nécessité un choc électrique. Malgré un traitement par magnésium réapparition de plusieurs épisodes de torsade et persistance d'un QT prolongé. Correction des anomalies électrocardiographiques après arrêt du traitement. Tuberculosis Resp Dis 2010 Levofloxacin and torsade de pointes. Kwin et coll.
LINEZOLIDE (Zyvoxid®) Cécité Ophtalmologie, Neurologie Série de 29 cas de patients qui ont développé des troubles visuels sous linezolide enregistrés dans la base de données de la FDA : 10 femmes et 17 hommes âgés de 26 à 80 ans, âge médian 58 ans. La durée moyenne d'exposition pour les 15 patients chez qui celle-ci a pu être précisée est de 165 jours dans le cadre d'infections osseuses (ostéomyélite, infections de pieds diabétiques pour l'essentiel). Dans tous les cas, les troubles visuels étaient associés à une neuropathie optique. Pharmacotherapy 31 : 585-90 2011 Potential for linezolid-related blindness. A review of spontaneous adverse event reports. Brown et coll.
LINEZOLIDE (Zyvoxid®) Neuropathies optique et périphérique Ophtalmologie, Neurologie Sept observations pédiatriques chez des enfants de 9 à 15 ans dans le cadre de traitement de plusieurs semaines à plusieurs mois. Amélioration ou disparition à distance de l'arrêt du traitement. Pediatrics 127 : e1528-32 2011 Linezolid associated pteryhal and optic neuropathy in children. Nambiar et coll.
MOXIFLOXACINE (Izilox®) Torsade de pointes Cardiologie Observation rapportée chez une femme de 91 ans traitée par aténolol et recevant depuis 48 heures de la moxifloxacine lorsque est survenue une perte de conscience avec mise en évidence dans les suites très proches, d'un QT corrigé à 660 ms. Rôle de la moxifloxacine sur la repolarisation ventriculaire favorisée par la bradycardie induite par l'aténolol. Rev Med Suisse 7: 624-5 2011 Problèmes pratiques d'ECG.

MYCOPHENOLATE MOFETIL (Cellcept®) Ulcérations buccales Stomatologie Observation chez un jeune transplanté rénal de 23 ans qui a développé des symptômes fonctionnels à type de douleurs buccales, d'odynophagie, de gonflement gingival avec apparition d'ulcérations de la cavité buccale. Evolution favorable à l'arrêt. Am J Health Syst Pharm 68 : 585-8 2011 Oral ulcers associated with mycophenolate mofetil use in a renal transplant recipient. Weng PR et coll.
PEGINTERFERON alpha (Pegasys®) Bloc auriculoventriculaire Cardiologie Rapporté chez un patient de 43 ans, hospitalisé pour malaises itératifs avec perte de connaissance. 6 mois après instauration d'un traitement par Peginterféron alpha et ribavirine pour une hépatite virale chronique C. Mise en évidence d'un BAV complet à l'occasion de malaises et de nombreuses périodes sur un holter ECG de BAV du second degré. Mise en place d'un stimulateur du fait de la nécessité de poursuivre le traitement. Complication rare de ce traitement. Presse Med 40 : 316-8 2011 Bloc auriculoventriculaire complet chez un patient traité par interferon alpha : une complication rare du traitement de l'hépatite C. Roch NC et coll.
TACROLIMUS (Prograf®) Interaction avec la colchicine. Interaction Interaction encore jamais rapportée avec cet immunosuppresseur chez un patient de 62 ans traité pour une crise de gouttes. La toxicité de la colchicine s'est essentiellement marquée par une toxicité musculaire avec élévation marquée des CPK. Le tacrolimus est un inhibiteur faible de glycoprotéine-P de PGP et du CYP3A4. A ajouter aux nombreuses interactions pouvant être responsable d'une toxicité de la colchicine. Am J Kidney Dis 57 abst 261 2011 Colchicine induced myopathy in a tacrolimus-treated renal transplant recipient. Reddy et coll.

VIGIPHARM - AMIENS

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

ET DE RENSEIGNEMENT SUR LE MEDICAMENT DE PICARDIE

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

SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'AFSSAPS, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A) Rappel de la FDA sur le risque de syndrome sérotoninergique associé au linézolide	2
B) Diffusion par l'Afssaps d'un guide de prescription de la buprénorphine haut dosage destiné aux médecins généralistes	2
C) Mise en garde sur l'allongement de l'intervalle QT avec deux médicaments, le citalopram et la dompéridone	2
D) Retrait du marché du Xigris® (dotrecogine α), traitement du sepsis	3
E) Rappel des règles de bonne utilisation des ampoules de chlorure de potassium pour voie intraveineuse	3
F) Augmentation de la mortalité sous sildénafil (Revatio®) à des doses supérieures aux doses recommandées dans l'HTAP en pédiatrie	3
G) Extension à la voie rectale de la contre-indication des spécialités contenant des dérivés terpéniques avant 30 mois et en cas d'antécédent d'épilepsie ou de convulsion fébrile	3
H) Actualité sur la surveillance renforcée des vaccins anti-HPV	4
2- ALERTE D'URGENTISTES AMÉRICAINS SUR LE RISQUE HÉMORRAGIQUE LORS DE TRAUMATISMES CHEZ DES PATIENTS TRAITÉS PAR DABIGATRAN	4
3- QUELQUES ÉCHOS DES DERNIÈRES (32^{ème}) JOURNÉES FRANÇAISES DE PHARMACOVIGILANCE QUI SE SONT TENUES A GRENOBLE AU PRINTEMPS DERNIER	4
4- AUGMENTATION DU RISQUE DE MORT SUBITE SOUS ANTI-PSYCHOTIQUES EN CAS DE SYNDROME CORONAIRE AIGU	6
5- RÉÉVALUATION DE L'INCIDENCE DES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ EN ANESTHÉSIE	7
6- LA RIFAMPICINE EN TÊTE DES EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS A DES ANTIBIOTIQUES DANS UN SERVICE HOSPITALIER D'INFECTIOLOGIE	8
7- PUBLICATION DE LA SÉRIE DE 21 CAS D'EFFETS EXTRAPYRAMIDAUX SOUS TRIMETAZIDINE (Vastarel®)	8
8- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	9

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

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

Impression : CHU-AMIENS



Comité de rédaction :

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

PHARMACOVIGILANCE

CHU Sud 80054 AMIENS Cedex 1

Tél : 03 22 45 54 10 / 03 22 45 57 88

Fax : 03 22 45 56 60

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

Rédacteur en chef : Pr M. Andréjak

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

ISSN :

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

A) Rappel de la FDA sur le risque de syndrome sérotoninergique associé au linézolide

Ce rappel est justifié par la survenue de syndromes sérotoninergiques en cas de prise avec cet antibiotique qui a des effets IMAO d'antidépresseurs sérotoninergiques ou d'inhibiteurs mixtes de la recapture de sérotonine et de noradrénaline. Parallèlement, la FDA communique avec le risque de syndromes sérotoninergiques favorisé par ces mêmes médicaments lorsqu'est réalisée une administration (dans un contexte chirurgical) de bleu de méthylène.

