



JANVIER 2016

VigipharmAmiens



Toute l'équipe du CRPV d'Amiens vous présente
ses meilleurs vœux pour cette nouvelle année

SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA, de la FDA et de L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A- Crizotinib (Zalkori®) et risque d'insuffisance cardiaque	2
B- Confirmation (avec compléments) des restrictions d'utilisation des anti-tussifs contenant de la codéine	2
C- Rappel des mesures déjà prises et nouvelles mesures concernant l'utilisation du valproate de sodium et de ses dérivés chez la femme en âge de procréer. Fiche sur les alternatives thérapeutiques	2
D- Mododrine (Gutron®) restrictions d'utilisation après réévaluation du rapport bénéfice-Risque	4
2- LES ALPHA-BLOQUANTS A VISÉE PROSTATIQUE PEUVENT ÊTRE RESPONSABLES DE CHUTES	4
3- FOETOPATHIES CHEZ DES ENFANTS NÉS DE MÈRES AYANT PRIS DES INHIBITEURS DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE (SRA) PENDANT LA GROSSESSE	4
4- DONNÉES RÉCENTES SUR LA SURCONSOMMATION PAR LES PERSONNES ÂGÉES DE BENZODIAZÉPINES ET SES RISQUES	5
5- SAVOIR ÉVOQUER UN ABUS MÉDICAMENTEUX EN CAS DE CÉPHALÉES CHRONIQUES QUOTIDIENNES	6
6- BILAN DES EFFETS INDÉSIRABLES CUTANÉS GRAVES NOTIFIÉS EN FRANCE SOUS PARACÉTAMOL	7
7- PLUS D'EFFETS INDÉSIRABLES LORSQUE LES MÉDICAMENTS SONT UTILISÉS HORS DES INDICATIONS DE L'AMM	8
8- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	9

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

Les anciens numéros sont disponibles sur notre site web :

<http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-de-picardie>

Pour les références citées dans les reflets de la littérature : <https://www.zotero.org/vigipharmamiens/items>



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



Rédacteur en chef : Pr. M. ANDRÉJAK. Ont participé à ce numéro : K. Masmoudi, S.Chaplain, V. Gras, H. Masson, J. Moragny.

Site internet et archives : www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-de-picardie

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

1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA, de la FDA et de L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A- Crizotinib (Zalkori®) et risque d'insuffisance cardiaque

Le crizotinib est un médicament indiqué chez les patients adultes en 2^{ème} indication dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules ALK (anaplastic lymphoma kinase) positif et avancé. Des cas d'insuffisance cardiaque sévère (le plus souvent dès le 1^{er} mois de traitement) avec des cas d'évolution fatale ont été rapportés y compris chez des patients sans antécédent d'atteinte cardiaque. L'incidence de survenue d'insuffisance cardiaque est de l'ordre de 1 %. Il est demandé aux médecins prenant en charge ces patients de surveiller systématiquement l'apparition de symptômes d'insuffisance cardiaque (dyspnée, oedèmes...) et d'envisager si nécessaire une diminution de la posologie ou un arrêt du traitement.

ANSM. Lettre aux professionnels de santé 6 octobre 2015.ansm.sante.fr

B- Confirmation (avec compléments) des restrictions d'utilisation des anti-tussifs contenant de la codéine

La réévaluation au niveau européen tenant compte des recommandations du PRAC (Comité Européen d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance), qui avaient été reprises par l'ANSM (cf VigipharmAmiens d'avril 2015) a abouti à confirmer :

- la contre-indication chez l'enfant de moins de 12 ans,
- le caractère déconseillé entre 12 et 18 ans en cas d'altération de la fonction respiratoire
- la contre-indication de l'utilisation par la femme qui allaite
- la contre-indication en cas d'un génotype de métabolisme ultra-rapide via le cytochrome 2D6 (qui favorise et accélère la transformation de la codéine en morphine).

A noter qu'en décembre 2015, un Comité de la FDA a pris position pour une contre-indication avant 18 ans (cas de décès rapportés par insuffisance respiratoire aiguë).

Lettre aux professionnels de santé. Nouvelles restrictions d'utilisation de la codéine dans le traitement de la toux. Déc 2015.ansm.sante.fr

C- Rappel des mesures déjà prises et nouvelles mesures concernant l'utilisation du valproate de sodium et de ses dérivés chez la femme en âge de procréer. Fiche sur les alternatives thérapeutiques

Comme rappelé récemment, en raison de leur tératogénicité importante, le valproate de sodium et ses dérivés (Dépakine, Dépakote, Depamide, Micropakine LP) ne doivent pas être utilisés chez les jeunes filles et femmes en âge de procréer, sauf si les autres options thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées.

La Haute Autorité de Santé (HAS) et l'ANSM viennent de diffuser une « **fiche mémo** » sur les alternatives à l'acide valproïque chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie.

Le recours à un médicament autre que l'acide valproïque ou dérivés peut être envisagé :

• **en urgence chez les patientes envisageant une grossesse ou déjà enceintes.**
L'instauration d'un nouveau traitement nécessite selon l'indication l'avis du psychiatre ou du neurologue ;

• **sans urgence chez les patientes n'envisageant pas de grossesse.**

• **Dans l'épilepsie**, les alternatives thérapeutiques recommandées sont :

• **épilepsie focale** : lamotrigine, carbamazépine, lévétiracétam, oxcarbazépine en première intention ;

• **épilepsie généralisée** : privilégier la lamotrigine, seule ou en association avec d'autres antiépileptiques.

En pratique, il est important de **tenir compte d'une diminution éventuelle de l'efficacité contraceptive** en raison du potentiel d'induction enzymatique de certains antiépileptiques (carbamazépine, oxcarbazépine).

• **Pour les épisodes maniaques**, dans le cadre en particulier des troubles bipolaires, les alternatives au divalproate et au valpromide sont en première intention

- le lithium à **arrêter en cas de grossesse après avis spécialisé**,
- les **antipsychotiques dits atypiques** de 2^{ème} génération : olanzapine, rispéridone, aripiprazole, quétiapine.

En seconde intention peuvent être envisagés :

- la carbamazépine, l'oxcarbazépine (hors AMM) et les neuroleptiques conventionnels (hors AMM).

Pour le traitement de fond des troubles bipolaires : les alternatives sont :

- en **première intention**, le lithium,
- en **seconde intention ou en traitement à visée adjuvante**, la lamotrigine, l'olanzapine, l'aripiprazole ou la carbamazépine.

Un risque tératogène est cependant présent avec certaines de ces alternatives. C'est le cas en particulier de la carbamazépine. La patiente épileptique ou bipolaire prenant ce médicament doit **être informée sur ce risque** et bénéficier d'une contraception efficace.

Il est également recommandé **d'arrêter un traitement par lithium en prévision ou en cas de grossesse**. Dans ce cas, un traitement alternatif au lithium doit être envisagé.

Par ailleurs, si le traitement thymorégulateur est **suspendu** pendant la grossesse, celui-ci doit être **rétabli au plus tôt après l'accouchement** aux posologies antérieures, du fait du risque de décompensation dans le post-partum.

Dans cette fiche, sont précisées les règles à respecter en cas de nécessité du maintien d'un traitement par valproate au cours de la grossesse. Si celui-ci est la seule option thérapeutique, il convient alors de fractionner les prises, de réaliser un suivi gynéco-obstétrical dès le début de la grossesse (pour dépistage des malformations), d'organiser la prise en charge de la grossesse par une équipe multidisciplinaire et de faire un suivi spécifique de l'enfant après la naissance. La supplémentation en folates n'a pas fait la preuve de son efficacité de prévention des malformations liées à une anomalie de fermeture du tube neural.

Les règles déjà en vigueur sont rappelées (mesures dites de « minimisation du risque ») dont :

- prescription restreinte annuelle par un spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre selon les cas)
- réévaluation régulière du rapport bénéfice-risque
- information de la patiente et accord préalable signé avant toute prescription initiale ou annuelle par le spécialiste
- contraception efficace.

Après le 31 décembre 2015, aucune délivrance des spécialités de valproate ou dérivés ne pourra se faire aux patientes sans présentation :

- de la prescription initiale puis annuelle par un spécialiste,
- du formulaire d'accord de soins signé.

Alternatives à l'acide valproïque chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes devant un trouble bipolaire ou une épilepsie (**HAS, novembre 2015**).

Communiqué – Valproate et dérivés : alternatives thérapeutiques chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes (**ANSM, 9 décembre 2015**).

Fiche mémo : alternatives à l'acide valproïque chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire ou une **épilepsie (HAS et ANSM, novembre 2015)**.

D- Midodrine (Gutron®) restrictions d'utilisation après réévaluation du rapport bénéfice-risque

La midodrine est un α -stimulant direct augmentant les résistances périphériques (d'où son bénéfice dans les hypotensions orthostatiques mais qui est aussi associée à des risques significatifs) qui est passée de la liste II à la liste I en juillet 2015.

L'indication est maintenant limitée au traitement de l'hypotension orthostatique sévère survenant notamment dans le cadre des **maladies neurologiques dégénératives** (maladie de Parkinson, maladie de Shy Drager, atrophie olivo-pontocérébelleuse) avec dysautonomie avérée. La dernière prise de Gutron® doit se faire au plus tard 4 h avant le coucher de façon à éviter un risque accru d'hypertension en position couchée.

La midodrine est **contre-indiquée en association avec les sympathomimétiques α par voie orale ou nasale en particulier avec des médicaments d'auto-médication** dans le traitement des rhumes et des rhinites. Il est déconseillé d'associer la midodrine au fingolimod (Gylénia®) en raison du risque de bradycardie. Il faut prendre en compte le risque de l'association de la midodrine avec les médicaments pouvant donner des torsades de pointes.

Ont été associés à la liste des effets indésirables potentiels de la midodrine, le risque d'angor et de cardiopathies ischémiques.

Communiqué – Gutron 2,5 mg comprimé : modifications de l'AMM suite à la réévaluation du rapport bénéfice-risque **(ANSM, le 9 décembre 2015)**.

Lettre du laboratoire aux professionnels de santé **(sur le site de l'ANSM, novembre 2015)**.

2- LES ALPHA-BLOQUANTS A VISÉE PROSTATIQUE PEUVENT ÊTRE RESPONSABLES DE CHUTES

C'est ce que confirme, s'il en était besoin, une étude réalisée à partir des données de cinq bases de données canadiennes qui ont évalué les chutes responsables ou non de fractures sur une cohorte de 147 084 patients chez qui ont été introduits pour une hypertrophie bénigne de prostate des traitements par alfuzosine (Xatral®), silodosine (Silodyx®) ou tamsulosine (Omix®...), des α -bloquants dits sélectifs prostatiques. Cette étude s'est déroulée entre 2003 et 2013 et a comparé le groupe de patients sous α -bloquants à une cohorte contrôle comparable d'hommes n'ayant jamais pris d' α -bloquants. Étaient évalués chez ces patients les passages aux urgences et les hospitalisations pour chute et/ou fracture dans les 90 jours suivant l'instauration de l' α -bloquant. Cette étude retrouve un surrisque faible mais significatif de chutes (RR 1,14 ; IC 95% 1,07-1,21), surrisque absolu + 0,17%. Le surrisque est équivalent pour les fractures RR 1,16 ; RA + 0,06 ; celui d'hypotension (RR 1,80) et de traumatisme crânien (RR 1,15) étant également significatifs (RR = risque relatif, RA = risque absolu).

Ce risque de chute induite par ces médicaments présentés comme spécifiques des récepteurs α des voies urinaires doit être pris en considération même s'il est faible en valeur absolue (on sait que le risque de décès est de 50% dans l'année qui suit une chute qui a nécessité une hospitalisation) d'où l'intérêt de conseils aux patients chez qui les médicaments sont prescrits (prendre le soir au moment d'un repas, éviter de conduire ou d'avoir des activités à risque au cours des premières semaines de traitement). Le risque à plus long terme n'a pas été évalué.

Welk B et coll. The risk of fall and fractures with the initiation of a prostate selective alpha antagonist : a population based cohort study. BMJ 2015 ; 351, h398.

3- FOETOPATHIES CHEZ DES ENFANTS NÉS DE MÈRES AYANT PRIS DES INHIBITEURS DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE (SRA) PENDANT LA GROSSESSE

Même si ce risque est bien connu et a fait l'objet de nombreuses alertes et recommandations concernant la prise de médicaments de cette classe thérapeutique (contre-indication formelle au cours des 2^e et 3^e trimestres), il existe peu de description d'enfants nés après exposition in utero.

Cette étude menée dans 14 centres de néphrologie pédiatrique aux USA fait le point des atteintes rénales induites dans ce contexte (à côté d'autres risques concernant le système nerveux, le poumon). Il s'agit de 24 cas d'enfants âgés lors du dernier suivi de $4,7 \pm 3,2$ ans, l'un d'entre eux étant décédé avant l'âge de 1 mois des conséquences de son insuffisance rénale. Les inhibiteurs du SRA en cause étaient un IEC dans 14 cas, un ARA II (sartan) dans 10 (sans différence dans le type de complications rénales entre les deux groupes de médicaments).

Des **complications rénales** étaient notées chez les enfants exposés uniquement pendant le 1^{er} trimestre de leur vie intra-utérine (6/7 avaient présenté une insuffisance rénale avec évolution vers une filtration glomérulaire normale dans 4 cas, insuffisance rénale chronique dans 3. Pour les 17 enfants exposés plus tardivement, 8 étaient en hémodialyse chronique ou avaient été transplantés.

Une **hypoplasie pulmonaire** était présente 13 fois (2/7 après exposition au 1^{er} trimestre, 11/17 pour exposition des 2^e et 3^e trimestres avec dans 7 cas associations à un pneumothorax et/ou un pneumomédiastin.

Des **atteintes neurologiques** (microcéphalie, malformations cérébrales, surdité, cécité) étaient présentes 5 fois sur 7 en cas d'exposition au 1^{er} trimestre et 5/17 pour les 2 autres trimestres.

Des **malformations cardiaques** étaient présentes 6 fois.

Cette étude confirme le risque de la prise d'IEC ou de sartans quand la grossesse est poursuivie sous ces médicaments et confirme que ce risque existe dès le 1^{er} trimestre.

Nadeem S et coll. Renin angiotensin blocker foetopathy : A Midwest Pediatric Nephrology Consortium report. J Ped 2015 : 167 : 881-5.

4- DONNÉES RÉCENTES SUR LA SURCONSOMMATION PAR LES PERSONNES ÂGÉES DE BENZODIAZÉPINES ET SES RISQUES

Nous avons évoqué dans le VigipharmAmiens d'octobre 2014 des données de l'étude BENZODEM menée sur la cohorte PAQUID en Gironde et Dordogne (Bégaud et coll) qui avaient conclu à une majoration de 40 % du risque de démence d'Alzheimer sous benzodiazépines tout en sachant qu'il fallait tenir compte du biais dit protopathique (troubles du sommeil et anxiété pouvant précéder de quelques années la survenue de la démence et alors favoriser la prise de ces médicaments). En 2014, nous avons fait état d'une étude de la même équipe de Bordeaux sur les données de l'assurance maladie du Québec avec des résultats similaires : + 51 % de risque en cas d'exposition aux benzodiazépines avec un risque légèrement plus augmenté pour les benzodiazépines à longue demi-vie.

Une méta-analyse récente a rassemblé les données de 6 études (cas-contrôles ou de suivi prospectif de cohorte) visant à évaluer l'association entre prise de benzodiazépines et risque d'apparition d'une démence. Il était mis en évidence une majoration de près de 50 % d'une telle apparition (RR 1,49, IC 1,30-1,72). Les conclusions de cette méta-analyse devaient selon leurs auteurs être prise avec précaution.