Communiqué de la FDA du 20 octobre 2011. <http://www.fda.gov>

B) Diffusion par l'Afssaps d'un guide de prescription de la buprénorphine haut dosage destiné aux médecins généralistes

La BHD est commercialisée en France depuis 1996 sous le nom de Subutex® avec cinq génériques (Arrow, Biogaran, Mylan, Sandoz et Teva).

L'Afssaps a demandé l'élaboration de ce document car la mise à disposition des traitements substitutifs des opiacés (TSO) en 1995-96 a rapidement montré des résultats positifs incontestables mais avec des utilisations problématiques et hors AMM de la BHD pouvant avoir des « conséquences sanitaires importantes ».

Le but est d'améliorer encore l'efficacité et la sécurité d'emploi de ce traitement et de réduire son mésusage.

Parallèlement, un courrier a été adressé en accord avec l'Afssaps aux médecins prescripteurs, pharmaciens et services d'urgence, un courrier relatif à l'autre TSO, la méthadone par les laboratoires Bouchara-Recorditi qui la commercialise.

Le cadre de prescription de la forme gélule en a été modifié rendant permanente et non renouvelable tous les six mois la délégation pour la prescription par un médecin généraliste.

La forme gélule de méthadone ne peut être prescrite qu'en relais de la forme sirop chez des patients déjà traités depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives.

La lettre informe également les professionnels de l'introduction dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) d'une contre-indication de l'association avec la naltrexone (Revia®), traitement de soutien dans la maintien de l'abstinence chez les patients alcool-dépendants à la suite de plusieurs cas graves de syndrome de sevrage consécutifs à une prise concomitante de naltrexone et de méthadone.

Le laboratoire renforce également l'information sur les risques d'intoxication accidentelle par la méthadone chez l'enfant et la personne peu ou non dépendante aux opiacés.

Il est ainsi indiqué que « les professionnels de santé doivent rappeler à leurs patients qu'il est impératif de tenir la Méthadone sirop et gélule en sûreté, hors de la vue et de la portée des enfants, de ne pas ouvrir le flacon ni déconditionner les gélules de méthadone du blister à l'avance et de ne pas prendre ce médicament devant des enfants ».

La dose létale de la méthadone est de l'ordre de 1 mg/kg pour les enfants et les personnes peu ou non dépendantes aux opiacés.

C) Mise en garde sur l'allongement de l'intervalle QT avec deux médicaments, le citalopram et la dompéridone

En ce qui concerne le citalopram (Séropam®), une lettre a été adressée par l'Afssaps et aux médecins prescripteurs et aux pharmaciens afin de recommander une dose maximale de 40 mg/j (en France, la dose maximale autorisée étant de 60 mg/j) et de contre-indiquer cet antidépresseur chez les patients à risque (allongement congénital du QT mais aussi insuffisance cardiaque, infarctus de myocarde, bradycardie ou toute prédisposition à l'hypokaliémie et à l'hypomagnésémie) et chez les patients prenant d'autres médicaments pouvant allonger le QT.

Chez les patients âgés et les patients présentant une insuffisance hépatique, la dose maximale est ramenée à 20 mg/j.

Par ailleurs, la même mise en garde va concerner l'escitalopram (Séroplex®), énantiomère du citalopram, avec la nécessité de réduire la dose maximale à 10 mg/j chez les patients âgés de plus de 65 ans, la dose maximale chez les adultes de moins de 65 ans restant inchangée (20 mg/j).

La diminution des doses doit être progressive.

Une prise de position similaire a été prise récemment par la FDA.

En ce qui concerne la dompéridone (Motilium®), il est rapporté que des études épidémiologiques ont mis en évidence une augmentation du risque d'arythmies ventriculaires graves et de mort subite avec sa molécule.

Le risque d'allongement de l'intervalle QT est mentionné depuis 2004 dans le RCP de la dompéridone. Il convient donc d'être particulièrement prudent lors du traitement de patients présentant un allongement du QT chez ceux présentant des troubles électrolytiques importants ou une cardiopathie sous-jacente.

Etant donné que ce risque peut être plus élevé chez les personnes âgées de plus de 60 ans ou chez celles traitées avec des doses orales quotidiennes supérieures à 30 mg, il est recommandé aux médecins d'utiliser ce traitement avec la dose efficace la plus faible chez les adultes et les enfants.

D) Retrait du marché du Xigris® (dotrecogine α), traitement du sepsis

Ce traitement du sepsis sévère avec défaillance d'au moins 2 organes (en association avec les traitements recommandés dans cette indication (prise en charge, dite conventionnelle optimale) avait été introduit sur le marché en 2002. Les résultats de l'étude initiale qui avait permis l'homologation du produit n'ont pu être confirmés par de nouvelles données ni par une étude menée dans le cadre du choc septique (étude PROWESS-SHOCK, sur 1680 patients avec une mortalité à 28 j de 26,4 % versus 24,2 % sous placebo, NS). Il avait été demandé le 25/10 de ne pas initier de nouveaux traitements et d'arrêter ceux en cours.

E) Rappel des règles de bonne utilisation des ampoules de chlorure de potassium pour voie intraveineuse

Les risques cardiaques d'une administration trop rapide de KCl sont bien connus. Néanmoins, il s'avère toujours exister (même si cela est tout à fait exceptionnel) des accidents liés à des erreurs dans les modalités d'administration.

Une affiche diffusée sur le site de l'Afssaps vise à rappeler les règles auxquelles il ne serait être dérogé
« **12 millions d'ampoules de KCl vendues par an en France = 12 millions de risques d'erreurs graves** »

Les règles mises en avant sont les suivantes :

- 1- lire toutes les mentions de l'étiquetage
 - 2- TOUJOURS DILUER dans une solution pour perfusion (**concentration maximale 50 mmol/l de potassium** soit 4 g/l de KCl chez l'adulte)
 - 3- PERFUSER LENTEMENT en IV en **contrôlant la vitesse** (< 15 mmol/h de K soit environ 1 g/h de KCl chez l'adulte)
 - 4- surveiller les paramètres cliniques et biologiques + monitoring cardiovasculaire.
- Rappel : solution hypertonique, 1 g de KCl = 13,4 mmol/l ou 524 mg de potassium.

F) Augmentation de la mortalité sous sildénafil (Revatio) à des doses supérieures aux doses recommandées dans l'HTAP en pédiatrie

Dans une étude menée dans les HTAP entre 1 et 17 ans traités avec des doses X 3 par rapport aux doses recommandées, un excès de mortalité a été constatée, recommandation de ne pas dépasser les doses actuellement proposées 10 mg X 3/j si < 20 kg et 20 mg X 3/j si > 20 kg.

G) Extension à la voie rectale de la contre-indication des spécialités contenant des dérivés terpéniques avant 30 mois et en cas d'antécédents d'épilepsie ou de convulsion fébrile.