Ce risque pourrait aussi concerner les molécules apparentées aux benzodiazépines à demi-vie courte utilisées comme hypnotiques comme cela est suggéré par une étude menée à Taiwan (Shih HI et coll.). A l'opposé, une étude cas-contrôle publiée récemment (Infeld et coll) menée sur la base des généralistes britanniques sur un total de plus de 26 000 patients atteints de maladie d'Alzheimer ou de démence vasculaire n'a pas confirmé cette relation.

Globalement, les données disponibles sont cependant en faveur d'une association entre prise de benzodiazépines et démence mais sans permettre d'affirmer formellement une causalité entre ces deux états de fait.

Pour démontrer une éventuelle causalité, il faudrait pouvoir disposer de données physiopathologiques, pour identifier un éventuel mécanisme liant la prise de benzodiazépines et la survenue d'une démence, ce qui n'est pas le cas actuellement.

Les données de la cohorte dite « des 3 cités » (Bordeaux, Dijon, Montpellier), incluant plus de 8 240 personnes âgées de plus de 65 ans viennent de faire l'objet d'une évaluation pour préciser en particulier le lien entre l'apparition de démence et la prise quotidienne de benzodiazépines à longue demi-vie soit de plus de 20 h. Parmi les patients inclus, 1 246 consommaient des benzodiazépines à longue demi-vie. Durant 8 ans de suivi en moyenne, 830 nouveaux cas de démence ont été diagnostiqués.

En analyse multivariée, **les personnes consommant des benzodiazépines à longue demi-vie présentaient un risque majoré de 60 % de développer une démence** (essentiellement de type de la maladie d'Alzheimer). Le risque relatif de survenue de démence était de 1,62 soit + 62 % (IC 95 % = [1,11-3,37]) par rapport aux non utilisateurs de benzodiazépines ceci quels que soient le profil socio-démographique, les antécédents médicaux ou les symptômes ayant motivé la prescription du traitement. Ce risque n'était pas retrouvé avec les benzodiazépines à demi-vie courte (RR = 1,11 IC 95 % = [0,72 - 1,73]).

Il faut par ailleurs rappeler les **autres risques de la prise de benzodiazépines chez les personnes âgées** et ceci quelle que soit leur demi-vie, en particulier celui de **chutes et de fractures**.

En décembre 2015, le Directeur Général de l'ANSM rappelait la très importante consommation de benzodiazépines en France (la plus forte d'Europe). Il a ainsi rappelé que **130 millions de boîtes de benzodiazépines sont vendues chaque année en France** et que **12 millions de Français en consomment au moins une fois par an**.

« Dans plus d'un tiers des cas, les doses utilisées sont supérieures à celle indiquée dans L'AMM. Dans 60 % des cas, la prescription est de plus de trois mois, et **dans 20 % des cas, elle est supérieure à 5 ans sans interruption** » ce qui a été qualifié « d'aberration totale, en termes thérapeutiques » au-delà des risques liés à cette surconsommation.

Zhong GC et coll. Association of benzodiazepine use and dementia : a meta-analysis. *PROS One* 2015 ; 10, 27 mai.

Shih HI et coll. An increased risk of reversible dementia may occur after zolpidem derivative use in the elderly population. *Medecine* 2015 ; 94 : e809.

Imfeld P et coll. Benzodiazepine use and risk of developing Alzheimer's disease or vascular dementia : a case-control analysis. *Drug Saf* 2015 ; 38 : 909-19.

Shash D, Kurth T, Bertrand M, Dufouil C, Barberger-Gateau P, Berr C, Ritchie K, Dartigues JF, Bégaud B, Alpérovitch A , Tzourio C. Benzodiazepine, psychotropic medication, and dementia : A population-based cohort study. *Alzheimer Dement* 2015 Nov 18.

5- SAVOIR ÉVOQUER UN ABUS MÉDICAMENTEUX EN CAS DE CÉPHALÉES CHRONIQUES QUOTIDIENNES

Les céphalées chroniques quotidiennes (CCQ) sont par définition des **céphalées qui surviennent au mois 15 j/mois pendant au moins 3 mois**. La prévalence en est estimée à 3 % de la population de plus de 15 ans.

Ces céphalées peuvent être liées à un « abus médicamenteux », CCQ non attribuables à une autre cause et dont la définition repose sur la notion d'une prise régulière et fréquente, au moins 15 j/mois pour une prise d'antalgiques non opioïdes (paracétamol, aspirine, AINS non salicylés) et au moins 10 j/mois pour une prise d'opioïdes, de dérivés ergotés, de triptans ou d'antalgiques associant plusieurs principes actifs et/ou en cas d'utilisation combinée de plusieurs médicaments antalgiques par le patient. Il peut être retrouvé la notion de prise anticipatoire liée à l'anxiété voire à des phénomènes de dépendance.

Il n'y a pas de consensus sur les **modalités du sevrage**. Celui-ci est généralement réalisé en ambulatoire. Il peut être brutal ou plus souvent progressif. Une efficacité prophylactique a été reconnue pour le topiramate. Un sevrage brutal peut être réalisé en milieu hospitalier avec, en cas d'ancienneté de l'abus un risque de céphalée dite de rebond qui peut durer 2 jours ou plus et s'accompagner de troubles digestifs (nausées et/ou vomissements) et d'hyperesthésie sensorielle,

exacerbation de l'anxiété avec irritabilité. Même si le niveau de preuve en est faible, l'administration parentérale d'imipramine peut être associée au sevrage hospitalier.

Quelles que soient ses modalités, le sevrage doit s'accompagner d'une **démarche éducative**. L'efficacité du sevrage est appréciée par le retour à une expression périodique de la migraine. Des rechutes sont possibles essentiellement la première année.

La **prévention de la céphalée par abus médicamenteux** repose surtout sur la tenue d'un **agenda** (crises, traitements), la nécessité pour le patient de connaître la **notion de « pré-abus »** (prise d'un traitement de la crise au moins 2 jours par semaine depuis plus de 3 mois).

Référentiel : Démarche diagnostique générale devant une céphalée chronique quotidienne (CCQ). Prise en charge d'une CCQ chez le migraineux : céphalée par abus médicamenteux et migraine chronique. Les cahiers de la SFETD (Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur) n°3, 2015.

6- BILAN DES EFFETS INDÉSIRABLES CUTANÉS GRAVES NOTIFIÉS EN FRANCE SOUS PARACÉTAMOL

La FDA avait lancé en 2013 une alerte sur le risque de nécrolyses épidermiques toxiques comme les syndromes de Stevens Johnson et de Lyell avec le paracétamol.

Pour étudier le risque de toxidermies graves associé au paracétamol, le Dr Lebrun-Vignes du CPRV de la Pitié Salpêtrière et ses collègues d'autres CRPV dont celui d'Amiens ont utilisé la base nationale de pharmacovigilance, identifiant 112 cas déclarés entre janvier 2002 et décembre 2013.

Un groupe de 5 experts dermatologues et/ou pharmacovigilants ont analysé ces cas pour déterminer l'imputabilité du paracétamol, à l'aide de l'algorithme Alden développé par le réseau européen des réactions cutanées sévères aux médicaments RégiSCAR.

Cet algorithme, en fait assez difficile à manier mais qui apparaît spécifique, prend en compte le délai d'apparition des premiers signes cliniques spécifiques et non spécifiques (date index probable et possible respectivement), les médicaments présents aux dates index, les réactions aux éventuels tests de réintroduction effectués, l'arrêt ou non du médicament suspect, la « notoriété » du risque de toxidermie associé au médicament suspect (choisi de 1 pour le paracétamol c'est-à-dire « suspect sous surveillance »).

Un score final est ensuite calculé pour estimer l'imputabilité du médicament suspect : score d'au moins 6 points pour très probable, de 4-5 points pour probable, de 2-3 points pour possible, de 0-1 point pour peu probable et inférieur à 0 pour très peu probable.

Les 112 cas retenus concernaient 61 femmes et 51 hommes, 92 adultes et 20 enfants. Dans 46 % des cas, un diagnostic de syndrome de Stevens-Johnson était enregistré, un syndrome de Lyell dans 46 % et diagnostic intermédiaire dans 12 %. Un décès a été observé dans 14 % des cas.

Un total de 574 principes actifs ont été identifiés comme suspects pour ces 112 cas, soit 5,1 molécules par patient.

Dans 80 cas (71 %), le score Alden du paracétamol était inférieur ou égal à celui d'autres molécules et dans les 32 autres cas (29 %), le paracétamol avait le score Alden le plus élevé ou était le seul médicament suspect.

Dans ce dernier groupe, l'analyse montre que, dans 12 cas, le score d'imputabilité était inférieur à 2 points (peu ou très peu probable). Pour les 14 cas dont l'imputabilité au paracétamol était possible (score de 2-3), des biais étaient retrouvés dans plusieurs cas ; ainsi, 12 avaient pris le paracétamol dans un contexte infectieux, 1 cas de cause infectieuse confirmée et 1 prenait du paracétamol à la demande dans un contexte d'hépatite virale traitée par interféron et ribavirine.

Enfin, dans les 6 cas avec une imputabilité au paracétamol probable (score de 4), une cause infectieuse était confirmée, 2 patients avaient pris du paracétamol dans un contexte infectieux, 1 prenait du paracétamol à la demande dans le cadre d'une leucémie traitée par rituximab (Mabthéra®, Roche), 1 cas de réaction du greffon contre l'hôte et le dernier a développé la toxidermie à 12 jours d'une prise combinée de nimésulide (un anti-inflammatoire non stéroïdien), de paracétamol et de dextropropoxyphène.

Au final, 1 seul cas de syndrome de Stevens-Johnson reste associé au paracétamol avec un score Alden probable mais avec la prise concomitante de 2 autres médicaments. Dans la majorité des 112 cas identifiés sur 12 ans, **d'autres principes actifs** que le paracétamol sont suspectés avec une imputabilité supérieure et, pour les autres, les biais et autres causes possibles sont fréquents.

Ces résultats n'apparaissent pas confirmer un risque important de toxidermies sévères tel que formulé dans l'alerte de la FDA.

Bénédicte Lebrun-Vignes, Congrès de la Société Française de Dermatologie, Paris décembre 2015.

7- PLUS D'EFFETS INDÉSIRABLES LORSQUE LES MÉDICAMENTS SONT UTILISÉS HORS DES INDICATIONS DE L'AMM

Dans une étude menée au Québec, la prescription hors AMM de médicaments, particulièrement quand il n'y a pas de niveau de preuve scientifique suffisant est associée à une augmentation d'environ 50 % du risque d'effet indésirable, selon une étude canadienne publiée dans le JAMA Internal Medicine.

Ont été suivis 46 021 patients ayant consulté en soins primaires et ayant reçu 151 305 prescriptions entre 2005 et 2009 (durée du suivi entre 1 j et 6 ans). Les traitements et les résultats étaient inscrits dans leur dossier médical électronique, permettant un suivi à partir de la prescription du médicament jusqu'à la fin de la prise de celui-ci ou jusqu'à la fin de l'étude fin 2010. Parmi les prescriptions, 11,8 % étaient hors indications validées par l'AMM dont 2,3 % avec des bases scientifiques solides permettant de justifier cette prescription et 9,5 % sans base scientifique.

Pendant ce suivi, 3 484 événements indésirables ont été notés chez ces patients, soit un taux d'incidence moyen de 13,2 pour 10 000 personnes-mois. Mais les auteurs montrent que ce taux est en fait plus élevé en cas de prescription hors AMM qu'en cas de prescription conforme à l'AMM : 19,7 contre 12,5/10 000 personnes-mois, soit une augmentation du risque relatif de 44 %. Lorsque la prescription hors AMM était justifiée dans un niveau de preuve scientifique satisfaisant, le risque n'était augmenté que de 10 % ceci de façon non statistique alors qu'il était de 54 % en cas de prescription hors AMM et sans niveau de preuve démontrée. Ceci peut s'expliquer par le fait de manque de données validant la dose utile, ou l'existence de contre-indications spécifiques à un état pathologique donné... La classe thérapeutique la plus à risque dans ce type de prescription est ressortie être celle des antibiotiques suivis des médicaments cardiovasculaires et ceux du système nerveux central.

La prescription hors AMM peut s'avérer nécessaire dans certaines situations où manquent les alternatives thérapeutiques mais **elle doit toujours s'appuyer sur un niveau de données scientifiques suffisant en faveur d'une efficacité dans la pathologie considérée.**

Tewodros Eguale et coll. Association of Off-Label drug use and adverse drug events in an adult population. JAMA Intern Med, 2015, on-line.

8- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ABATACEPT (Orencia*)

Glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA - Néphrologie

Chez une patiente de 47 ans traitée pour une polyarthrite rhumatoïde en monothérapie (après d'autres traitements, corticoïdes, méthotrexate, anti-TNFalpha). Quelques mois après, instauration de ce traitement, mise en évidence d'une protéinurie à 2 g/24 h associée à une hématurie microscopique. Puis 2 mois plus tard, purpura au niveau des jambes. Diagnostic alors fait à la biopsie rénale. L'abatcept a alors été arrêté ce qui a permis la disparition de l'hématurie, la protéinurie n'a regressé qu'après ajout d'une corticothérapie.

Michel M et al. Mesangial immunoglobulin (Ig)A glomerulonephritis in a patient with rheumatoid arthritis treated with abatcept. Joint Bone Spine. déc 2013;80(6):660-663. DOI:10.1016/j.jbspin.2013.05.003

BUPRENORPHINE (Subutex*)

Syndrome de Popeye - Pharmacodépendance

Une des complications d'un usage détourné du Subutex*, l'administration i.v. de ce morphomimétique utilisé comme traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés normalement utilisé par voie sublinguale. Se traduit par des gonflements des mains et des avant-bras en « gant de boxe ». On parle aussi de « syndrome des grosses mains ». Peu ou pas réversible à l'arrêt.

Békaert J et al. Psychopathologie des mésusages du Subutex® : le syndrome de Popeye. L'Encéphale. juin 2015;41(3):229-237. DOI:10.1016/j.encep.2014.08.009

BUPROPION (Zyban*)

Etat de mal épileptique - Neurologie

Etat de mal épileptique suivi, alors qu'il avait été initialement contrôlé par l'administration i.v. de benzodiazépines, d'apnée et d'arrêt cardiaque. Après prise orale accidentelle par une enfant de 15 mois. Hypothermie, acidose métabolique. Aspect d'encéphalopathie ischémique, hypoxémique avec persistance pendant plusieurs semaines de tétraplégie spatique et de cécité corticale. Mise en évidence du bupropion en HPLC dans le sérum.

Rivas-Coppola MS et al. Bupropion overdose presenting as status epilepticus in an infant. Pediatric Neurology. 53(3):257-261.

CICLOSPORINE (Néoral*, Sandimmun*)

Pseudolymphome cutané - Dermatologie

Chez un homme de 41 ans traité pour psoriasis étendu et sévère. Après 10 mois de traitement, apparition de nodules cutanés dans le dos de couleur bleue noire. A l'histologie, infiltrats de lymphocytes et de plasmocytes. Réduction de la posologie de ciclosporine du fait d'une HTA avec élévation de la créatininémie. Réduction rapide alors du nombre et de la taille des nodules puis disparition après l'arrêt du traitement (remplacement par un anti-TNFalpha).

Foley C et al. Cutaneous pseudolymphoma: A rare side effect of cyclosporine. Journal of the American Academy of Dermatology. mars 2015;72(3):e85-e86. DOI:10.1016/j.jaad.2014.09.008

COTRIMOXAZOLE (Bactrim*)

Thrombopénie - Hématologie

Trois cas de thrombopénie chez des adolescents et enfants (15, 7 ans et 9 mois) traités dans un cas pour pharyngite et dans les 2 autres pour infection urinaire. Pétéchies, échymoses, hémorragies muqueuses à l'origine du diagnostic. Dans les 3 cas, évolution favorable après arrêt du traitement et immunoglobulines i.v. Mise en évidence ensuite d'anticorps dépendant du sulfaméthoxazole.

Hayashi M et al. Immune thrombocytopenia due to Trimethoprim-Sulfamethoxazole; under-recognized adverse drug reaction in children? Pediatric Blood & Cancer. mai 2015;62(5):922-923. DOI:10.1002/pbc.25430

DABIGATRAN ETEXILATE (Pradaxa*)

Oesophagite - Hépto-gastro-entérologie

Série de 2 cas chez des hommes de 70 et 73 ans qui ont présenté avec cet anticoagulant oral direct pris pour une fibrillation auriculaire depuis quelques jours, une dysphagie et des douleurs rétrosternales. Mise en évidence en endoscopie d'érosions de la muqueuse oesophagienne. Evolution favorable à l'arrêt (+ traitement initial par IPP).

Ootani A et al. Dabigatran-induced esophagitis. Clin Gastroenterol and Hepatology. 2014;12(7):e55-e56.

DULOXETINE (Cymbalta*)

Vascularite leucocytoclasique - Dermatologie

Chez une patiente de 55 ans traitée pour douleurs neuropathiques diabétiques. Apparition 2 semaines après l'instauration d'un traitement par duloxétine et prégabaline, de lésions cutanées de type purpura avec suffusions hémorragiques au niveau de l'abdomen, des chevilles et des membres inférieurs. Biopsie en faveur d'une vascularite leucocytoclasique avec infiltrat de polynucléaires neutrophiles, dépôts fibrinoïdes. Arrêt des 2 médicaments permettant une nette amélioration des lésions cutanées (avec corticothérapie). 3 semaines plus tard, reprise de duloxétine pour les douleurs neuropathiques avec aggravation brutale des lésions. Le prégabaline a alors remplacé la duloxétine (avec à nouveau corticothérapie pendant 2 semaines). Evolution favorable avec maintien de la prégabaline au long cours.

Erfan G et al. Leukocytoclastic vasculitis due to duloxetine. Eur J of Dermatology. 2015;25(2):194 -195.

ESOMEPRAZOLE (Inexium*)

Polypes duodénaux - Hépatogastro-entérologie

Apparus chez une femme de 27 ans traitée par 40 mg/j de cet IPP pendant 6 mois pour un reflux gastro oesophagien. Effet indésirable d'un traitement IPP déjà rapporté au niveau gastrique. Lié à l'hypertrophie des cellules pariétales digestives du fait de la suppression de l'acidité gastrique.

Lin H-J et al. Succession of Duodenal Polypoid Lesion. Gastroenterology. mai 2015;148(5):e1 -e2.

DOI :10.1053/j.gastro.2014.10.052

ETANERCEPT (Enbrel*)

Neurosarcoïdose - Neurologie

Décrite chez une femme de 33 ans aux antécédents de polyarthrite juvénile et d'uvéïte chez qui se sont installés des céphalées avec fièvre, douleurs articulaires, vertiges, sueurs et frissons. Depuis 2 ans, l'état rhumatismal était stable sous étanercept. A l'examen, mise en évidence de troubles cognitifs. IRM : aspects compatibles avec méningite. Le diagnostic de méningite aseptique est posé et le traitement interrompu. Diagnostic ensuite posé de neurosarcoïdose après survenue de phénomènes d'engourdissements, d'ataxie et d'aggravation des troubles cognitifs. Mise en évidence en IRM de nodules lymphatiques dans la partie haute du médiastin. Biopsie d'une adénopathie confirmant le diagnostic de sarcoïdose. Amélioration nette à distance sous corticoïdes. Patiente ensuite sous infliximab (sans réapparition de la symptomatologie, cet anti-TNFalpha pouvant lui aussi être responsable de neuro sarcoïdose, voir plus loin).

Berrios I et al. A case of neurosarcoidosis secondary to treatment of etanercept and review of the literature. BMJ Case Reports. 6 juill 2015;

INDAPAMIDE (Fludex*)

Réactions cutanées - Dermatologie

Information par les autorités de santé japonaises à propos de cas de réactions cutanées sévères avec ce diurétique indiqué dans l'HTA de cas de syndrome de Lyell, de Stevens Johnson et d'érythème polymorphe. Savoir évoquer le rôle du médicament. Un cas dans la série japonaise de syndrome de Lyell d'évolution fatale. Ministry of health. Labour and welfare & pharmaceutical and food safety bureau. Japan. Important safety information - Indapamide. Pharmaceutical and medical devices. Safety information. août 2015;(325):26 -27.

INFLIXIMAB (Rémicade*)

Dermatose bulleuse à dépôts linéaires d'IgA - Dermatologie

Premier cas publié d'un tel effet indésirable avec cet anti-TNF alpha ici chez un homme de 47 ans traité pour une maladie de Crohn. Apparition des lésions cutanées 7 jours après le 3ème administration. Lésions de diffusion rapide. Diagnostic confirmé histologiquement. Seulement 2 cas dans la base OMS de pharmacovigilance.

Hoffmann J et al. Linear IgA bullous dermatosis secondary to infliximab. Therapy in a patient with ulcerative colitis. Dermatology. 20 août 2015;231(2):112 -115.

INFLIXIMAB (Rémicade*)

Neurosarcoïdose - Neurologie

Chez une femme de 44 ans traitée pour maladie de Crohn depuis 5 ans par infliximab. Installation de paresthésies. A l'examen, dysesthésies, paresthésies de l'hémicorps gauche en dessous de D4. Imagerie PET scan et IRM avec mise en évidence de granulomes non nécrosants au niveau de la moelle épinière. Bilan à la recherche d'une origine infectieuse extensive négatif. Evolution favorable à l'arrêt et sous corticoïdes sur le plan fonctionnel et sur celui de la neuro-imagerie.

Simonetto DA et al. New-Onset Paresthesias in Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. mai 2015;148(5):906 -907. DOI :10.1053/j.gastro.2014.12.040

LANSOPRAZOLE

Collite collagène - Hépatogastro-entérologie

Rapportée chez une femme de 64 ans. Hospitalisation en raison d'une diarrhée liquidienne évoluant depuis 1 mois. Notion alors retrouvée de l'introduction récente d'un traitement par lansoprazole en raison de brûlures d'estomac. A la coloscopie, des aspects de « griffes de chat » du colon descendant; Biopsie à ce niveau mettant en évidence un oedème sous épithélial avec dépôts de collagène. Evolution rapidement favorable de la diarrhée après l'arrêt du lansoprazole.

Morita T et al. Narrow band imaging for diagnosis of collagenous colitis: Letters, Techniques and Images. Digestive Endoscopy. nov 2014;26(6):752 -753. DOI :10.1111/den.12338

LINEZOLIDE (Zyvoxid*)

Acidose lactique - Métabolisme

D'évolution fatale chez un homme de 70 ans traité par Zyvoxid* i.v. depuis 15 jours pour complications septiques sévères post-opératoires. Effet attribué à une toxicité mitochondriale. Suivi national instauré il y a quelques années à partir d'un signalement de pharmacovigilance de la région. Savoir évoquer ce diagnostic aussi précocement que possible, premiers signes : nausées, vomissements, douleurs abdominales...

Djibré M et al. Fatal lactic acidosis associated with linezolid therapy. Infection. févr 2015;43(1):125 -126. DOI :10.1007/s15010-014-0692-3

LINEZOLIDE (Zyvoxid*)

Acidose lactique - Métabolisme

Chez un patient de 70 ans avec des antécédents de néphropathie. Avec anémie et thrombopénie. pH 7,14 puis 7,03, hyperlactatémie à 18 mmol/l, bicarbonates à 3 mmol/l. Atteinte hépatique associée (cytolysse majeure). Prise en charge par hémodialyse avec hémofiltration. Evolution favorable.

Holmaas G et al. A man in his seventies with a long-term infection and severe acid-base imbalance. Tidsskrift for Den norske legeforening. 2014;134(3):315 -319. DOI :10.4045/tidsskr.13.0430

LINEZOLIDE (Zyvoxid*)

Interaction -

Série rétrospective de 6 cas d'augmentation d'INR sous AVK (warfarine) après 4-5 jours de prise associée au linézolide. Diminution de la disponibilité de vitamine K ?

Sakai Y et al. Potential Drug Interaction between Warfarin and Linezolid. Internal Medicine. 2015;54(5):459 -464. DOI :10.2169/internalmedicine.54.3146

LITHIUM (Neurolithium*, Téralithe*)

Interaction -

Avec le Coca-Cola, rapportée chez un homme de 59 ans traité pour maladie bipolaire. Pendant des périodes de consommation de grandes quantités de coca-cola (2 l/j), baisse marquée des lithiémies (0,37 mmol/l) alors qu'avec la même dose de lithium, les lithiémies se situaient à 0,84. Alors que la plupart des interactions avec le lithium correspondent à une baisse de la clairance rénale, la caféine apparaît au contraire capable de majorer cette clairance.

Grandjean EM et al. Coca-cola induced effects on lithium and other psychopharmacological treatment. Praxis. mai 2015;104(Suppl 1):184.

METHOTREXATE (Novatrex*)

Nodules lymphoprolifératifs pulmonaires - Pneumologie

Chez une femme de 79 ans traitée depuis 5 ans (8 mg/semaine) pour une polyarthrite rhumatoïde. Hospitalisée pour altération de l'état général et fébricule. Mise en évidence d'un certain degré de désaturation en O2. Râles crépitants au niveau des deux bases pulmonaires. Mise en évidence au scanner d'aspects compatibles avec des phénomènes d'hyperplasie nodulaire. A la biopsie, cellules lymphoïdes diffuses sans aspect tout à fait typique de lymphome. A l'analyse PCR, prédominance de lymphocytes B. Evolution progressivement régressive des lésions après arrêt du méthotrexate sans apparition de nouvelles lésions.

Suemori K et al. Methotrexate-associated Lymphoproliferative Disease with Multiple Pulmonary Nodules in a Patient with Rheumatoid Arthritis. Internal Medicine. 2015;54(11):1421 -1425.

DOI :10.2169/internalmedicine.54.3542

METOCLOPRAMIDE (Primpéran*...)

Myoclonies - Neurologie

Huit heures après prise de 2 cps par une femme de 61 ans pour des nausées au cours d'une infection pulmonaire. Difficulté à articuler pour parler (dyslalie), dysphagie et mouvements saccadés rythmiques de la face, au niveau des orbites... Evolution rapidement favorable. Manifestations extrapyramidales rarement rapportées avec cette symptomatologie.

Immovilli P et al. Metoclopramide-induced facial and palatopharyngeal myoclonus. Neurology. 24 mars 2015;84(12):1284. DOI :10.1212/WNL.0000000000001393

NICORANDIL (Adancor*, Ikorel*)**Ulcérations au niveau d'une stomie digestive** - Hépto-gastro-entérologie

Patiente de 62 ans traitée au long cours pour angine de poitrine (30 mg 2 f/j). Survenue d'une fistule rectovaginale. Réalisation d'une colostomie et 2 mois plus tard ulcération péristomale. Le nicorandil est alors (enfin) arrêté. Guérison de cette ulcération deux mois plus tard.

McCormack P et al. A demonstration of peristomal ulceration in the setting of nicorandil therapy. BMJ Case Reports. 12 nov 2014;2014(nov12 1):bcr2014206599 -bcr2014206599. DOI :10.1136/bcr-2014-206599

RIVAROXABAN (Xarelto*)**Atteinte hépatique** - Hépto-gastro-entérologie

Deux cas chez des patients de 52 et 73 ans après respectivement 2 mois et 4 semaines de traitement. Cliniquement, nausées, perte d'appétit, ictère. Elévation dans un cas surtout des transaminases, dans l'autre à la fois des transaminases et des phosphatases alcalines. Dans un des cas, biopsie mettant en évidence une atteinte hépatique lobulaire sévère avec nécrose. Dans les 2 cas, évolution favorable tant clinique que biologique en 2 semaines après l'arrêt de la prise de rivaroxaban.

Liakoni E et al. Symptomatic hepatocellular liver injury with hyperbilirubinemia in two patients treated with rivaroxaban. JAMA Intern Med. 1 oct 2014;174(10):1683 -1686. DOI :10.1001/jamainternmed.2014.3912

TEMOZOLOMIDE (Temodal*)**Ductopénie hépatique** - Hépto-gastro-entérologie

Chez une femme de 62 ans traitée après exérèse de glioblastome par temozolomide et radiothérapie. Après 15 jours de ce traitement, prurit puis ictère. Biologiquement hyponatrémie et anomalies du bilan hépatique. Au scanner, aspect de stéatose hépatique. A la biopsie (réalisée au 30ème jour) disparition des voies biliaires terminales sur 60 % des espaces portes évalués (« vanishing bile duct syndrome »). Evolution favorable en 4 mois après l'arrêt. Premier cas publié de ce syndrome décrit par ailleurs avec différents médicaments dont différents antibiotiques, antiépileptiques...

Mason M et al. Vanishing bile duct syndrome in the context of concurrent temozolomide for glioblastoma. BMJ Case Reports. 28 nov 2014;2014(28 NOV 2014):bcr2014208117 -bcr2014208117. DOI :10.1136/bcr-2014-208117

VENLAFAXINE (Effexor*)**Hypoglycémie (surdosage)** - Métabolisme

Chez une femme de 42 ans qui avait avalé 9 g de cet antidépresseur dans un but suicidaire. 4 h après la prise, somnolence, mydriase, tachycardie, tremblements. Le bilan initial retrouve une hypoglycémie à 2,6 mmol/l. Malgré recharge en glucose, crises convulsives et épisodes récidivants d'hypoglycémie avec symptômes neurologiques.

Brvar M et al. Hypoglycemia in venlafaxine overdose : a hypothesis of increased glucose uptake. Eur J Clin Pharmacol. févr 2015;71(2):261 -262.



FEVRIER 2016

VigipharmAmiens



SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA, de la FDA et de L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A- Vickirax® et risque d'aggravation d'insuffisance hépatique	2
B- Rappel du caractère limité des indications de la rispéridone (Risperal® et ses génériques) chez l'enfant	2
C- Rappels et informations sur l'aripiprazole (Abilify® et ses génériques)	2
D- Erlotinib (Tarceva®) restriction d'indication dans les cancers bronchiques non à petites cellules	2
E- Fingolimod (Gilénia®), risques liés à ses effets sur le système immunitaire	3
F- Risque de lésions radio-induites sévères sous vémurafénib (Zelboraf®)	3
2- TOXIDERMIES MÉDICAMENTEUSES GRAVES DE TYPE DRESS : ÉVALUATION DE LA PROPORTION DE CAS OU ELLES SONT ÉVITABLES	3
3- LES EFFETS INDÉSIRABLES CUTANÉS DE L'ALLOPURINOL PEUVENT ÊTRE SÉVÈRES, ÉVITABILITÉ PAR LA DÉTECTION DES PATIENTS A RISQUE	4
4- ANTIDÉPRESSEURS ET GROSSESSE QUE SAIT-ON DES RISQUES ?	5
5- PRISE DE PILULE AVANT OU PENDANT LE DÉBUT D'UNE GROSSESSE : PAS DE RISQUE DÉMONTRÉ DE MALFORMATIONS FŒTALES	6
6- LES RISQUES CARDIOVASCULAIRES DES MACROLIDES	7
7- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	7

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

Les anciens numéros sont disponibles sur notre site web :

<http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-de-picardie>

Pour les références citées dans les reflets de la littérature : <https://www.zotero.org/vigipharmamiens/items>



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



Rédacteur en chef : Pr. M. ANDRÉJAK. Ont participé à ce numéro : K. Masmoudi, S.Chaplain, V. Gras, H. Masson, J. Moragny.