En raison de leur risque neurologique (essentiellement convulsif) chez l'enfant (du fait de l'immaturité du SNC), les suppositoires contenant des dérivés terpéniques sont maintenant contre-indiqués :

- chez les enfants de moins de 30 mois et,
- chez les enfants ayant des antécédents de convulsion fébrile ou d'épilepsie.

Ces mesures sont effectives à compter du 15 décembre 2011 et s'accompagnent du retrait des spécialités strictement contre indiquées chez l'enfant de moins de 30 mois.

Pour rappel les dérivés terpéniques utilisés par voie cutanée ou inhalée présentaient déjà cette contre-indication.

Les suppositoires contenant des dérivés terpéniques (incluant le camphre, le cinéole, le niaouli, le thym sauvage, le terpinol, la terpine, le citral, le menthol, les huiles essentielles d'aiguille de pin, d'eucalyptus et de térébenthine) sont indiqués dans le traitement d'appoint des affections bronchiques aiguës bénignes ou dans les états congestifs de l'oropharynx.

Les suppositoires retirés du marché sont : Bronchorectine au citral nourrissons, Terpone nourrissons, Bronchodermine nourrissons, Trophirès composé nourrissons.

Les médicaments sous forme de suppositoires désormais contre-indiqués chez les enfants de moins de 30 mois ainsi que chez l'enfant présentant des antécédents d'épilepsie ou de convulsions fébriles sont : Pholcones bismuth enfants, Coquelusedal enfants, Eucalyptine enfants, Bronchorectine au citral enfants, Terpone enfants, Bi-Qui-Nol enfants, Bronchodermine enfants, Trophirès composé enfants, Ozothine enfants/Ozothine à la Diprophylline enfants.

H) Actualité sur la surveillance renforcée des vaccins anti-HPV

Un bilan des données de pharmacovigilance accumulées au cours des 5 dernières années concernant le Gardasil® a été présenté à la Commission Nationale de Pharmacovigilance en novembre. Il n'a pas été mis en évidence de signal qui puisse être documenté. La surveillance renforcée concernant Gardasil® et Cervarix® reste cependant en place en ce qui concerne les pathologies auto-immunes. Par ailleurs, les résultats des études mises en place après la commercialisation seront bientôt disponibles et pourraient peut-être apporter un autre éclairage concernant la sécurité de ces vaccins et compléter les données issues de la notification spontanée. Les résultats préliminaires des deux études épidémiologiques menées en France dont une étude de cohorte comparant vaccinées et non vaccinées tirée des données du SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régions de l'Assurance Maladie) n'apparaissent pas apporter d'argument en faveur d'un sur-risque d'affections auto-immunes.

Le Haut Comité de Santé Publique s'était par ailleurs prononcé sur la recommandation de poursuivre la vaccination contre le papillomavirus des jeunes filles âgées de 14 ans et le rattrapage jusqu'à l'âge de 23 ans des femmes n'ayant pas eu d'activité sexuelle ou l'ayant initiée depuis moins d'un an.

2- ALERTE D'URGENTISTES AMÉRICAINS SUR LE RISQUE HÉMORRAGIQUE LORS DE TRAUMATISMES CHEZ DES PATIENTS TRAITÉS PAR DABIGATRAN

Celle-ci est formulée dans une lettre à l'éditeur dans le New England J Med. Les deux problèmes soulevés avec de nouvel anticoagulant bientôt indiqué dans la prévention du risque thrombotique associé à la fibrillation auriculaire sont l'impossibilité actuelle d'évaluer :

- précisément le degré d'anticoagulation
- ni de normaliser rapidement la coagulation en vue d'un geste chirurgical (contrairement à ce qui peut être fait avec les AVK) en dehors de la réalisation d'une dialyse pour éliminer le produit, ce qui est rarement réalisable dans le cadre d'une urgence post-traumatique.

A l'appui de leur inquiétude ces urgentistes font état de cas d'évolution fatale.

COTTON BA et coll. Acutely injured patients ou dabigatran. N Engl J Med 2011 ; 365 : 2039-40.

3- QUELQUES ECHOS DES DERNIÈRES (32^{ème}) JOURNÉES FRANÇAISES DE PHARMACOVIGILANCE QUI SE SONT TENUES A GRENOBLE AU PRINTEMPS DERNIER

Allergies croisées aux céphalosporines (série analysée à Nantes)

Elles sont beaucoup moins fréquentes qu'avec les pénicillines. Exemple de la céfazoline, céphalosporine de 1^{ère} génération largement utilisée en antibioprophylaxie chirurgicale. Les chocs anaphylactiques peropératoires à la céfazoline notifiés au système national de pharmacovigilance ont été analysés. Parmi les 16 patients qui dans cette série avaient été testés positifs pour la céfazoline, dans 2/3 des cas, il n'y avait pas d'allergie croisée avec d'autre bêta-lactamines (tests cutanés confirmés par des tests de provocation orale). D'où l'intérêt de l'enquête allergologique avant de contre-indiquer des antibiotiques de la même classe.

Le tramadol peut être responsable d'effets indésirables hépato-biliaires (enquête menée à Dijon)

Sur 159 cas colligés dans la base nationale de pharmacovigilance, 13 cas où le tramadol est le seul médicament suspect, 143 où il est associé à d'autres médicaments dont 11 fois le paracétamol (sans surdosage dans 6 cas sur les 7 où des dosages ont été réalisés).

Au total, le tramadol peut être responsable d'atteintes hépatiques (ici plutôt cholestatiques ou mixtes) et peut être en cause dans le cas d'association au paracétamol (dans ce cas à prédominance cytolytique). Un rôle du tramadol pour dépleter les stocks intracellulaires en glutathion a été discuté, ce qui pourrait aboutir à une potentialisation de l'hépatotoxicité du paracétamol par le tramadol.

Des hypoglycémies peuvent survenir dans les suites de la mise en route d'un traitement par tramadol
comme le montre une analyse de la base nationale de pharmacovigilance réalisée par le CRPV de Lyon (avec 35 cas où l'hypoglycémie est rapportée comme le symptôme principal (contre 1 avec la codéine). Le délai moyen de survenue était de 5 jours. L'hypoglycémie pouvait être sévère (5 cas avec coma hypoglycémique et convulsions).

La prise de tramadol en fin de grossesse peut entraîner des manifestations de sevrage chez le nouveau-né exposé in utero comme en témoignent 4 cas rapportés par le CRPV de Marseille avec mouvements anormaux, tremblements, convulsions, hyperexcitabilité.

Le paracétamol en tête parmi les médicaments impliqués dans la survenue d'hépatites fulminantes justifiant une transplantation hépatique

C'est ce qui ressort clairement d'une enquête menée par l'équipe de pharmaco-épidémiologie de Bordeaux, enquête s'intégrant dans l'analyse des données de 20 centres de greffe hépatique répartis dans 7 pays européens (France, Grèce, Italie, Royaume Uni, Irlande, Pays Bas, Portugal). Cette étude a porté sur les cas enregistrés sur 3 ans avec une origine médicamenteuse suspectée. Parmi les 104 de ces cas, le paracétamol était en cause 31 fois par le biais d'une intoxication volontaire 29 fois dans le cadre d'utilisations thérapeutiques, 6 fois en association avec un AINS et 23 fois à un autre médicament. Un risque paraît émerger, celui de l'association de spécialités de paracétamol seul à d'autres spécialités combinant le paracétamol à un antalgique de palier 2 comme le tramadol.