Site internet et archives : www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-de-picardie

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

1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA, de la FDA et de L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A- Vickirax® et risque d'aggravation d'insuffisance hépatique

Le Vickirax® (ombitasvir, paritaprévir, ritonavir) s'inscrit dans les nouveaux traitements anti-VHC que sont les antiviraux d'action directe. Une alerte vient d'être diffusée à la suite de 26 cas de décompensation d'insuffisance hépatique dont 10 ont conduit à la transplantation hépatique ou au décès. Bien qu'il soit difficile d'établir un rôle spécifique au traitement dans ces évolutions, il a été décidé de **ne plus recommander** ce médicament chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (Child – Pugh B), le produit étant déjà contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (Child - Pugh C).

Information ANSM, 6 janvier 2016.

B- Rappel du caractère limité des indications de la rispéridone (Risperdal® et ses génériques) chez l'enfant

Celui-ci est justifié par la constatation de l'utilisation de ce médicament dans des indications (non autorisées) comme l'autisme et le TDAH (Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité). La prise de ce médicament doit être uniquement orale et de durée limitée (6 semaines au maximum) dans le traitement symptomatique de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et chez les adolescents avec déficit intellectuel ou retard mental chez qui la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement.

Il est précisé que la prescription doit être faite par un spécialiste en neurologie de l'enfant et/ou en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent ou un médecin très familier du traitement du trouble des conduites de l'enfant et de l'adolescent et que le traitement doit s'intégrer dans un programme incluant des mesures psychosociales et éducatives.

Les effets indésirables suivants sont rapportés avec une fréquence $\geq 5\%$ entre 5 et 17 ans (fréquence double de celle rapportée chez l'adulte) : somnolence/sédation, céphalées, majoration de l'appétit, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, infections respiratoires hautes, toux, congestion nasale, sensations vertigineuses, hyperthermie, tremblements, énurésie.

Lettre aux professionnels de santé, ANSM, janvier 2016.

C- Rappels et informations sur l'aripiprazole (Abilify® et ses génériques)

Premier point : l'utilisation dans l'autisme est hors AMM (efficacité et sécurité d'emploi non évaluée dans cette indication). Les indications sont : schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent de 15 ans et plus, épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I (adultes et adolescents de 13 ans ou plus ou pour une durée pouvant aller jusqu'à 12 semaines).

Deuxième point : le suicide ou des comportements suicidaires sont ajoutés au RCP (signalement depuis la commercialisation de 7 suicides sous aripiprazole + 137 cas de comportements/idées suicidaires). En tenir compte chez les patients à risque.

Point d'information ANSM, février 2016.

D- Erlotinib (Tarceva®) restriction d'indication dans les cancers bronchiques non à petites cellules

Elle fait suite à l'étude IUNO. Ce médicament n'est plus indiqué que dans le traitement de maintenance des formes localement avancées ou métastatiques des cancers bronchiques non à petites cellules seulement chez les patients ayant une mutation activatrice de l'EGFR et dont la maladie est stable après une première ligne de chimiothérapie.

Lettre aux professionnels de santé, ANSM, janvier 2016.

E- Fingolimod (Gilénia®), risques liés à ses effets sur le système immunitaire

Ceux-ci sont à l'origine, pour ce médicament indiqué comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente, de recommandations sur les risques suivants :

- Carcinome basocellulaire (d'où examen dermatologique avant, puis au bout d'un an et ensuite surveillance cutanée annuelle ou plus rapprochée si lésions suspectes)
- Leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP) IRM de moins de 3 mois avant de commencer le traitement puis IRM à répéter en fonction des données cliniques...
- Autres infections opportunistes, si infection sévère, différer la mise en route du traitement.

Le risque est majoré d'infections à virus herpès simplex, varicelle, zona, infections fongiques, ou bactériennes (dont mycobactéries atypiques). Egalement risque accru de lymphomes.

Une numération formule-sanguine (NFS) doit être **réalisée avant l'initiation** du traitement par Gilénia® (au cours des 6 derniers mois ou après l'arrêt d'un traitement antérieur). Cette surveillance doit permettre de **s'assurer de la résolution des effets immunitaires** du traitement antérieur (cytopénie).

La NFS doit ensuite être **contrôlée de façon périodique** pendant le traitement :

- à 3 mois de traitement,
- puis au moins 1 fois par an,
- et en présence de signes d'infection.

Lettre aux professionnels de santé ANSM janvier 2016.

F- Risque de lésions radio-induites sévères sous vémurafénib (Zelboraf®)

Le vémurafénib qui est un inhibiteur spécifique du gène BRAF est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

Il s'agit de lésions radio-induites essentiellement cutanées mais pouvant aussi toucher des organes internes, classées comme « phénomènes de rappel » ou de radiosensibilisation : 3 cas sur les 20 cas analysés ont été d'évolution fatale.

En conséquence, Zelboraf® doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est administré avant, pendant ou après une radiothérapie.

Information adressée aux oncologues, dermatologues, radiothérapeutes et pharmaciens ANSM octobre 2015.

2- TOXIDERMIES MÉDICAMENTEUSES GRAVES DE TYPE DRESS : ÉVALUATION DE LA PROPORTION DE CAS OU ELLES SONT ÉVITABLES

Le **syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse** (ou **DRESS** syndrome de réaction médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques) a un très mauvais pronostic (mortalité de 5 à 10 %).

La question était posée de savoir si un nombre significatif de ces cas mettant en jeu le pronostic vital pouvaient être évités par un meilleur respect des conditions du bon usage des médicaments à risque. Guillaume CHABY du CHU d'Amiens et coll. ont évalué la fréquence des DRESS évitables au sein des cas français colligés dans le registre européen des réactions cutanées sévères aux médicaments (RegiSCAR France) entre 2000 et 2014 en excluant les cas « incertains » de faible imputabilité. Les indications des médicaments en cause étaient analysées (étaient-elles justifiées ?)

Les DRESS étaient considérés comme évitables si l'indication du ou des médicament(s) imputable(s) était non conforme à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et non justifiée par les recommandations avec un niveau de preuve suffisant ou s'il s'agissait de la ré-introduction d'une molécule ayant déjà induit une réaction immuno-allergique chez le patient.

Parmi les 232 cas retenus dans cette étude, 160 ont été classés parmi les cas non évitables (69 %) et 54 comme évitables (23,3 %), 18 étant douteux (7,7 %). **En excluant les cas douteux, 25,2 % des cas de DRESS étaient ainsi évitables.**

Parmi les 54 cas considérés comme évitables, 12 (22,2 %) étaient liés à une reprise du médicament malgré un antécédent d'allergie, le plus souvent, un antibiotique. Pour les indications inappropriées, **l'allopurinol était le médicament le plus impliqué**, avec 24 cas (44,4 % des cas évitables), essentiellement **prescrit pour des hyperuricémies asymptomatiques**. Trois cas de DRESS évitables étaient attribuables à une automédication et deux prescriptions inappropriées concernaient un antiépileptique.

Cette étude, qui évalue pour la première fois la fréquence des DRESS évitables, montre **qu'il serait possible d'éviter environ un quart des cas** et qu'une large part est liée à une indication inappropriée de l'allopurinol.

Une lettre de l'ANSM de février 2013 avait attiré l'attention sur ce risque de **l'allopurinol** (ainsi que celui de toxidermies bulleuses graves) et avait rappelé qu'en dehors de la maladie goutteuse, du traitement et de la prévention des lithiases urique et calcique, l'allopurinol n'était indiqué dans les hyperuricémies que lorsque celles-ci étaient symptomatiques. Dans cette lettre, il était précisé que 60 % des toxidermies graves à l'allopurinol (DRESS + toxidermies bulleuses) étaient jugées évitables en raison d'une indication non justifiée. Il était rappelé par ailleurs que **la prise en charge était souvent retardée** du fait de la méconnaissance de ce risque par les professionnels de santé et les patients alors **qu'un arrêt précoce permet un meilleur pronostic**. Il était enfin rappelé que le risque se situe pour l'essentiel dans les 2 mois qui suivent le début du traitement. **L'absence de prise en compte d'un antécédent d'allergie est identifiée comme l'autre cause principale des cas évitables.**

RegiSCAR : european registry of severe cutaneous adverse reactions.

Chaby G, Valeyrie-Allanore L, Lebrun-Vignes B et coll. Communication au Congrès de la Société Française de Dermatologie, décembre 2015.

Texte relu par le Dr CHABY.

3- LES EFFETS INDÉSIRABLES CUTANÉS DE L'ALLOPURINOL PEUVENT ÊTRE SÉVÈRES. ÉVITABILITÉ PAR LA DÉTECTION DES PATIENTS À RISQUE ?

A côté de la non-utilisation en cas d'antécédent de phénomène d'allergie associé à une prise antérieure d'allopurinol et le respect des indications de ce médicament (comme discuté dans la mise au point précédente) existe-t-il d'autres éléments d'évitabilité à prendre en compte ? Cela est vrai pour les patients asiatiques comme confirmé récemment dans deux études avec le dépistage de l'allèle HLA-B*5801.

Il s'agit d'abord d'une étude rétrospective menée en Chine portant sur 92 cas de patients ayant présenté soit un DRESS soit une toxidermie bulleuse (type Lyell ou Stevens Johnson) avec un génotypage montrant la présence de cet allèle dans 87 des 92 cas (1).

Il s'agit ensuite d'une étude menée sur 2910 patients de l'île de Taïwan (2) sur 2910 patients et chez qui un génotypage a permis d'identifier les porteurs de cet allèle (près de 20 %). L'allopurinol a été prescrit aux 80,4 % des patients non porteurs de l'allèle HLA-B*5801 et il a été déconseillé aux porteurs de cet allèle. Au cours du suivi, un rash léger transitoire, non bulleux, s'est développé chez 3 % des patients. Aucun n'a été hospitalisé à cause d'une réaction cutanée sévère alors que l'incidence attendue sans sélection sur la base de la recherche de ce génotype était dans cette population de 7 %

(un moyen d'évitabilité à prendre en compte ?). Il faut cependant noter que **ce génotype, s'il est présent selon les ethnies chez 6 % à 18 % des patients asiatiques, il n'est retrouvé que chez environ 1 % des patients caucasiens.** En pratique, l'évitabilité repose donc en France surtout sur le respect des indications et l'arrêt immédiat du traitement dès la survenue de toute réaction cutanée même sans le moindre signe de gravité.

Un travail récent mené à l'Hôpital Lariboisière apparaît confirmer **l'absence de réaction cutanée croisée entre allopurinol et fébuxostat** (Adénuric®) qui peut constituer une alternative en cas de réaction cutanée sous allopurinol (3).

(1) Cheng I et coll. HLA-B*58:01 is strongly associated with allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions in Han Chinese patients. A multicenter retrospective case-control clinical study. Br J Dermatol 2015 ; 173 : 555-8.

(2) Ko TM et coll. Use of HLA-B*58:01 genotyping to prevent allopurinol induced severe cutaneous adverse reactions in Taiwan : national prospective cohort study. Br Med J 2015 sept 23, h4848.doi : 10.1136/bmj.h4848.

(3) Bardin T et coll. Risk of cutaneous adverse events with febuxostat treatment in patients with skin reactions to allopurinol. A retrospective, hospital-based study of 101 patients with consecutive allopurinol and febuxostat treatment. Joint Bone Spine 2015, on line 18 décembre.

Texte relu par le Dr CHABY.

4- ANTIDÉPRESSEURS ET GROSSESSE. QUE SAIT-ON DES RISQUES ?

La dépression est loin d'être exceptionnelle chez la femme enceinte. Sa prévalence varie selon les études entre 3 et 15 %. Avant 2005, il était considéré qu'il n'existait aucun risque lié à la prise de médicaments antidépresseurs pendant la grossesse, ceux-ci étant tout au contraire recommandés, la dépression non traitée pouvant être néfaste pour la santé des mères et des enfants. 2005 a été marquée par la première alerte concernant le risque possible des antidépresseurs pris en début de grossesse avec en particulier une alerte FDA sur la possible association entre prise de paroxétine et la survenue d'anomalies cardiaques. Des données contradictoires ont été publiées depuis cette date, certaines semblant confirmer la possibilité de malformations cardiaques, d'autres infirmant ce risque chez les enfants de mères sous antidépresseurs.

Récemment, une équipe norvégienne (1) a publié des données provenant d'une très vaste cohorte issue des pays nordiques (Danemark, Finlande, Islande, Norvège et Suède) portant sur 2,3 millions de nouveau-nés (nés entre 1996 et 2010) pour lesquels les prises médicamenteuses pendant la grossesse avaient été enregistrées prospectivement de façon très stricte. Parmi cette cohorte, 36 772 nouveau-nés avaient été exposés in utero à un ISRS ou à la venlafaxine (inhibiteur mixte de la recapture de sérotonine et de noradrénaline). Une exposition pendant le 1^{er} trimestre de grossesse était définie par la prise de l'antidépresseur entre les 30 j précédant la date des dernières règles et la fin du 1^{er} trimestre de grossesse. Les malformations étaient diagnostiquées dans l'année suivant la naissance. En première analyse il ressort que 3,7 % des enfants exposés in utero lors du 1^{er} trimestre à un ISRS ou à la venlafaxine présentaient une malformation contre 3,2 % en l'absence d'exposition (odds ratio ajusté à 1,13 significatif (IC 95 % 1,05-1,26) c'est-à-dire 13 % de malformations en plus). Etaient plus particulièrement présentes les malformations cardiaques mais aussi d'autres malformations comme les omphalocèles et les pieds bots. Une autre approche permettant d'éviter des biais en particulier liés au terrain familial ou au style de vie a été utilisée pour analyser les résultats de cette cohorte. Il s'agissait d'évaluer les résultats chez les femmes ayant eu 2 enfants, un exposé in utero à un antidépresseur et un présentant une malformation. L'association entre exposition in utero aux ISRS comme à la venlafaxine n'est alors plus significative. Au total, l'analyse de cette cohorte ne retient aucun effet tératogène des ISRS. Il est conclu que si un traitement antidépresseur apparaît nécessaire chez la femme enceinte, les ISRS peuvent être prescrits.

Une étude américaine publiée quelques temps plus tard (2) combine plusieurs résultats d'études et une étude cas-témoin réalisée dans 10 centres de suivi de grossesses aux USA (18 000 femmes ayant donné naissance à un enfant porteur d'une anomalie congénitale et 10 000 contrôles naissances sans anomalie). Dans cette étude la sertraline, antidépresseur le plus utilisé, n'apparaissait pas associée à une augmentation du risque de malformation. Par contre, il était retrouvé une

majoration du risque de sténose de la voie d'éjection du ventricule droit après exposition à la fluoxétine et la paroxétine en début de grossesse. D'autres malformations étaient possiblement liées à la paroxétine notamment la possibilité d'anencéphalie. Ces résultats doivent être pris avec prudence étant donné les biais possibles comme envisagé précédemment. S'il existe, ce surrisque est extrêmement faible (augmentation du risque absolu de 2/10 000 à 7/10 000).

Un autre risque a également défrayé récemment la chronique en ce qui concerne les risques possiblement liés à la prise d'un antidépresseur par la femme enceinte, celui de l'autisme. Plusieurs études l'ont suggéré et ont été à l'origine là aussi de controverses (3) avec, là aussi, le principe que la possibilité d'une association ne prouve pas la certitude d'une relation causale.

Tout récemment, une étude reprise dans la grande presse (4) a fait état d'une cohorte de 146 456 enfants suivis pendant 10 ans par une équipe de l'Université de Montréal. La prévalence des « troubles du spectre de l'autisme » (TSA = autisme, autisme dit atypique, syndrome d'Asperger). La prévalence des TSA a été trouvée conforme à celle connue au cours des 15 dernières années 0,72 %, l'âge moyen du diagnostic étant de 4,6 ans. Les garçons étaient plus souvent atteints que les filles (4/1).

Après ajustement des résultats sur les autres facteurs capables de jouer un rôle dans la survenue de l'autisme, il était conclu que l'utilisation d'AD durant le 2^e et/ou le 3^e trimestre de la grossesse était statistiquement associée à un risque accru de TSA de 87 % (31 enfants exposés, HR ajusté : 1,87 ; IC 95 % : 1,15-3,04), le risque absolu passant de 0,72 à 1,35 % (+ 87 % de risque relatif). La prise d'antidépresseurs lors du 1^{er} trimestre de grossesse ou lors de l'année précédente n'était par contre pas associée à ce risque (40 enfants exposés, HR ajusté 0,84 ; IC 95 % : 0,51-1,36).

Ces résultats doivent être pris avec précaution. Ainsi, le caractère significatif de l'association disparaît lorsque le diagnostic de TSA est confirmé par un psychiatre ou un neurologue. Il est noté également que la prise d'autres médicaments et les antécédents familiaux n'ont pas été évalués. Les auteurs reconnaissent par ailleurs que des facteurs génétiques peuvent être aussi en cause prédisposant à la fois au développement de la dépression donc à la prise d'antidépresseur et au risque de TSA chez l'enfant.

Sur le plan du mécanisme, il peut être évoqué le fait (démontré) que les ISRS traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le liquide amniotique. Or, la sérotonine intervient dans la division cellulaire, la migration neuronale, la différenciation cellulaire et la genèse des synapses. Il a ainsi été rapporté que les taux de sérotonine sont élevés dans les plaquettes des sujets présentant des TSA.

Au total, prudence. Néanmoins, il faut rappeler la gravité potentielle des épisodes dépressifs et de leurs conséquences négatives très graves pour la femme, son bébé et sa famille ce qui doit être mis en balance avec les risques éventuels de la prise des antidépresseurs.

1- Furu K et coll. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects : population based cohort study and sibling design. BMJ 2015 ; 350 : h1798.

2- Reefhuis J et coll. Specific SSRIs and birth defects : bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports. BMJ 2015 ; 350 : h3190.

3- J Hanan El Marroun et coll. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and social responsiveness symptoms of autism : population-based study of young children. Br J Psychiatry 2014 ; 205 : 95-102.

4- Boukhris T et coll. Antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in children. JAMA Pediatrics 2016 ; 170 (2) : 117-124.

5- PRISE DE PILULE AVANT OU PENDANT LE DÉBUT D'UNE GROSSESSE : PAS DE RISQUE DEMONTRÉ DE MALFORMATIONS FOETALES

C'est la conclusion d'une étude qui vient d'être publiée dans le British Medical Journal. Ceci contredit des résultats de données publiées antérieurement dont certaines avaient conclu à un risque accru de malformations cardiaques ou des membres. Les études les plus récentes étaient négatives.

Une équipe américano-danoise (Université d'Harvard à Boston et de Copenhague) a évalué ce risque en utilisant les données des registres épidémiologiques danois qui recueillent de façon prospective et systématique l'ensemble des données médicales de ce pays. Ont été colligées les données correspondant à 880 694 naissances (entre 1997 et 2011). La prévalence des malformations étaient de 2,5 %. Ce chiffre n'était pas influencé par la contraception antérieure à la grossesse, au début de celle-ci ou à l'absence de contraception dans cette population, 25 % des femmes n'avaient jamais pris de contraceptif, 25 % étaient sous contraception jusqu'au maximum 3 mois avant le début de la grossesse, 25 % environ entre 0 et 3 mois avant la grossesse et 25 % étaient toujours sous contraception lorsque la grossesse était diagnostiquée. Le taux de malformations resté identique dans les différents groupes après ajustement sur les facteurs de risque de malformations comme l'âge, le niveau de vie et d'éducation, le tabagisme... Il n'y avait également pas de différence selon que l'on s'intéressait à un type particulier de malformations (cardiaques, des membres...).

Ces résultats devraient rassurer les femmes dont la grossesse démarre sous pilule ou peu de temps après l'avoir interrompue.

Charlton BM et coll. Maternal use of oral contraceptives and risk of birth defects in Denmark : prospective, nationwide cohort study. Br Med J 2016 ; 352 h 6721.

6- LES RISQUES CARDIOVASCULAIRES DES MACROLIDES

Les macrolides sont des antibiotiques très largement utilisés du fait d'une réputation de bonne sécurité d'emploi. Néanmoins, l'attention a été attirée sur la survenue d'allongement de l'intervalle QT, de torsades de pointes et de mort subite. Plusieurs études de cohorte ont été menées pour essayer d'évaluer le risque cardiovasculaire de cette classe d'antibiotiques avec des résultats contradictoires. Une méta-analyse récente a été menée par Cheng et coll (1) pour évaluer la corrélation entre risque de mort subite et prise de cette famille d'antibiotiques. Ils ont poolé pour ce faire les résultats de 33 études. Leurs conclusions sont : comparés à des patients ne prenant pas de macrolide, le risque de développer sous macrolides une mort subite d'origine cardiaque ou une tachyarythmie ventriculaire est plus que doublé (RR 2,42 IC 95 % : 1,91-3,31). Par contre, il n'a pas été retrouvé de majoration significative sous macrolides des décès toutes causes ou d'autres événements cardiovasculaires. Les RR associés à l'ensemble mort subite d'origine cardiaque + tachycardie ventriculaire étaient de 3,4 pour l'azithromycine, de 2,16 pour la clarithromycine et 3,61 pour l'érythromycine. Ce risque apparaît lié à un effet aigu du macrolide avec une survenue des tachyarythmies ventriculaires pour des traitements courts.

Une étude publiée début 2016 a porté sur une large cohorte à Hong Kong de patients traités soit par clarithromycine (n = 108 998) soit par amoxicilline (n = 217 793) entre 2005 et 2009 avec appariement selon le sexe et l'âge ainsi que sur le moment de la prise au cours de l'année. Cette étude conclut à un sur-risque d'infarctus du myocarde (x par 3,66) dans les 14 jours qui suivent le début du traitement par clarithromycine par rapport à l'amoxicilline (44,4 événements pour 1000 personnes-années versus 19,2) ce sur-risque disparaissant à plus long terme.

Après ajustement, le risque absolu d'infarctus était encore doublé sous clarithromycine. De même, les taux d'événements secondaires, hors AVC, étaient plus importants sous clarithromycine pendant le traitement mais pas à distance de celui-ci.

Cheng YJ et coll. The role of macrolide antibiotics in increasing cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol 2015 ; 66 : 2172-84.

Wong AYS et coll. Cardiovascular outcomes associated with use of clarithromycin : population based study. BMJ 2016 ; 352 : h6926.

7- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

BUDESONIDE microgranules en gélules (Entocort*)

Insuffisance surrénalienne à l'arrêt - Endocrinologie

Chez un patient de 63 ans traité depuis 3 ans par ce corticoïde 6 mg puis 9 mg/j en raison d'une poussée de maladie de Crohn. Après amélioration nette de la symptomatologie, arrêt du traitement (sans réduction progressive). Apparition rapide de sensation de faiblesse et de douleurs diffuses, sensations vertigineuses lors de l'orthostatisme. A l'examen, syndrome cushingoïde. Biologiquement, taux faibles de cortisolémie et d'ACTH. Nécessité d'une mise sous corticoïdes systémiques

(poursuivie pendant 6 mois). Même si le passage systémique du budésonide est très faible et que l'effet considéré comme essentiellement local intradigestif, une répercussion sur l'axe hypophysosurrénalien reste possible. Le syndrome de Cushing est un effet indésirable (répertorié) de ce médicament. D'où la nécessité d'un arrêt progressif de ce médicament (comme recommandé dans le RCP).

Arntzenius A et al. Budesonide-related adrenal insufficiency. *BMJ Case Reports*. 1 oct 2015;bcr2015212216. DOI :10.1136/bcr-2015-212216

CYPROTERONE (Androcur*)

Méningiomes - Neurologie

Deux observations chez des femmes de 37 et 58 ans traitées au long cours (18 et 11 ans). Dans un cas, réduction de taille des méningiomes (- 81 % en 6 ans). Dans l'autre, exérèse chirurgicale d'un très volumineux méningiome et reprise du traitement avec réapparition d'un méningiome au site d'excision, lequel a diminué de 71 % sa taille après 4 ans d'interruption du traitement.

Botella C et al. Méningiomes intracrâniens et utilisation prolongée d'acétate de cyprotérone à dose conventionnelle chez la femme : à propos de deux cas de régression tumorale après arrêt du traitement. *Neurochirurgie*. oct 2015;61(5):339-342. DOI :10.1016/j.neuchi.2015.05.002

DABIGATRAN (Pradaxa*)

Ulcère de l'oesophage - Hépatogastro-entérologie

Observation chez un homme de 75 ans traité pour fibrillation auriculaire. Dès les premières prises, dysphagie, sensations de brûlure dans la gorge et le haut de l'oesophage. Mise en évidence en endoscopie d'ulcérations linéaires sans signe infectieux, ni lésions pré-cancéreuses à l'étude histologique après biopsie. Mise en évidence d'un ulcère oesophagien à un endroit où s'était fixé une capsule de dabigatran. Evolution favorable à l'arrêt. Hypothèse a été faite du rôle de l'excipient (acide tartrique).

Wood M et al. Pradaxa-induced esophageal ulcer. *BMJ Case Reports*. 9 oct 2015;bcr2015211371. DOI :10.1136/bcr-2015-211371

DAPTOMYCINE (Cubicin*)

Pneumopathie à éosinophiles - Pneumologie

Patient de 72 ans hospitalisé pour dyspnée s'étant installée depuis 2 jours. Une semaine après instauration d'un traitement par daptomycine i.v.. Râles crépitants des bases. Malgré l'administration de diurétiques chez ce patient aux antécédents d'insuffisance cardiaque, aggravation de l'état clinique et infiltration pulmonaire plus nette à la radio. Mise en évidence à la NFS d'une hyperéosinophilie. Lavage bronchoalvéolaire mettant en évidence un grand nombre d'éosinophiles. Evolution favorable après arrêt du traitement (et 4 semaines de corticothérapie).

Hilal T et al. Daptomycin-induced acute eosinophilic pneumonia. *American Journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;(191).

DASATINIB (Sprycel*)

Hypertension artérielle pulmonaire - Pneumologie

Deux cas dans le cadre du traitement d'une leucémie lymphoïde chronique. Apparition d'une dyspnée dans le 1er cas au bout de près de 6 ans de traitement, dans le 2ème au bout de 3 ans. Avec épanchement pleural. Prise en charge par sildénafil (et arrêt de dasatinib). Evolution vers une réversibilité relativement rapide des atteintes pleuro-pulmonaires. Dans le 2ème cas, réintroduction (nécessité par la reprise du processus cytogénétique) et réapparition de phénomènes de dyspnée.

Hong JH et al. Reversible Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Dasatinib for Chronic Myeloid Leukemia. *Cancer Research and Treatment*. oct 2015;47(4):937-942. DOI :10.4143/crt.2013.155

DENOSUMAB (Xgeva*)

Hypocalcémie - Métabolisme

Série rétrospective de 13 cas (patients âgés de 53 à 90 ans) ayant au départ une insuffisance rénale chronique. Dès la première administration, baisse chez tous ces patients de la calcémie dans les bilans réalisés au cours des 3 premiers mois (hypocalcémie sévère dans 9 cas dont 1 avec crise convulsive et avec spasme laryngé et allongement du QT).

Dave V et al. Hypocalcemia post denosumab in patients with chronic kidney disease stage 4-5. *American Journal of Nephrology*. 41(2):2015.

IBUPROFENE (Advil*, Nureflex*, Brufen*...)

Erythème pigmenté fixe - Dermatologie

Une vingtaine d'heures après instauration de ce traitement chez un homme de 42 ans, macules érythémateuses prurigineuses des poignets, d'une main et au niveau des lèvres et des muqueuses génitales. Installation ensuite de zones d'hyperpigmentation sur les zones de l'éruption. A distance application d'ibuprofène sous forme topique sur une zone saine. Poussée dans les 48 h avec réapparition de lésions dans les zones précédemment affectées.

Sanchez Moreno GV et al. Fixed drug eruption due to ibuprofen : Patch test positive with a flare up phenomenon. *Allergy*. 2015;70:522-523.

IMATINIB (Glivec*)

Pustulose exanthématique aiguë généralisée - Dermatologie

Cas décrit (le 4e publié) de PEAG sous imatinib, ici chez une femme de 69 ans traitée depuis 4 semaines pour une leucémie myéloïde chronique en phase chronique, érythème avec pustules non folliculaires essentiellement des creux axillaires, du tronc, des membres supérieurs... Histologiquement, pustules sous cornées et intra-épidermiques remplies de neutrophiles et d'éosinophiles. Biologiquement, hyperéosinophilie. Evolution favorable entre 1 à 2 semaines après l'arrêt du traitement.

Scott AD et al. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) secondary to imatinib in a patient with chronic myeloid leukaemia. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(8):926-927.

IOPAMIDOL (Iopamiron*)

Gonflement sous maxillaire - Stomatologie

Dans les 12 h suivant une administration intracoronaire chez une femme de 76 ans, gonflement bilatéral des glandes sous-maxillaires d'aspect ferme et tendu. Disparition dans les 4 jours. Lors de 2 administrations ultérieures dans le cadre d'interventions coronaires percutanées, mêmes effets. Pas d'efficacité préventive des corticoïdes et des anti-histaminiques. Aspect correspondant à une réaction à des dépôts d'iode (« iodide mumps »).

Egan M et al. Multiple reasonably tolerated percutaneous coronary interventions in a patient with iodide mumps. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2015;115(3):253-254.

LOSARTAN (Cozaar*...)

Angioedème viscéral - Hépatogastro-entérologie

Chez un patient de 31 ans, hémodialysé chronique qui avait des antécédents de douleurs abdominales apparues à l'introduction d'un traitement par IEC (lisinopril), traitement qui avait été interrompu en raison d'une toux. Le traitement par lisinopril avait été remplacé un an plus tôt par losartan. Les douleurs abdominales avaient persisté, s'aggravant progressivement, s'accompagnant de nausées, vomissements et diarrhées. Au scanner, mise en évidence d'un oedème de la muqueuse intestinale. Evolution favorable à l'arrêt du losartan. Illustration du fait que des manifestations d'angioedème y compris viscéral peuvent exister non seulement sous IEC mais également sous antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine (sartans) même s'ils sont moins fréquents avec cette classe thérapeutique.

Thalanayar Muthukrishnan P et al. Angiotensin receptor blocker-induced visceral angioedema. Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology. 2015;25(1):63-64.

MESALAZINE (Pentasa*)

Colite à éosinophiles - Hépatogastro-entérologie

Chez un patient de 23 ans traité au long cours pour maladie de Crohn, apparition d'une diarrhée et une hyperéosinophilie. Sigmoidoscopie permettant de faire des biopsies qui ont été comparées à celles réalisées antérieurement. Mise en évidence d'une infiltration de la muqueuse par des éosinophiles. Coprocultures totalement négatives et absence de toxines de *Clostridium difficile*. Diagnostic posé de colite à éosinophiles (liée à des phénomènes d'hypersensibilité). Evolution favorable des diarrhées à l'arrêt ; après un mois du nombre des éosinophiles circulants et régression des anomalies histologiques à la biopsie colique.

Raul N et al. Not a Usual Flare up of Ulcerative Colitis. Gastroenterology. juin 2015;148(7):1284-1287.