Les colites microscopiques d'origine médicamenteuse

Elles se traduisent par des diarrhées hydriques sans anomalie visible à la coloscopie mais avec des anomalies histologiques pouvant correspondre à deux entités : infiltration lymphoplasmocytaire (colites lymphocytaires) ou épaississement sous épithélial avec dépôts de collagène (colites collagènes). Ces colites que l'on regroupe sous le terme de colites microscopiques n'ont souvent pas de cause identifiée. Dans 10 % des cas, une origine médicamenteuse peut cependant être mise en évidence avec une évolution favorable à l'arrêt (souvent très rapidement). 87 cas avec une origine médicamenteuse possible ont été analysés. Les médicaments les plus fréquemment impliqués ont été les flavonoïdes, les IPP (lansoprazole et oméprazole) et les IRS (au premier rang desquels paroxétine et sertraline).

Des toxidermies bulleuses peuvent être observées sous furosémide (même si celles-ci sont rares) comme le montre l'analyse de 7 cas de syndrome de Lyell et 5 de Stevens Johnson. Il ne s'agit pas d'une molécule qui soit ressortie des études épidémiologiques sur ce type d'effet indésirable comme les études européennes SCAR et EuroSCAR. Néanmoins, ce risque existe et, dans 10 des 12 cas colligés dans la base nationale, la relation de causalité apparaît plausible. Le délai de survenue correspond au délai habituel pour ce type d'effet indésirable (≤ 28 j). Chez 6 patients, il est noté un retard à l'arrêt du furosémide, avec évolution fatale dans 2 cas. En l'absence d'autres causes médicamenteuses, il faut donc savoir évoquer la possible responsabilité du furosémide.

Il faut savoir évoquer une cause médicamenteuse devant tout syndrome parkinsonien.

Le CRPV de Toulouse a analysé les 155 syndromes parkinsoniens médicamenteux qui lui ont été notifiés entre 1993 et 2009. Une fois sur 2, il s'agissait de neuroleptiques appartenant aussi bien aux médicaments les plus anciens, neuroleptiques dits conventionnels que plus récents dits antipsychotiques atypiques comme la rispéridone (Risperdal®) notifiée 22 fois ou l'olanzapine (Zyprexa®) 6 fois. A rapprocher des antagonistes dopaminergiques dits périphériques comme la dompéridone (Motilium®) 3 fois en cause et surtout le métoclopramide (Primpéran®) 9 fois. Une place non négligeable est ensuite représentée par les antidépresseurs tricycliques et les ISRS, le citalopram (Séroplam®) étant le plus cité. Les autres médicaments en cause sont la flunarizine (Sibelium®) 7 fois la cinnarizine 3 fois, des anti-H1 12 fois, le valproate de sodium 10 puis d'autres médicaments variés dont la trimétazidine (seulement 3 fois), cf la série de 21 cas amiénois cités plus loin dans ce Vigipharm. Le travail toulousain a fait l'objet d'une publication récente dans la revue Mov Dis (2011 ; 26 : 2226).

Quels sont les médicaments associés à un purpura thrombopénique immun ?

Avant de parler de purpura thrombopénique idiopathique, toutes les causes, dont les causes médicamenteuses, doivent être éliminées. Le CRPV de Toulouse a analysé 31 cas répertoriés dans la base nationale de pharmacovigilance où des médicaments étaient suspects d'une responsabilité. Sur les 31 cas retenus, 18 étaient associés à des vaccins, 13 à d'autres médicaments. Parmi les vaccins (avec un délai moyen de 24 h), le ROR 6 fois, le vaccin antigrippal H1N1 5 fois, le DTCP 4 fois et 1 fois les vaccins suivants : contre le pneumocoque, le rotavirus enfin la fièvre jaune. Pour les 13 médicaments autres, 5 fois les AINS, 2 fois le cotrimoxazole (Bactrim®), 2 fois le paracétamol, 1 fois l'interféron, enfin une association statine + ézétimibe dans 4 cas, 1 IPP 1 fois.

Desloratadine (Aérior®) et atteintes hépatiques aiguës chez des enfants

Le CRPV de Nantes rapporte deux cas d'atteintes hépatiques aiguës chez des enfants de 9 et 13 ans ayant reçu cet anti-H1 (métabolite de la loratadine (Claritin®)) dans un cas une rhinite allergique saisonnière dans l'autre pour une lucite. Dans les deux cas, les taux de transaminases se sont élevés à respectivement à 100 et 90 N (découverte à l'occasion d'une MNI), l'autre dans le cadre d'un ictère avec hyperbilirubinémie. Dans le premier cas, deux réintroductions du médicament se sont accompagnées d'une réélévation des transaminases. Il s'agit d'une cause peu connue d'hépatotoxicité médicamenteuse même si le risque de très rares cas d'atteintes hépatiques est signalé avec ce médicament dans le RCP.

Les produits de contraste iodés (PCI) une cause rare de PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée)

Si les réactions immédiates d'hypersensibilité aux PCI sont bien connues, les réactions cutanées retardées le sont bien moins. Une série de 4 cas de PEAG notifiés au CRPV de Dijon illustre cette possibilité : les PCI en cause étaient 2 fois le Visipaque®, 1 fois l'Ioméron® et 1 fois le Xenetix®. La PEAG est survenue dans un délai de 24-48 heures après l'injection du PCI. L'évolution a été favorable en 4-10 jours. Dans les 4 cas, un bilan allergologique a été réalisé et a mis en évidence des tests cutanés positifs avec la PCI en cause, l'introduction ultérieure d'un autre PCI pour lequel les tests cutanés avaient été vérifiés négatifs a pu se faire sans problème.

Le zolpidem (Stilnox®), un potentiel de dépendance largement confirmé

Une enquête (données accumulées entre 1993 et 2002) avait déjà clairement identifié le potentiel de dépendance du zolpidem d'où l'ajout de la phrase suivante au RCP « Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé ». Une nouvelle enquête a porté sur les données acquises par le réseau d'addictovigilance depuis cette première année et jusqu'en 2009. Les cas de dépendance apparaissent toujours largement rapportés (davantage encore que précédemment et en augmentation marquée plus particulièrement au cours des 3 dernières années) avec deux populations différentes :

- dépendance à « finalité thérapeutique » chez des patients prenant d'autres psychotropes (↑ des doses à visée hypnotique)
- addiction vraie avec utilisation de doses parfois très importantes avec des prises pendant la journée avec la recherche d'effets psychiques positifs (comme psychostimulant).