DOI :10.1053/j.gastro.2014.12.053

OMALIZUMAB (Xolair*)

Anaphylaxie - Allergie - Immunologie

Série de 2 cas dont l'un avec des manifestations modérées d'hypersensibilité 2,5 h après une administration (dyspnée, oedème de la langue, urticaire) avec réponse très rapidement favorable après oxygénothérapie, corticoïdes et adrénaline. Réadministration ultérieure avec alors réactions cette fois-ci d'anaphylaxie sévère et hospitalisation.

Savic S et al. Retrospective case note review of chronic spontaneous urticaria outcomes and adverse effects in patients treated with omalizumab or ciclosporin in UK secondary care. Allergy, Asthma & Clinical Immunology [Internet]. déc 2015 [cité 27 janv 2016];11(1). Disponible sur: <http://www.aacijournal.com/content/11/1/21DOI:10.1186/s13223-015-0088-7>

RISPERIDONE (Risperdal*)

Hyponatrémie - Métabolisme

Par sécrétion inappropriée d'ADH chez une femme de 40 ans atteinte de schizophrénie. En raison d'une aggravation des phénomènes psychotiques, augmentation de 2 à 6 mg/j de la dose de rispéridone sur 2 semaines permettant l'amélioration de la symptomatologie psychiatrique. Deux semaines plus tard, crises convulsives généralisées. Le bilan biologique met alors en évidence une hyponatrémie à 106 mmol/l avec hypokaliémie à 2,7, l'osmolalité sérique est à 281 mOsm/kg. Dans les urines 371 mOsm/kg et sodium à 41,2 mmol/l. Arrêt de la rispéridone et restriction hydrique. Normalisation de la natrémie, la patiente n'a plus refait de crises convulsives.

Lee Y-F et al. High-Dose Risperidone Induced Latent Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion With Seizure Presentation: Clinical Neuropharmacology. 2015;38(4):154-155. DOI:10.1097/WNF.0000000000000095

SERTRALINE (Zoloft*)

Colite microscopique - Hépatogastro-entérologie

Après 2 semaines de traitement en remplacement d'un traitement antérieur par venlafaxine mal toléré (diarrhée), apparition d'une diarrhée avec perte de poids. Evolution sur 4 semaines puis hospitalisation. Constatation d'une hypokaliémie. Scanner abdomino-pelvien sans anomalie significative puis coloscopie avec biopsies mettant en évidence une colite lymphocytaire. Evolution favorable à l'arrêt (la diarrhée a disparu dans les 2 semaines).

Menon R et al. Sertraline-Induced Microscopic Colitis. Psychosomatics. mai 2015;56(3):316-317.

DOI :10.1016/j.psym.2014.03.008

SILDENAFIL (Viagra*)

Fibrillation ventriculaire - Cardiovasculaire

Chez un homme de 37 ans présentant des antécédents de syndrome de Wolff-Parkinson-White sans traitement depuis de nombreuses années. 20 minutes après prise de sildénafil (avant rapport sexuel), dyspnée et palpitations d'aggravation progressive. Il est alors mis en évidence : hypotension, tachycardie et à l'EKG, fibrillation auriculaire avec complexes QRS larges, puis fibrillation ventriculaire justifiant choc électrique (permettant le retour à un rythme sinusal). Surveillance en USIC deux jours. Pas de problèmes cardiaques à distance. Rôle de la vasodilatation responsable d'une activation du système sympathique et de ses conséquences sur des voies de conduction accessoires dont la période réfractaire efficace est courte ?
Inci S et al. Ventricular fibrillation development following atrial fibrillation after the ingestion of sildenafil in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome. Intractable & Rare Diseases Research. 2015;4(3):159-161. DOI:10.5582/irdr.2015.01030

TELMISARTAN (Micardis*, Pritor*...)

Erythème polymorphe - Dermatologie

Chez une patiente de 76 ans traitée au long cours par cet antagoniste des récepteurs AT1. Multiples lésions érosives de tailles variables (jusqu'à 5 cm). A la biopsie, kératinocytes et éosinophiles nécrotiques dans l'épiderme. Aggravation progressive des lésions malgré instauration d'une corticothérapie. Evolution favorable à l'arrêt du telmisartan et possibilité de réduire progressivement puis d'interrompre la corticothérapie. Test de stimulation lymphocytaire positif avec ce médicament.
Fujii M et al. Erythema multiforme-type drug eruption with prominent keratinocyte necrosis induced by long-term administration of telmisartan. The Journal of Dermatology. mai 2015;42(5):537-539. DOI:10.1111/1346-8138.12828

TRAMADOL (Topalgic*...)

Pharmacodépendance -

Chez une femme de 33 ans qui avait pris du tramadol (initialement pour des céphalées) pendant 15 ans (les doses avaient été augmentées progressivement jusqu'à 200-400 mg/j (4 - 8 cp) et qui faisait une démarche volontaire d'arrêt. Notion d'anhédonie, irritabilité, insomnie... et de crises convulsives lors de tentatives d'arrêt. Les auteurs font état de l'intérêt de la moxonidine (Physiotens*) pour permettre l'arrêt définitif du tramadol.

Talih F et al. Moxonidine for tramadol withdrawal symptoms during detoxification. BMJ Case Reports. 2015;(8 Jul).

VARENICLINE (Champix*)

Atteinte hépatique aiguë - Hépato-gastro-entérologie

Apparition chez une femme de 50 ans, 3 semaines après instauration de ce traitement de nausées et de sensation de fatigue. Puis, apparition d'un prurit, urines foncées et ictère malgré quelques jours d'arrêt. Alors hospitalisée. Elévation des transaminases et des phosphatases alcalines. Evolution ensuite spontanément favorable en 1 à 2 semaines avec disparition de l'ictère et ensuite normalisation des anomalies biologiques.

Mogensen H et al. Varenicline-induced acute liver injury with jaundice. Hepatology. juin 2015;61(6):2110-2111.

DOI:10.1002/hep.27809

VORICONAZOLE (Vfend*)

Ostéofluorose, périostose - Rhumatologie

Chez une femme de 39 ans traitée au long cours pour une infection à *Aspergillus fumigatus* (400 mg x 2/j). Après 3 mois de traitement, douleurs osseuses, gêne à la mobilisation des épaules et des coudes. Aspects radiologiques de périostose déformante. Remplacement du voriconazole par l'itraconazole (sans réapparition d'aspergillose). Documentation dans ce cas de concentrations circulantes de fluor : 16,3 µmol/l avant arrêt et de 3 dosages entre 8,5 et 6,8 dans les 12 j suivant l'arrêt du traitement. Evolution favorable de la symptomatologie mais taux toujours élevés de fluor à 6 mois.

Rad B et al. Fluorosis and periostitis deformans as complications of prolonged voriconazole treatment. Annals of Clinical Biochemistry. 1 sept 2015;52(5):611-614. DOI:10.1177/0004563214568873

ZOLPIDEM (Stilnox*)

Hallucinations - Psychiatrie

Rapportées chez une femme de 22 ans qui du fait de troubles du sommeil s'était procurée du zolpidem. Après prise d'un comprimé, hallucinations sous de multiples formes, avec des anomalies majeures du comportement d'après l'entourage. S'est ensuite endormie. Le lendemain, se souvenait de ce qui s'était passé. Sous nitrazépam ensuite, pas de problème particulier.

Ram D et al. Multimodal Hallucination (Audio-visual, Kinaesthetic and Scenic) Associated with the Use of Zolpidem. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience. 31 août 2015;13(2):215-217. DOI:10.9758/cpn.2015.13.2.215



MARS - AVRIL 2016

VigipharmAmiens



SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA, de la FDA et de L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A- Les spécialités à base d'olmésartan (Olmetec®, Altéis®, génériques et combinaisons fixes d'olmésartan avec hydrochlorothiazide et amlodipine) ne sont plus remboursées	2
B- Aripiprazole (Abilify®), lettre aux professionnels de santé pour rappeler ses indications et les précautions d'emploi destinées à prévenir le risque de suicide	2
C- Réévaluation du rapport bénéfice-risque de l'idélalisib (Zydelig®)	2
D- Risque d'ostéonécrose de mâchoire avec l'aflibercept (Zaltrap®)	3
E- Réévaluation par la Haute Autorité de Santé du Service Médical Rendu (SMR) de l'agomélatine (Valdoxan®)	3
F- Risque de pneumopathie et corticoïdes inhalés chez le patient atteint de BPCO	3
G- Mise en garde sur l'usage détourné de la codéine et de la prométhazine à partir d'antitussifs (« purple drank »)	4
H-Mercalm®, Nausicalm® ne sont plus en accès libre en officine	4
I- Réévaluation par le PRAC du risque avec les antiviraux d'action directe de réactiver le virus de l'hépatite B chez les patients co-infectés B et C	5
2- PHOTSENSIBILITÉ ET ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS AT1 DE L'ANGIOTENSINE II (ARA II ou sartans)	5
3- MAJORATION DU RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE APRÈS INJECTIONS INTRAVITRÉENNE D'ANTI-VEGF APRÈS 65 ANS	6
4- ALTÉRATIONS DU TISSU COLLAGÈNE PAR LES FLUOROQUINOLONES. D'AUTRES RISQUES QUE LES ATTEINTES TENDINEUSES. LA RÉTINE, LA PAROI AORTIQUE... ?	6
5- QUELS RISQUES AVEC L'E122 COLORANT PRÉSENT DANS DES MÉDICAMENTS COMME DES PRÉSENTATIONS PÉDIATRIQUES DE PARACÉTAMOL ?	8
6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	8

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

Les anciens numéros sont disponibles sur notre site web :

<http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-de-picardie>

Pour les références citées dans les reflets de la littérature : <https://www.zotero.org/vigipharmamiens/items>



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



Rédacteur en chef : Pr. M. ANDRÉJAK. Ont participé à ce numéro : K. Masmoudi, S.Chaplain, V. Gras, H. Masson, J. Moragny.

Site internet et archives : www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-de-picardie

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

1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA, de la FDA et de L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A- Les spécialités à base d'olmésartan (Olmotec®, Altéis®, génériques et combinaisons fixes d'olmésartan avec hydrochlorothiazide et amlodipine) ne sont plus remboursées

Nous vous avons annoncé dans le VigipharmAmiens de juin 2015 la recommandation faite par la Commission de Transparence de la HAS d'un déremboursement de l'olmésartan (du fait du risque d'entéropathies sévères ou « pseudo maladies coeliaques » avec le sartan pour lequel aucune preuve d'un bénéfice sur le plan de la morbi-mortalité contrairement aux autres sartans sauf le telmisartan,).

L'arrêté entérinant ce déremboursement a été publié le 3 avril (et entrera en vigueur 3 mois après cette date).

Un communiqué de l'ANSM fait état de cette information et du fait qu'il est recommandé au patient de ne pas arrêter brutalement le traitement mais de consulter son médecin pour réévaluation du traitement. De même, une fiche de bon usage du médicament a été diffusée par l'HAS.

ANSM – HAS, déremboursement des spécialités à base d'olmésartan dans le traitement de l'hypertension artérielle. Communiqué de presse du 3 avril 2016.

B- Aripiprazole (Abilify®). lettre aux professionnels de santé pour rappeler ses indications et les précautions d'emploi destinées à prévenir le risque de suicide

Dans VigipharmAmiens avait été évoqué un point d'information de l'ANSM concernant :

- 1- les indications limitées de ce médicament (qui est hors AMM dans l'autisme)
- 2- l'ajout dans le RCP du risque de suicide et de comportements suicidaires.

Une lettre a été adressée en mars aux psychiatres, pédopsychiatres, pédiatres, médecins généralistes et pharmaciens d'officine.

Les indications sont limitées

Chez l'adolescent :

- au traitement de la schizophrénie chez les adolescents âgés de 15 ans ou plus ;
- au traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusqu'à 12 semaines.

Chez l'adulte :

- au traitement de la schizophrénie ;
- au traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez l'adulte.

Il est par ailleurs rappelé que le risque suicidaire existe dans le cadre des pathologies traitées et qu'il peut se révéler après mise en route du traitement, risque qui peut persister au-delà des quatre premières semaines de traitement.

ANSM, lettre aux professionnels de santé, mars 2016.

C- Réévaluation du rapport bénéfice-risque de l'idélalisib (Zydelig®)

Ce médicament a une AMM dans la leucémie lymphoïde chronique en 2^{ème} intention (en 1^{ère} pour certaines formes avec délétion 17p ou mutation TP53 lorsqu'une chimio-immuno-thérapie n'est pas appropriée). Des données récentes issues d'essais cliniques font état de décès dus à une infection pulmonaire rare (à *Pneumocystis jirovecii*), à des cas d'infection par cytomégalovirus ainsi qu'à des pneumopathies.

Le Comité Européen de Pharmacovigilance (PRAC) dans l'attente de la réévaluation qu'il vient d'initier, recommande aux patients traités par Zydelig® une prophylaxie de l'infection à *Pneumocystis jirovecii*. En cas de neutropénie, il est recommandé l'arrêt du Zydelig®.

D- Risque d'ostéonécrose de mâchoire avec l'aflibercept (Zaltrap®)

Ce traitement indiqué dans le cancer colorectal métastatique en association avec une chimiothérapie FOLFIRI peut être à l'origine d'ostéonécrose de mâchoire même en l'absence d'un traitement associé par bisphosphonates. Eviter si possible chez ces patients les interventions dentaires invasives.

Lettre aux professionnels de santé, ANSM 17/03/2016.

E- Réévaluation par la Haute Autorité de Santé du Service Médical Rendu (SMR) de l'agomélatine (Valdoxan®)

L'agomélatine a été mise sur le marché en 2009 avec à l'époque un SMR important. La réévaluation est justifiée en particulier par le risque d'atteintes hépatiques avec ce médicament et l'objectif de tenir compte des données actuellement disponibles concernant le rapport bénéfice/risque en particulier en « vie réelle ».

Les conclusions de l'HAS aboutissent à un SMR faible synonyme de remboursement à 15 % car son efficacité est « modeste » à court terme « non démontrée » à long terme sur le plan de la prévention des rechutes et qu'il existe un risque de toxicité hépatique « grave ». Valdoxan® doit de ce fait être considéré comme un traitement de deuxième intention ajoute la Commission de Transparence.

Il est rappelé que **les patients sous Valdoxan® doivent nécessairement bénéficier d'un contrôle de la fonction hépatique.**

- **chez tous les patients à l'instauration du traitement.** Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients dont les ALAT et/ou les ASAT sont supérieures à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales ;

- **puis périodiquement** : après environ 3 semaines, 6 semaines, 12 semaines et 24 semaines et par la suite si cela s'avère cliniquement nécessaire.

En cas d'augmentation de la posologie, le contrôle de la fonction hépatique doit être réalisé **à la même fréquence qu'à l'instauration du traitement** et répété dans les 48 h en cas d'élévation des transaminases sériques.

Le traitement doit être arrêté :

- si l'élévation des transaminases **dépasse 3 fois la limite supérieure des valeurs normales.** Le contrôle doit être répété régulièrement jusqu'à un retour aux valeurs normales ;
- en cas de symptômes ou de signes suggérant **une atteinte hépatique.**

F- Risque de pneumopathie et corticoïdes inhalés chez le patient atteint de BPCO

Ce risque a fait l'objet d'une réévaluation par le Comité Européen de Pharmacovigilance (PRAC), celle-ci a été initiée en mai 2015 et ses conclusions viennent d'être rendues publiques. Ce risque est déjà reconnu pour la fluticasone (Flixotide®), à la suite en particulier d'une étude (appelée TORCH) qui avait montré l'absence de bénéfice d'un traitement quotidien combinant 50 µg de salmétérol et 500 µg de propionate de fluticasone, par rapport à une monothérapie ou à un placebo. Selon cette étude, menée sur plus de 6 000 patients traités pendant 3 ans, le taux de pneumopathie était significativement augmenté dans le groupe bithérapie (19,6 %) et dans le groupe sous fluticasone seul (18,3 %), comparé au groupe placebo (12,3 %). Ce risque a aussi été confirmé dans cette réévaluation pour la béclométhasone (Béclojet®, Qvar®...), le budésonide (Pulmicort®, Miflonil®, Novopulmon®), le flunisolide (Nasalide®), réévaluation qui concernait également la flutacanose.

Après analyse des données disponibles, le PRAC a conclu que les patients souffrant de BPCO traités avec un corticoïde inhalé présentaient plus de risque de développer une pneumopathie, sans cependant que cela n'impacte le rapport bénéfices/risques du produit.

Le comité n'a pas obtenu de preuve « concluante » quant à une différence en termes de risque au sein de la classe, le risque de pneumopathie restant un effet indésirable « commun » à tous les corticoïdes inhalés.

Le PRAC recommande de mettre à jour les RCP et les notices des molécules concernées, afin d'y intégrer ces dernières données.

Aucun changement dans l'utilisation des corticoïdes inhalés n'est préconisé. Toutefois, médecins et patients devraient être vigilants aux signes et symptômes de pneumopathie dans la mesure où les signes cliniques peuvent être similaires à une exacerbation de la BPCO.

G- Mise en garde sur l'usage détourné de la codéine et de la prométhazine à partir d'antitussifs (« purple drank »)

Une boisson appelée « **purple drank** » composée de sirops à base de **codéine** et de **prométhazine** mélangés à du soda fait l'objet de signalements d'abus et d'usage détournée en France. Son émergence date de la fin des années 1990 aux Etats-Unis, où il constitue actuellement un problème de santé publique dans la population jeune.

Des cas ont été rapportés en France depuis 2013 et semblent en augmentation : utilisation par des adolescents (le plus jeune a 12 ans) ou des adultes jeunes à des fins récréatives ou de « défonce ». Des signalements ont été rapporté en particulier par des pharmaciens d'officine. Il existe également des cas de dépendance ou d'abus ayant pu conduire à une hospitalisation. Les symptômes décrits comprennent notamment des troubles de la vigilance (sommolence) et du comportement (agitation, syndrome confusionnel ou délirant) ainsi que des crises convulsives généralisées.

Les médicaments concernés qui peuvent faire l'objet d'une délivrance sans prescription médicale peuvent faire l'objet de demandes dissociées dans des pharmacies différentes, rendant difficile l'identification d'un mésusage.

La prométhazine entre dans la composition **de spécialités antitussives** à prescription médicale facultative indiquées en cas de toux gênante non productive à prédominance nocturne, en association avec d'autres substances : Fluisédal® sirop, Tussisédal® sirop, Rhinathiol®, Prométhazine® sirop, est retrouvée seule dans le Phénergan®.

La codéine, outre son utilisation comme antalgique, entre dans la composition de nombreuses **spécialités antitussives** (Padéryl®, Codédrill®, Néocodion®, Euphon® sirop, Polery®, Pulmosérum®, Tussipax®) pouvant aussi être délivrées sans ordonnance médicale par le pharmacien.

La vigilance est demandée non seulement aux pharmaciens d'officine et aux médecins mais aussi aux professionnels accueillant des jeunes dans des structures de prévention.

Pour l'ANSM, l'usage détourné de ces substances peut également être une **porte d'entrée dans l'addiction** pour les jeunes.

H- Mercalm®, Nausicalm® ne sont plus en accès libre en officine

Parmi les antinaupathiques qui font partie des anti-H1 de première génération indiqués dans la prévention et le traitement du mal des transports et comme la diphénylhydramine (Nautamine®), les deux spécialités correspondant au diménhydrinate (Mercalm® et Nausicalm®) sont radiés de la liste des médicaments de médication officinale.

Ceci fait suite à des cas d'abus, de pharmaco-dépendance et d'usage détourné à des fins récréatives par des adolescents ou de jeunes adultes. Ont été rapportés des cas de syndrome de

sevrage, des syndromes atropiniques, des troubles neurologiques (trouble de mémoire, hallucinations, agitation, tremblements) et cardiaques (tachycardie, douleurs thoraciques). Il est recommandé aux professionnels de santé d'être particulièrement vigilants face à toute demande qui paraîtrait suspecte de la part d'adolescents et d'adultes jeunes.

ANSM Point d'information du 23/03/2016.

I- Réévaluation par le PRAC du risque avec les antiviraux d'action directe de réactiver le virus de l'hépatite B chez les patients co-infectés B et C.

Les nouveaux antiviraux d'action directe (AAD) constituent une avancée majeure dans le traitement de l'hépatite C. Des cas d'augmentation de charge virale du virus B après la diminution rapide de la charge virale C chez les patients traités par ces schémas thérapeutiques n'incluant plus l'interféron. En effet, les AAD ont une action puissante contre le virus de l'hépatite C mais sont sans impact sur le virus de l'hépatite B contrairement aux interférons. Par conséquent, le PRAC a initié une évaluation des données existantes sur cette question afin d'envisager une mise à jour des RCP des antiviraux d'action directe avec des mesures pour réduire ce risque.

2- PHOTSENSIBILITÉ ET ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS AT1 DE L'ANGIOTENSINE II (ARA II ou sartans)

La liste des médicaments pouvant être responsables d'accidents de photosensibilité (phototoxicité ou photo-allergie) est relativement longue (1). Il s'agit essentiellement d'antibiotiques et d'AINS ainsi que des médicaments suivants : amiodarone, chlorpromazine, thioridazine, voriconazole. Des cas ont aussi été rapportés avec l'hydrochlorothiazide et certains IEC comme le ramipril et le quinapril. Pour ces derniers, le niveau de preuve est l'existence de cas avec photo-patch positifs et réapparition lors de la réintroduction de ces médicaments. Faut-il y ajouter les sartans ? Ce risque ne figure que dans le RCP du plus ancien d'entre eux, le losartan (indiqué comme étant de « fréquence indéterminée »). Dans la littérature, on ne retrouve pour les autres sartans qu'une publication concernant le valsartan (2). Des auteurs italiens ont évalué les cas sévères notifiés d'accidents de photosensibilité imputables à un sartan en pharmacovigilance au niveau international et colligés jusqu'en décembre 2014 dans la base de données de l'OMS Vigibase à laquelle contribuent plus d'une centaine de pays (3).

203 cas ont été sélectionnés (dont 59 % de sexe féminin) d'âge moyen 56 ± 12 ans. Dans 126 cas, le sartan était le seul médicament suspect. Les cas concernent en pratique l'ensemble des médicaments de la classe en particulier 51 avec le losartan, 47 avec l'irbésartan, 44 avec le valsartan, 35 avec le candésartan, 15 avec le telmisartan et 11 avec l'olmésartan. En fonction du nombre total d'effets indésirables collectés pour chaque sartan, l'irbésartan ressort en premier (0,58 %) suivi du losartan (0,41 %), du candésartan (0,39 %), du valsartan (0,3 %), de l'olmésartan (0,26 %) et du telmisartan (0,21 %). Le pays ayant transmis le plus de cas d'accidents de photosensibilité avec cette classe de médicaments est la France (51) devant les USA (26), le Royaume-Uni (23) et l'Australie (22).

Tous ces chiffres sont bien naturellement difficiles à interpréter du fait de l'importante sous-notification des effets indésirables et de la documentation variable des cas transmis.

Il n'en apparaît pas moins que des accidents de photosensibilité peuvent survenir avec l'ensemble des sartans (lesquels ont une structure chimique commune de base). Il importe de savoir évoquer ce risque dans la prise en charge de ces patients... et de notifier ces cas en pharmacovigilance. Faut-il prévoir chez les patients des mesures systématiques de prévention vis-à-vis des risques de l'exposition au soleil ou à d'autres formes de rayons UV chez les patients recevant cette classe de médicaments antihypertenseurs ?

(1) Dawe RS, Ibboston SH. Drug-induced photosensitivity. *Dermatol Clin* 2014 ; 32 : 363-8.

(2) Frye CB, Pettigrew TJ. Angioedema and photosensitive rash. *Pharmacotherapy* 1998 ; 18 : 866-8.

(3) Viola E et al. Photosensitivity with angiotensin II receptor blockers : a retrospective study using data from Vigibase® *Drug Saf* 2015 ; 38 : 889-94.

3- MAJORATION DU RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE APRÈS INJECTIONS INTRAVITRÉENNES D'ANTI-VEGF APRÈS 65 ANS

C'est la conclusion d'une étude menée dans l'Ontario chez des patients âgés de plus de 65 ans après injections intravitréennes soit de ranibizumab (Lucentis®) soit de bévécizumab (Avastin® ici utilisé hors AMM) dans le traitement de dégénérescences maculaires liées à l'âge (DMLA). Cette étude a porté sur près de 58 000 patients traités entre 2006 et 2013. Ont été comparés chez ces patients les passages par les urgences hospitalières pour événements thrombo-emboliques pendant les 3 ans précédant le traitement de la DMLA et dans l'année qui suivait celui-ci. Le nombre est passé de 48 par mois à 83 par mois (+ 74 %). Ceci correspond en valeur absolue de 10,7 cas/patients-années à 18,6 après le traitement. Ce sur-risque est plus particulièrement net pour les AVC ischémiques (risque multiplié par 2,18). Les résultats étaient superposables entre ranibizumab et bévécizumab. Il n'y avait en parallèle pas d'augmentation des passages aux urgences pour des événements non thrombo-emboliques.

Schlenker MB et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment and the risk of thromboembolism. Am J Ophthalmol 2015 ; 160 : 569-80.

4- ALTERATIONS DU TISSU COLLAGÈNE PAR LES FLUOROQUINOLONES. D'AUTRES RISQUES QUE LES ATTEINTES TENDINEUSES. LA RETINE, LA PAROI AORTIQUE... ?

Les fluoroquinolones constituent l'une des classes d'antibiotiques les plus utilisées, ceci parfois à tort comme à titre d'exemple, une trop large utilisation pour des infections urinaires dites simples et ceci malgré les recommandations répétées à ce sujet et avec le risque de sélection de germes résistants.

Même si une réputation de bonne tolérance accompagne cette classe d'antibiotiques, certains effets indésirables sont bien connus.

Outre les réactions d'hypersensibilité, soit immédiate, soit retardée (dont des réactions cutanées pouvant être sévères), les effets indésirables non « immuno-médiés » sont variés : troubles digestifs, dont exceptionnellement des colites pseudomembraneuses à *Clostridium difficile*, des troubles neurologiques : convulsions, hallucinations, myoclonies, neuropathies, périphériques, atteintes hépatiques, pour certains quinolones allongement du QT et torsades de pointes (même si ce risque est faible comme l'a montré une vaste étude épidémiologique réalisée au niveau des populations suédoise et danoise).

L'un des effets indésirables les plus connus des fluoroquinolones correspond aux atteintes tendineuses. Celles-ci qui peuvent parfois se compliquer de ruptures tendineuses, ne sont pas exceptionnelles (incidence évaluée à 0,5 %). Les mécanismes mis en avant pour expliquer les atteintes tendineuses sont un effet négatif sur la **synthèse du collagène et de l'élastine** par majoration essentiellement (bien démontrée expérimentalement) de la synthèse de métalloprotéinases extracellulaires. Il a aussi été proposé un rôle pour les radicaux libres de l'oxygène au niveau mitochondrial. Ces atteintes tendineuses peuvent survenir après prise de ces médicaments par voie générale mais aussi par voie locale comme illustré par un cas clinique concernant l'administration de collyre d'ofloxacine, deux autres cas similaires étant retrouvés dans la base nationale de pharmacovigilance dont un notifié au CRPV d'Amiens-Picardie (1).

Une autre conséquence néfaste de l'altération du collagène par les fluoroquinolones peut être le **cartilage articulaire**. Des données d'expérimentation animale ont confirmé la possible chondrotoxicité de ces antibiotiques. C'est pour cette raison que ces médicaments sont contre-indiqués chez la femme enceinte, pendant l'allaitement et chez les jeunes enfants. Néanmoins, plusieurs études cliniques rétrospectives et méta-analyses ont apporté des données relativisant ce risque d'atteinte des cartilages articulaires et aucun cas d'arthropathie secondaire à une exposition in utero à une fluoroquinolone n'a été rapporté.

La littérature récente fait état de deux autres cibles potentielles des fluoroquinolones via une altération du collagène. Il s'agit d'une part de la rétine, d'autre part de la paroi aortique.

Le **risque de décollement rétinien** a fait l'objet de plusieurs publications (et de controverses) récentes. Il s'agissait d'abord de cas rapportés à la pharmacovigilance canadienne comme pouvant être liés à l'utilisation de fluoroquinolones. Une étude pharmaco-épidémiologie menée ensuite en Colombie Britannique (2) sur la base de données d'une cohorte prospective (en comparant 4384 cas de décollement de rétine contre 43 840 patients contrôlés comparables estimait que ce risque était multiplié par 4 et qu'en valeur absolue, l'augmentation du risque de voir apparaître sous fluoroquinolone un décollement rétinien était de 4 pour 10 000 patients-années.

Peu après, une publication de Taïwan rapportait que 96 patients sur une cohorte de 178 179 sujets ayant reçu une prescription de quinolones avaient développé un décollement rétinien, qui était survenu dans les 35 jours après la prescription de l'antibiotique (3).

Toute une série d'analyses ont ensuite été publiées concluant à l'absence de ce risque (ou à son caractère extrêmement faible) (4, 5 + autres références, nous les demander si vous le souhaitez). A noter que dans une étude réalisée à l'ANSM sur la base du SNIIRAM (Système National d'Informations InterRégimes de l'Assurance Maladie) portant sur 27 540 patients ayant été pris en charge pour décollement rétinien entre 2010 et 2013 et publiée on-line ce mois-ci), il était retrouvé une association significative entre survenue d'un décollement rétinien dans les 10 jours d'une exposition à une fluoroquinolone avec un risque relatif significatif de 1,46 (+ 46 %) (6).

Au total, s'il existe, ce risque est très faible et difficile à mettre en évidence sur la base d'études épidémiologiques. Il faut savoir évoquer cette éventuelle association, adresser le patient en urgence à un ophtalmologiste en cas de signe pouvant évoquer un décollement de rétine... et ensuite signaler le cas en pharmacovigilance si celui-ci est survenu au cours ou à la suite d'un traitement par fluoroquinolone.

Une autre cible potentielle de l'effet négatif des fluoroquinolones sur la synthèse de collagène pourrait être la **paroi de l'aorte ascendante** comme suggéré par deux études toutes récentes (9, 10). Il s'agit là aussi de résultats issus de l'analyse de bases de données. La première menée au Canada (7), cette fois dans l'Ontario, n'avait retrouvé qu'un risque limité (+ 28 %, à la limite de la significativité) de décollement de rétine. Elle retrouvait par contre non seulement une augmentation du risque de ruptures tendineuses (risque multiplié par 3 par rapport au risque spontané), mais aussi une augmentation du risque de survenue d'anévrisme de l'aorte ascendante (x par 2). Une augmentation similaire de ce risque d'atteinte de l'aorte ascendante a été rapportée dans une autre étude populationnelle à Taïwan (8). Ce risque semblerait exister plus particulièrement chez les patients âgés. A suivre...et notifier si cas évocateur du rôle possible d'un traitement par fluoroquinolone .