Votre contribution à ces journées via vos déclarations au CRPV qui ont pu faire l'objet de présentations

~~..Présentation d'une série de 21 cas de syndrome parkinsonien et/ou de troubles cognitifs associés à la prise de valproate de sodium (Dépakine®)~~ enregistrés à Amiens entre 1997 et 2010. Il s'agissait de 13 femmes et 8 hommes (52-88 ans) traités en général de longue date par cet anti-épileptique sans jusque là de problème. Les symptômes se sont nettement améliorés ou ont disparu en quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du traitement. Il faut savoir évoquer cette origine médicamenteuse avant de parler de maladie de Parkinson ou d'Alzheimer en particulier chez des patients âgés et proposer l'arrêt du traitement.

~~..le trospium (Céris®) bien que ne passant normalement pas la barrière hémato-encéphalique peut être responsable d'effets anticholinergiques centraux~~ (confusion, hallucinations, agitations, troubles cognitifs) même si ces effets indésirables ne figure pas (encore) dans le RCP. Série de 14 cas (amiénois + interrogation de la base nationale de pharmacovigilance) chez des patients recevant ce médicament dans son indication thérapeutique (incontinence urinaire par impériosité et/ou pollakiurie chez des patients souffrant d'hyperactivité vésicale). L'âge moyen des patients était de 80 ans. Là aussi savoir évoquer une origine médicamenteuse avant de parler de troubles neurologiques centraux liés à l'âge.

~~..des ulcérations buccales peuvent être la conséquence de la stagnation de comprimés de sulfate de fer (Tardyferon®)~~ dans la bouche à propos d'un cas picard (et 6 autres cas de la base nationale de pharmacovigilance). Aucun cas avec les autres sels de fer. Notre cas concernait un comprimé pilé du fait de troubles de la déglutition. Le potentiel ulcérogène du sulfate de fer a été décrit au niveau bronchique (dans le cadre de passage de comprimés dans les voies aériennes) ou intestinales (en cas de surdosages).

~~..les anti-TNFα peuvent être responsables de sarcoïdose~~ (série de cas de la base nationale rapportée par le CRPV de Nancy et incluant 2 cas déclarés à Amiens).

4- AUGMENTATION DU RISQUE DE MORT SUBITE SOUS ANTI-PSYCHOTIQUES EN CAS DE SYNDROME CORONAIRE AIGU

Ce risque de mort subite au cours d'un syndrome coronaire aigu apparaît multiplié par 3 à 4 chez les patients qui prennent des antipsychotiques selon une étude menée en Finlande. Ce résultat rejoint d'autres données en faveur d'une majoration de la mortalité cardiovasculaire dans le cadre de pathologies psychiatriques.

Dans l'étude, étaient comparés 1814 patients décédés de mort subite dans le cadre d'un événement coronaire aigu et 1171 patients ayant survécu à un infarctus.

La proportion de patients qui prenaient un antipsychotique était de 9,7 % dans le groupe des morts subites contre seulement 2,4 % dans l'autre.

Les antipsychotiques étaient associés à un odds ratio de 4,4. L'odds ratio diminuait à 3,4 dans une analyse prenant en compte différents facteurs pouvant être à l'origine de biais.

Avec les antidépresseurs, il y avait aussi une consommation plus élevée chez les patients ayant eu une mort subite : 8,6 % contre 5,5 %. L'odds ratio s'élevait à 1,6. Seuls les tricycliques étaient associés à un risque de mort subite (odds ratio de 3,4).

Par contre, les benzodiazépines n'étaient pas associées à une augmentation de risque de mort subite.

Les auteurs font par ailleurs état d'une augmentation de risque en cas d'association antipsychotique-antidépresseur. Ceci est particulièrement retrouvé avec les phénotiazines (odds ratio de 18,3). Cette association était retrouvée chez 1,6 % des morts subites contre moins de 0,1 % chez les contrôles.

Enfin, pour les antipsychotiques, les auteurs ont relevé que de fortes doses n'avaient été utilisées que chez les patients ayant eu une mort subite. Ce risque est donc pour les antipsychotiques associé aux plus fortes doses.

Le rôle **d'un allongement de l'intervalle QT** doit bien entendu être envisagé pour expliquer cet excès de morts subites (risque bien connu des antipsychotiques en particulier des phénotiazines ainsi que des antidépresseurs tricycliques).

Les auteurs de cette étude relèvent dans beaucoup de cas que l'utilisation des antipsychotiques ne correspondaient à des indications reconnues dans le cadre de la prise en charge de troubles comportementaux, de dépressions, d'anxiété...

Par ailleurs, il convient de retenir les **risques liés à l'association antipsychotiques-antidépresseurs tricycliques**.

HONKOLA et coll. Eur Heart J 2011 ; 24 sept, on-line.

5- RÉÉVALUATION DE L'INCIDENCE DES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ EN ANESTHÉSIE

L'incidence des réactions allergiques en anesthésie apparaît plus élevée que les estimations antérieures dans une enquête nationale de huit ans menée en France. Il s'agit des données collectées par le groupe d'études des réactions anaphylactiques peranesthésiques (Gerap) par le biais d'un système de déclarations spontanées des réactions allergiques survenant en anesthésie depuis 1985.

L'étude a porté sur 2 516 cas enregistrés entre le 1^{er} janvier 1997 et le 31 décembre 2004.

Les cas de réactions d'hypersensibilité ont été combinés avec les données de la base nationale de pharmacovigilance et l'incidence a été estimée à partir de l'étude nationale sur l'anesthésie réalisée en 1996 par la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR).

Un diagnostic de réaction induite par les IgE a été établi dans 1 816 cas (72,18 %).

Les principaux médicaments responsables d'allergie en anesthésie étaient les bloqueurs neuromusculaires (58,08 % avec principalement la succinylcholine, le rocuronium, l'atracurium et le vécuronium) puis le latex (19,65 %) et les antibiotiques (12,85 %).

L'incidence médiane des réactions IgE-médiées relatives à l'anesthésie a été estimée à 100,6 cas pour un million de procédures par an, ce qui est plus élevé que les estimations précédentes.

Il existe une forte différence d'incidence entre les hommes et les femmes avec respectivement 55,4 cas et 154,9 cas et atteint même 250,9 cas chez les femmes en se limitant aux curarisants.

Chez les enfants (122 cas), les principales causes de réactions allergiques en anesthésie étaient les mêmes que les adultes mais avec cependant le latex en premier (41,8 %) suivi des curarisants (31,97 %) et des antibiotiques (9,02 %).

6- LA RIFAMPICINE EN TETE DES EFFETS INDESIRABLES LIES A DES ANTIBIOTIQUES DANS UN SERVICE HOSPITALIER D'INFECTIOLOGIE

C'est ce qui ressort d'une étude menée au CHU de Nice et présentée aux Journées Nationales d'Infectiologie en juin à Toulouse.

Parmi les 6 815 patients hospitalisés dans ce service de juillet 2005 à juin 2010, 4 505 soit environ les deux tiers, ont reçu par voie systémique une antibiothérapie contre des infections d'où étaient exclues les candidoses muqueuses.

Les traitements ont donné lieu à 217 effets indésirables (environ 5 % des prescriptions).

Les six molécules ou classes d'antibiotiques le plus souvent en cause étaient la rifampicine, les bêta-lactamines, les fluoroquinolones, le cotrimoxazole (triméthoprim + sulfaméthoxazole, Bactrim®), la vancomycine et la clindamycine (Dalacine®).

La rifampicine était associée à 41 effets indésirables (19 %) qui étaient plus précisément hépatiques dans 15 cas (36 % des 41 cas) et de grade II dans 33 cas (80 % des 41 cas).

Il y a eu 35 effets indésirables (16 %) avec les bêta-lactamines. Une toxidermie dans 17 cas (48 %).

Les fluoroquinolones étaient associées à 28 effets indésirables (13 %), hématologiques dans 9 cas (32 %).

Il y a eu 19 cas d'effets indésirables (9 %) avec le cotrimoxazole, 15 cas (7 %) avec la vancomycine et 6 cas (2,7 %) avec la clindamycine.

Les taux de prévalence des effets indésirables par classe d'antibiotique étaient, par ordre décroissant, de 11 % avec la rifampicine, de 7 % avec la vancomycine, de 5,9 % avec le linézolide et de 5,8 % avec le cotrimoxazole.

7- PUBLICATION DE LA SÉRIE DE 21 CAS D'EFFETS EXTRAPYRAMIDAUX SOUS TRIMETAZIDINE (Vastarel®)

Le CRPV et plus particulièrement son unité de neuropharmacovigilance vient de publier la série des 21 cas de troubles extrapyramidaux associés à la prise de Vastarel® que vous avez déclarés ou pour lesquels vous nous aviez demandé un avis. Dans cette série, les patients d'âge moyen 74 ans (de 52 à 90) prenaient ce médicament au long cours (4 mois à 20 ans) pour des indications variées, acouphènes = 7, vertiges = 3, baisse d'acuité auditive = 3, DMLA = 3, hors AMM, indication qui n'a pu être précisée = 7, prise très ancienne régulièrement renouvelée mais avec une indication qui n'a pu être précisée malgré le questionnement des patients et parfois de leur médecin.

Dans 2 cas seulement, un autre médicament pouvait être également incriminé était également pris (flunarizine ou Sibélium® et venlafaxine ou Effexor®).

Il s'agissait 17 fois d'un parkinsonisme typique de troubles de l'équilibre 3 fois (dont 1 cas de tremblement orthostatique) et dans un cas de syndrome des jambes sans repos. A l'arrêt, dans 16 des 21 cas, toute symptomatologie a disparu permettant l'interruption d'un traitement antiparkinsonien type dopathérapie lorsque celui-ci avait été institué et dans les autres cas, celle-ci s'est nettement améliorée. La trimétazidine a un noyau pipérazine comme la cinnarizine (médicament retiré du marché) et la flunarizine (Sibelium®) médicaments dont les effets extrapyramidaux sont bien connus et ont été rattachés à un effet de blocage dopaminergique. Le Vastarel® fait actuellement l'objet d'une réévaluation du rapport bénéfice risque au niveau européen. Les commissions de pharmacovigilance et d'AMM en France ont déjà conclu à un rapport bénéfice risque défavorable.

MASMOUDI K. et coll. Extraparadidmal adverse drug reactions associated with trimetazidine a series of 21 cases. Fund Clin Pharmacol 2011 nov 2, on-line.

8- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

AMIODARONE (Cordarone®) Hyponatémie Métabolisme Sous la forme d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, baisse très rapide de la natrémie qui a atteint 116 mmol au 7e jour. L'osmolarité urinaire étant élevée (640 mOsm/l) et la natriurèse se situant à 90 mmol/l. L'osmolarité sérique étant à 262 mOsm. Après arrêt de l'amiodarone, réélévation assez rapide des taux de natrémie. Renal Failure 33 : 456-8 2011 Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone in association with amiodarone therapy. Afshinnia et coll.
AMLODIPINE (Amlor®) Angio-oedème Chez un jeune garçon de 8 ans pris en charge par ailleurs pour un lymphome de Burkitt en chimiothérapie. Premier épisode d'angio-oedème après administration intraveineuse de nicardipine (en raison d'une élévation tensionnelle) avec, dans les 3 jours, développement d'un oedème de la face avec macroglocie, nécessité de recours à une trachéotomie. Même réaction ensuite sous amlodipine. Disparition de l'angio-oedème et de la macroglocie dans la semaine qui a suivi l'arrêt de l'amlodipine. Am J Health System Pharm 68 : 402-6 2011 Angioedema associated with dihydropyridine calcium-channel blockers in a child with Burkitt lymphoma. Pierce WA et coll.
AMLODIPINE (Amlor®) Syndrôme de Lyell Dermatologie Survenu 12 jours après mise en route de ce traitement pour HTA d'abord éruption maculopapuleuse prurigineuse des mains puis extension de l'éruption avec formation de phlyctènes et d'une atteinte de la muqueuse buccale. Dissémination progressive des bulles et nécessité d'une prise en charge par un centre de grands brûlés. J Burn Care Res 32 : e158-60 2011 Amlodipine-induced toxic epidermal necrolysis. Baetz et coll.
AZATHIOPRINE (Imurel®) Pustulose exanthématique aiguë généralisée Dermatologie PEAG chez une femme de 46 ans traitée pour une colite ulcéreuse, fièvre et arthralgies dans les 3 jours de la mise en route d'un traitement par azathioprine puis 1 jour plus tard, apparition de pustules de la face, des bras, des paumes des mains, du tronc, des jambes, hyperleucocytose avec élévation du taux de CRP, spongieuse épidermique avec vésicules intra-épidermiques contenant des neutrophiles à la biopsie cutanée avec oedème du derme, lui-même infiltré de neutrophiles, lymphocytes et de quelques éosinophiles. Evolution favorable à l'arrêt, de la fièvre dans les 48 heures puis dans la semaine de l'éruption pustuleuse. Am J Gastroenterol 105 : 1005-7 2011 Acute generalized exanthematous pustulosis induced by azathioprine in a patient with ulcerative colitis. Argerinos et coll.
BEVACIZUMAB (Avastin®) Déhiscence d'anastomose digestive Hépatogastroentérologie Survenue 5 ans après rétablissement de continuité du tube digestif après chirurgie d'un cancer colorectal. Révélée par douleurs pelviennes et rectorragies après une 2ème cure incluant le bevacizumab (pour des métastases hépatiques). Clin Res Physiol Gastroenterol 2011 Anastomotic dehiscence during treatment with bevacizumab 5 years after colo-anal anastomosis with proposition with management without stopping chemotherapy. Eveno et coll.
BORTEZOMIB (Velcade®) Purpura thrombotique thrombopénique Dermatologie PTT chez une femme de 57 ans traitée pour un myélome. Deux jours après l'administration de traitement par bortézomib, asthénie intense, hypotension, urines foncées. Mise en évidence sur le plan biologique d'une hémolyse sévère avec thrombopénie. Association à une dégradation de la fonction rénale. Evolution favorable ensuite. Trois semaines plus tard, nouvelle dose de bortézomib en milieu hospitalier avec, cette fois-ci, non réapparition du purpura thrombotique thrombopénique. Int Med J 41 : 348-50 2011 Multiple myeloma presenting with a fever of unknown origin and development of thrombotic thrombocytopenic purpura post-bortezomib. Moser et coll.
CEFACLOR (Alfatil®) Dermatose bulleuse à dépôts linéaires d'IgA Dermatologie Chez une adolescente traitée pour une bronchite aiguë qui a développé des lésions vésiculo-bulleuses diffuses avec aspect de dermatose bulleuse à dépôts d'IgA à la biopsie en association avec une positivité des anticorps anti-DNA, une thrombocytose et une anémie hémolytique. Clin Exp Rheum 28 : 589 2010 Drug-induced IgA bullous dermatosis : a rare presentation of SLE. Ozdemir et coll.
CEFEPIME (Axepim®) Etat de mal épileptique Neurologie Chez une femme de 70 ans traitée pour infection pulmonaire. Dans les 4 jours du traitement, altération de l'état psychique, dysarthrie puis myoclonies. Diagnostic EEG d'état de mal épileptique non convulsivant. Evolution favorable à l'arrêt. Discussion de la survenue de manifestations de neurotoxicité malgré une adaptation posologique du fait d'une insuffisance rénale. J Inf Dis 43 : 827-9 2011 Cefepime neurotoxicity despite renal adjusted dosing. Gangireddy et coll.
CEFTRIAXONE (Rocéphine®) Agranulocytose Hématologie Dans le cadre du traitement prolongé d'une maladie de Lyme. A partir du 14ème jour, baisse des neutrophiles qui s'est ensuite aggravée malgré l'arrêt du traitement et a nécessité l'utilisation de facteurs de croissance. J Antimicrob Chemother 65 : 2483-4 2010 Ceftriaxone-related agranulocytosis during outpatient parenteral antibiotic therapy. Duncan C.I.A. et coll.
CEFUROXIME AXETIL (Zinnat®...) Syndrôme de Kounis Cardiovasculaire Cinq minutes après prise orale, douleur thoracique avec élévation du segment ST à l'ECG (en D2, D3, aVF). Coronarographie réalisée alors que la douleur s'amendait, quasi normale. Evolution favorable sous nitrés et antagonistes calciques. Pas d'élévation des marqueurs cardiaques. Rôle a priori d'un spasme lié à une dégranulation des mastocytes (diagnostic posé malgré l'absence de choc anaphylactique concomitant). Int J Cardiol 151 : e53-5 2011 Cefuroxime axetil allergic angina. An insight into classification of Kounis syndrome. Murat et coll.
COTRIMOXAZOLE (Bactrim®...) Néphropathie interstitielle Néphrologie Chez un homme de 21 ans dans le cadre d'une antibiothérapie prophylactique après transplantation rénale. Diagnostic par biopsie rénale. Avec hyperéosinophilie. Evolution favorable à l'arrêt et récupération d'une fonction rénale satisfaisante. Transp Proc 43 : 2502-4 2011 Delayed graft function and cotrimoxazole. Acua et coll.
CYCLOPHOSPHAMIDE (Endoxan®) Cancer des voies urinaires Cancérologie Série rétrospective rassemblée par le Groupe Français d'étude des Vascularites de 7 cas de patients âgés de 47 à 68 ans chez qui a été mise en évidence un cancer de l'urètre ou de la vessie, 2,9 à 18 ans après la première administration de cyclophosphamide dans le cadre d'une granulomatose de Wegener, d'une périarthrite noueuse ou d'un syndrome de Churg-Strauss. D'après les données de cette étude, le traitement par cyclophosphamide des angélites nécrosantes se traduit par une multiplication par 5 du risque de cancer du tractus urinaire. Arth Rheum 63 : 1435-45 2011 Incidence and predictors of urotoxic adverse events in cyclophosphamide treated patients with systemic necrotizing vasculitides. Le Guenno G et coll.

DOCETAXEL (Taxotère®) Syndrome hémolytique et urémique Néphrologie Rapporté chez un homme de 63 ans traité pour cancer métastatique de prostate. Dans les 24 premières heures du traitement, diarrhée, anorexie et sensation de faiblesse musculaire, hyperthermie, anémie, thrombopénie, altération de la fonction rénale ensuite avec aggravation rapide jusqu'à l'hémodialyse. Hémostase avec baisse d'haptoglobine, élévation LDH et de la bilirubine indirecte. Evolution favorable sous corticothérapie. Am J Ther 18 : e167-71 2011 Docetaxel-induced thrombotic thrombocytopenia purpura/hemolytic uremic syndrome in a patient with metastatic prostate cancer ? Shresther et coll.
DOXORUBICINE (Adriablastine®) Insuffisance cardiaque aiguë Cardiologie De survenue précoce après 2 cures (dose totale 120 mg/m2) pour un léiomyosarcome métastatique, dyspnée non expliquée par une anémie, des oedèmes et à l'échographie cardiaque une chute de la fonction VG. Mise en évidence par ailleurs d'une surcharge ferrique qui a pu être rapprochée d'une hémochromatose héréditaire. Rôle favorisant de celle-ci ? Ann Oncol 21 : 2293-4 2010 Silent hereditary hemochromatosis as a susceptibility factor of doxorubicin induced acute cardiac failure. Penel N et coll
DRONEDARONE (Multaq®) Interaction Avec AVK. Observation rapportée avec la warfarine chez une femme traitée depuis 10 jours lorsque sont survenues diarrhée et élévation de l'INR. Cette interaction a été ajoutée récemment au RCP (dans le cadre d'une reprise très large de celui-ci avec forte restriction des indications et extension des mises en garde. Ann Pharmacother 45 : e46 2011 Elevated international normalized ratio associated with use of dronedarone and warfarin. Pogge et coll.
GEFITINIB (Iressa®) Pneumopathie interstitielle Pneumologie Série de 20 cas (12 hommes et 8 femmes) âgés de 55 à 84 ans, 16 après géfitinib et 4 après erlotinib (Tarceva®). Délai de survenue 5 à 51 jours. Début brutal ou aggravation de troubles respiratoires préexistants. Parfois au scanner, aspect de pneumopathie organisée/pneumopathie à éosinophiles. Neuf évolutions fatales dont les patients ayant un tableau caractéristique de pneumopathie interstitielle aiguë. Autopsie dans 3 cas : lésions alvéolaires diffuses. Resp Res 12 2011 Change in serum KL-6 level from baseline life-threatening EGFR-TKIS induced interstitial lung disease. Kawase et coll.
ILOPROST (Ilo Médine®) Thrombopénie Hématologie Effet indésirable encore non publié chez un patient traité une hypertension artérielle post-capillaire développée après une chirurgie de remplacement valvulaire. Chute des plaquettes au 6ème jour. Evolution favorable à l'arrêt qui était alors programmé préalablement à cette constatation. Lors d'une reprise peu après, baisse à nouveau des plaquettes. Eur Resp J 36 : 967-9 2010 Iloprost-induced thrombocytopenia. Taegmeyer AB et coll
IMIQUIMOD (Aldara®) Insuffisance rénale aiguë Néphrologie Observation d'un tel effet indésirable, rapporté chez un transplanté rénal de 44 ans après administration topique d'imiquimod après 42 jours de traitement, fièvre, douleurs oro-pharyngées, asthénie, sensation vertigineuse et douleurs dorsales puis hyperthermie puis dégradation de la fonction rénale avec évolution vers une anurie. Après corticothérapie et arrêt de l'imiquimod, évolution favorable de la fonction rénale. Dermatology 222 : 109-12 2011 Acute renal failure caused by imiquimod 5 % cream in a renal transplant recipient. Santos-Juanes J et coll.
LAMOTRIGINE (Lamictal®) Hyponatémie Par sécrétion inappropriée d'HAD chez une enfant de 7 ans traitée pour épilepsie après traitement neuro-chirurgical d'un craniopharyngiome avec panhypopituitarisme. Au 5ème jour de traitement, crises convulsives amenant à mettre en évidence une natrémie à 103 mEq/l, hyposmolarité plasmatique (275 mOsm/l) et hyperosmolarité urinaire (560 mOsm/l), natriurèse à 230 mmol/l. Evolution favorable après arrêt de la lamotrigine. J Ped Neurosci 6 : 89-90 2011 Lamotrigine-induced SIADH in a child with central diabetes insipidus. Kilic et coll.
LIRAGLUTIDE (Victoza®) Pancréatite aiguë Hépatogastroentérologie Nouvelle observation rapportée ici chez un homme de 60 ans. Survenue un peu plus d'une vingtaine de jours après l'introduction du traitement, notion d'une cholécystectomie dans les antécédents (11 ans plus tôt) pour pancréatite associée à une lithiase. Notion d'un épisode similaire un an plus tôt avec l'exénatide (Byetta®). Ann Pharmacother 45 : 22 2011 Acute pancreatitis associated with liraglutide. Lee PH et coll.
NICORANDIL (Adancor®, Ikorel®) Ulcère de jambe Rapporté chez une femme de 71 ans, ulcération douloureuse développée à la suite d'un traumatisme minime avec incapacité à cicatriser malgré des traitements appropriés. Notion d'une prise de nicorandil depuis 3 ans avant l'installation de l'ulcère. Celui-ci avait une taille importante (75 x 60 mm). Quelques mois plus tard, le nicorandil étant suspecté, celui-ci est interrompu et une évolution lentement favorable est alors intervenue. Clin Exp Dermatol 36 : 372-3 2011 Nicorandil-induced leg ulceration without mucosal involvement. Mikeljavic et coll.
OFLOXACINE (Oflocet®) Syndrome de Lyell Dermatologie Après 10 j de traitement, fièvre, éruption cutanée sous forme d'exanthème avec apparition de phlyctènes de la face des mains et des pieds. Remplacement par la lévofloxacine (Tavanic®). Diffusion alors des lésions cutanées avec atteintes muqueuses. Atteinte de 80 % de la surface cutanée. Sortie de l'hôpital 1 mois plus tard. Acta Venereol Dermatol 40 : 551-2 2010 Toxic epidermal necrolysis induced by ofloxacin. Yoon SY et coll
OMEPRAZOLE (Mopral®) Hypomagnésémie Série de 10 observations concernant 1 homme et 9 femmes de 53 à 76 ans traités par oméprazole dans tous les cas sauf 1 (par ésomeprazole ou Inéxium®). Hypomagnésémie sévère chez ces patients découverte devant l'existence d'une anorexie, de nausées, vomissements, de sensations vertigineuses, fatigue, incontinence, paresthésie et dans une des observations crise convulsive. Dans tous les cas retour à la normale de la magnésémie après cessation du traitement. La durée des traitements était en moyenne de 8,3 ans avec des extrêmes de 2,2 à 12,3 ans. Attention à la prise très prolongée des IPP. Quat J Med 103 : 387-95 2011 Hypomagnesemia due to proton-pump inhibitor therapy : a clinical case series. Mackay et coll.
ORNIDAZOLE (Tibéral®) Atteinte hépatique Hépatogastroentérologie Observation chez une femme de 45 ans, d'une atteinte hépatique survenue après 2 jours de traitement, notion retrouvée d'une atteinte hépatique survenue un an plus tôt avec la prise du même médicament. Ann Hepatol 9 : 305 2011 A new case of recurrent prolonged hepatotoxicity due to ornidazole. Yilmaz et coll.
PROPOFOL (Diprivan®) Hyperkaliémie Chez une femme de 29 ans à l'occasion d'un curetage utérin. Quelques secondes après administration en bolus i.v. (100 mg dans 10 ml), cyanose, désaturation et arrêt cardiopulmonaire. Oedème pulmonaire et kaliémie à 9,1 mEq/l. Après amélioration transitoire, fibrillation ventriculaire. Evolution fatale. Electrolyte Blood Pressure 9 : 27-31 2011 Is there a relationship between hyperkalemia and propofol. Lee et coll.

ROPIRINOLE (Requip®, Adartrel®) Interaction Première publication d'une telle interaction (avec les AVK). Patientte traitée au long cours par fluindione (une dizaine d'années). Traitement mis en route pour une maladie de Parkinson 6 mg/j puis 8. Dans les suites de cette majoration posologique, INR trouvé à 3,2. Réduction de moitié de la dose de l'AVK. Un mois plus tard, violentes céphalées, troubles de conscience. Diagnostic d'hémorragie cerebelleuse. INR alors retrouvé à 4. Mov Dis 26 : 1962-3 2011 Severe intracranial bleeding related to vitamin K antagonist-ropirinole interaction. Grossac et coll.
SIROLIMUS (Rapamune®) Hémorragie alvéolaire Pneumologie Chez une femme de 59 ans transplantée rénale. Dyspnée d'aggravation progressive, opacités multifocales à la radio de thorax et images en verre dépoli au scanner. Bronchoscopie : hémorragies alvéolaires diffuses. Evolution rapidement favorable à l'arrêt. Chest 140 : 818-22 2011 Persistent dyspnea in a 59-year-old woman receiving immunosuppressants. Das et coll
TENOFOVIR (Viread®) Insuffisance rénale Néphrologie Deux observations chez des patients HIV et traités par ténofovir qui ont développé une insuffisance rénale après des durées de traitement de 3 à 4 ans avec mise en évidence à la biopsie de fibrose interstitielle avec hyalinose segmentaire et focale et glomérulosclérose. Amélioration nette de la fonction rénale et diminution de la protéinurie après arrêt du traitement. Nephrology 16 : 453-6 2011 Improvement in chronic renal impairment following the discontinuation of tenofovir in two HIV-induced patients. Gracey D et coll.
TRAMADOL (Topalgic®) Syndrome néonatal d'abstinence Au 2ème jour de vie, tachycardie, vomissements, agitation. La mère avait pris du tramadol 300 mg/jour pendant sa grossesse pour des douleurs lombaires. J Perinat Med 38 : 695-6 2010 Neonatal abstinence syndrome after intrauterine exposure to tramadol. Hartenstein S et coll.