- 1- Grandvuillemin A, Contant E, Fedrizzi S., Gras V, Dautriche A. Tendinopathy after ofloxacin ear drops. Eur J Clin Pharmacol. 2015 ; 71 : 1407-8.
- 2- Etminan M et al. Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment. JAMA 2012 ; 307 : 1414-9.
- 3- Kuo SC et al. Association between recent use of fluoroquinolones and rhegmatogenous retinal detachment : a population-based cohort study. Clin Inf Dis 2014 ; 58 : 197-203.
- 4- Alves C et al. A systematic review and meta-analyses of the association between systemic fluoroquinolones and retinal detachment. Acta Ophtalmol 2016 ; doi : 10.1111/aos.12931
- 5- Chui CSL et al. Association between oral fluoroquinolone use and the development of retinal detachment : a systematic review and meta-analysis of observational studies. 2015 ; 70 : 971-8
- 6- Raquideau F et al. Association between oral fluoroquinolone use and retinal detachment. JAMA Ophtalmol. Online March 10.2016 doi:10.1001/jamaophtamol. 2015.6205 (résumé du master de recherches en santé publique correspondant à cette étude dans Rev Epidemiol Santé Pub 2015;63:147).
- 7- Daneman N et al. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events : a longitudinal cohort study. BMJ Open 2015 ; 5 : e010077.
- 8- Lee CC et al. Risk of aortic dissection and aortic aneurysm in patients taking oral fluoroquinolone. JAMA Int Med 2015 ; 175 : 1839-47.

5- QUELS RISQUES AVEC L'E122 COLORANT PRÉSENT DANS DES MÉDICAMENTS COMME DES PRÉSENTATIONS PÉDIATRIQUES DE PARACÉTAMOL ?

Une question nous a été posée récemment à propos d'un éventuel risque cancérogène de ce colorant (que l'on retrouve dans certains médicaments mais également dans des produits alimentaires, friandises et gâteaux). Ceci fait suite à une pétition qui circule sur Internet qui met en avant un tel risque.

En fait, l'E122 (azorubine – carmoisine) figure dans le groupe III du CICR (Centre International de Recherches sur le cancer), groupe de produits non classables vis-à-vis d'un risque carcinogène, c'est-à-dire des substances pour lesquelles les données en faveur de ce risque sont insuffisantes chez l'homme. Les données en effet totalement négatives hormis celles d'une publication semblent mettre en évidence une altération in utero de la morphologie des chromosomes somatiques, résultats qui n'ont ensuite jamais été reproduits.

Parmi les autres risques, a été évoqué celui de favoriser le développement d'hyperactivité avec déficit de l'attention, ceci à la suite d'une publication en 2007 d'une étude dont les résultats n'ont ensuite pas été confirmés. Par mesure de précaution, il avait été recommandé au niveau européen de mentionner ce risque sur les conditionnements. En France, le seul risque mentionné est celui de réaction allergique. La dose maximale considérée acceptable au niveau européen est de 4 mg/kg ce qui correspondrait pour le Doliprane utilisé en pédiatrie à des doses très excessives de paracétamol. Cette dose à ne pas dépasser n'a pas été modifiée lors de la réévaluation récente effectuée par l'EFSA (Agence Européenne de Sécurité Alimentaire) (1, 2).

La question peut enfin se poser de savoir si l'ajout de colorants s'impose pour certains médicaments en particulier à visée pédiatrique. Faut-il comme le faisait remarquer récemment le Pr Giroud de l'Académie de Médecine donner l'impression aux enfants que le médicament est un bonbon (avec le risque d'intoxications qui pourrait être lié à une présentation « attirante »).

1- Amchova P et al. Health safety issues of synthetic food colorants. Reg Toxicol Pharmacol 2015 ; 73 : 914-22.

2- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food Scientific opinion on the re-evaluating of azorubine/carmoisine (E122) as a food additive. EFSA Journal 2009 ; 7 : 1332.

6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ADALIMUMAB (Humira*)

Colite ulcéreuse - Hépatogastro-entérologie

Chez un patient de 51 ans traité pour psoriasis chez qui, à un traitement antérieur par ciclosporine et corticoïdes, a été ajouté cet anti-TNF alpha du fait du caractère réfractaire du psoriasis. Amélioration de celui-ci permettant l'arrêt de la ciclosporine au bout d'un mois. Six mois après l'introduction du traitement par adalimumab, diarrhées, sang dans les selles, douleurs abdominales. Diagnostic posé à la coloscopie et à l'anapath de colites ulcéreuses. Amélioration rapide après arrêt de l'anti TNF et baisse des marqueurs d'inflammation qui s'étaient fortement élevés lors de l'épisode de colite.

Nakamura K et al. Case of psoriasis vulgaris developing ulcerative colitis during adalimumab treatment. Journal of Dermatology. oct 2015;42(10):1029 -1030.

CETUXIMAB (Erbix*)

Hypomagnésémie - Métabolisme

Chez 2 patients sur 27 évalués rétrospectivement, traités par cetuximab pour un cancer colorectal métastatique 400 mg/m² puis 2ème dose de 250 mg/m². Problème fréquent répertorié dans le RCP avec une recommandation pour la mesure avant la mise sous traitement de la magnésémie comme de la calcémie, de la kaliémie.

Streb J et al. Assessment of frequency and severity of hypomagnesemia in patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab, with a review of the literature. Oncology Letters. 12 oct 2015;10(6):3749 -3755.

DOI :10.3892/ol.2015.3800

CISPLATINE (Cysplatil*)

Bradycardie sinusale - Cardiovasculaire

Chez un jeune patient de 15 ans sans antécédent cardiaque, dans le cadre d'un traitement de « sauvetage » pour carcinome nasopharyngé localement avancé avec métastases. Dès la première administration de cisplatine, bradycardie sinusale à 38/min. Retour à la normale de la fréquence dans les 6 heures. Le lendemain, administration plus lente sous scope, bradycardie à nouveau dans les 30 minutes après la fin de la perfusion. Celle-ci s'est reproduite à chaque administration dès 5 jours de cure. Ralentissement cardiaque tout à fait asymptomatique.

Darling HS. Cisplatin induced bradycardia. International Journal of Cardiology. 2015;182:304 -306.

COTRIMOXAZOLE (Bactrim*)

Cristallurie - Néphrologie

Avec des fortes doses de cotrimoxazole chez un patient de 53 ans, oligurie, insuffisance rénale avec mise en évidence de cristaux dans les urines (a priori cristaux de triméthoprime). Réversibilité à l'arrêt du traitement (et prise en charge initiale de l'insuffisance rénale par dialyse).

Gorlitsky BR et al. Shocking urine. Kidney International. avr 2015;87(4):865. DOI :10.1038/ki.2014.337

COTRIMOXAZOLE (Bactrim*)

Pneumopathie interstitielle - Pneumologie

S'étant manifesté chez une femme de 59 ans sous ce traitement par dyspnée, fébricule, toux intermittente puis éruption prurigineuse et conjonctivite. Pneumopathie interstitielle à la radio et au scanner. Biopsie pulmonaire : pneumopathie organisée avec atteinte alvéolaire diffuse. Evolution favorable en 4 semaines (sous corticoïdes).

Mantilla RD et al. Diffuse alveolar damage associated with trimethoprim-sulfamethoxazole. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2014;189 [abstract].

DOCETAXEL (Taxotère*)

Pneumopathie interstitielle - Pneumologie

Chez un homme de 47 ans traité depuis 3 jours pour carcinome épidermoïde à cellules squameuses. Après 3 jours de traitement, toux et dyspnée d'aggravation progressive, hypoxie, hypercapnie, infiltrats à la radio pulmonaire, opacités diffuses en verre dépoli au scanner. L'arrêt du traitement et une corticothérapie ont permis une évolution rapidement favorable. Tableau ici inhabituel par le caractère aigu et très précoce de l'atteinte pulmonaire.

Wang C-J et al. Docetaxel-related interstitial pneumonitis. Therapeutics and Clinical Risk Management. déc 2015;11:1813 -1816. DOI :10.2147/TCRM.S90488

DOMPERIDONE (Motilium*)

Hyperprolactinémie - Endocrinologie

Chez une jeune femme de 19 ans s'étant traduite par une aménorrhée et une galactorrhée (prise de dompéridone pour le traitement de nausées). Traduction de l'effet antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2. Evolution rapidement favorable à l'arrêt du traitement de la galactorrhée avec normalisation des taux de prolactine.

De Haar-Holleman A et al. Unusual causes of hyperprolactinaemia. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. janv 2016;(A9051D).

FENOFIBRATE (Lipanthyl*...)

Pustulose exanthématique aiguë généralisée - Dermatologie

PEAG chez une femme de 58 ans après une seule prise de fénofibrate, au bout de 4 h, fièvre et vomissements puis éruption avec formation de pustules. Puis surinfection bactérienne. Diagnostic affirmé histologiquement.

Power AE et al. Probable fenofibrate-induced acute generalized exanthematous pustulosis. American Journal of Health-System Pharmacy. 1 déc 2015;72(23):2061 -2063. DOI :10.2146/ajhp150171

HALOPERIDOL (Haldol*)

Hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'ADH - Métabolisme

Chez une femme d'une trentaine d'années. Mise en évidence dans le cadre d'un bilan pour douleurs abdominales. Hyponatrémie et hypo-osmolarité plasmatique sans dilution des urines. Après arrêt de l'halopéridol et initialement apport de chlorure de sodium, normalisation du ionogramme sanguin.

Cohen DM et al. Evaluating Hyponatremia. JAMA. 24 mars 2015;313(12):1260 -1261. DOI :10.1001/jama.2014.13967

LANSOPRAZOLE (Lanzor*, Ogast*,...)

Polypes gastriques - Hépatogastro-entérologie

Chez un enfant de 15 ans traité depuis plusieurs années par cet IPP (pour dyspepsie ?). Polypes en évidence à la fibroscopie gastrique au niveau du fundus gastrique. Après remplacement par un anti-H2, évolution favorable.

Brown KB et al. Gastric Polyps—To Worry or Not?: Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. août 2015;61(2):e6. DOI :10.1097/MPG.0b013e3182a02640

LINEZOLIDE (Zyvoxid*)

Syndrome sérotoninergique - Neurologie

En association avec rasagiline (Azilect*) que ce patient de 56 ans prenait, au long cours, pour un parkinsonisme (IMAO B). Hospitalisation pour infection sévère. Mise en route de cet antibiotique (qui a des effets IMAO et qui est de ce fait contre-indiqué en association avec un IMAO sélectif ou non) et installation de confusion, agitation, tremblements, myoclonies... Arrêt des deux médicaments permettant la disparition rapide de la symptomatologie. Réintroduction ensuite de la seule rasagiline sans problème.

Hisham M et al. Linezolid and rasagiline - A culprit for serotonin syndrome. Indian Journal of Pharmacology. févr 2016;48(1):91 -92.

MEMANTINE (Ebixa*)

Agitation, confusion - Neurologie - Psychiatrie

Onze cas chez des patients traités pour démence qui ont présenté dans les premiers jours de traitement ou à l'occasion d'une majoration posologique des phénomènes d'agitation avec pour certains des troubles confusionnels et dans un cas des hallucinations visuelles. Evolution rapidement favorable à l'arrêt ou à la réduction posologique.

Da Re F et al. Retrospective Study on Agitation Provoked by Memantine in Dementia. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. janv 2015;27(1):e10 -e13. DOI :10.1176/appi.neuropsych.13100226

NICORANDIL (Adancor*, Ikorel*)

Ulcérations digestives - Hépato-gastro-entérologie

Série de 4 patients ayant développé sous nicorandil des ulcérations digestives sévères et compliquées au niveau iléal et/ou colique. Complications à type de fistules, péritonite. Nécessité dans les 4 cas d'une prise en charge chirurgicale.

Shapey IM. Nicorandil-associated ulceration of the gastrointestinal tract : side effects requiring surgical intervention. International Journal of Colorectal Disease. août 2015;30(8):1143 -1145. DOI :10.1007/s00384-014-2112-7

PANTOPRAZOLE

Hyponatrémie - Métabolisme

Particulièrement sévère après 5 jours de traitement (40 mg X 2/j) chez un patient de 48 ans (pour oesophagite). Troubles du comportement. Hospitalisation, traitement par restriction hydrique. Sortie sous pantoprazole car diagnostic retenu d'hyponatrémie par polydipsie « primaire ». Plusieurs hospitalisations successives en soins intensifs pour le même type d'hyponatrémie sévère avant que le rôle de l'IPP ne soit évoqué et que celui-ci soit interrompu (et qu'il n'y ait plus d'épisode d'hyponatrémie).

Nachnani J et al. Severe hyponatremia associated with the use of pantoprazole. American Journal of Gastroenterology. oct 2015;110(S264 abstr. 597).

RIVAROXABAN (Xarelto*)

Alopécie - Dermatologie

Cas décrit d'une femme de 26 ans traitée depuis un peu plus de 2 mois (pour une embolie pulmonaire) avec chute massive de cheveux. Echec de différents traitements dont le minoxidil. Ce n'est qu'après l'arrêt de l'anticoagulant qu'une repousse des cheveux est intervenue. Des cas d'alopécie ont été rapportés avec l'héparine et les antivitamines K. des cas sont maintenant rapportés avec les anticoagulants oraux directs (pertes de cheveux chez 4,4 cas pour 100 patients-années selon une étude).

Chrétien B et al. Rivaroxaban-induced hair loss. European Journal of Clinical Pharmacology. nov 2015;71(11):1413 -1414. DOI :10.1007/s00228-015-1927-7

SOFOSBUVIR - DACLASTAVIR (Harvoni*)

Interaction avec l'amiodarone -

Avec bradycardie, syncope et arrêt cardiaque dans 2 cas et ceci dès la 1ère prise de ce traitement de l'hépatite C chez des patients traités auparavant par amiodarone dans le cadre de la prise en charge d'une fibrillation auriculaire. Dans un cas, réapparition d'une bradycardie lors de la reprise de sofosbuvir-daclastavir (au 13e jour) bien que l'amiodarone n'a pas été repris. La reprise de ce même traitement 8 semaines plus tard s'est faite sans problème (amiodarone complètement éliminée de l'organisme).

Renet S et al. Extreme bradycardia after first doses of sofosbuvir and daclatasvir in patients receiving amiodarone : 2 cas including a rechallenge. Gastroenterology. nov 2015;149(6):1378 -1380.

VORICONAZOLE (Vfend*)**Hallucinations visuelles et auditives, Dyschromatopsie -**

Chez une patiente de 16 ans traitée par voriconazole i.v. pour aspergillose pulmonaire invasive. Au 4ème jour du traitement, vision dans sa chambre de personnes étrangères qui lui parlaient, dyschromatopsie avec vision de lumières jaunes-vertes. Ces hallucinations ont persisté tant que le traitement a été poursuivi et ont disparu après son arrêt.

Bayhan GI et al. Voriconazole-associated visual disturbances and hallucinations. Cutaneous and Ocular Toxicology. 2 janv 2016;35(1):80 -82. DOI :10.3109/15569527.2015.1020544



MAI-JUIN 2016

VigipharmAmiens



SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA, de la FDA et de L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A- ISRS et IRSN et grossesse. Un risque de mieux en mieux documenté	2
B- Préviscan® - Permixon®. Bien écrire les noms de spécialité pour éviter des erreurs de délivrance (des effets hémorragiques graves ont été rapportés du fait d'une mauvaise lecture de l'ordonnance)	2
C- Un nouvel effet indésirable oculaire avec la rétigabine (Trobalt®)	2
D- Risque de réactivation du virus de l'hépatite B par le pomalidomide (Immovid®) dans le Myélome	3
E- Nitrofurantoïne : 60 % des prescriptions sont hors AMM pour cet antibiotique pouvant être à l'origine d'effets indésirables pulmonaires et hépatiques graves	3
F- Estimation par la DGS d'une baisse très insuffisante des prescriptions d'olmésartan	4
G- Kétoconazole par voie topique (Kétoderm® gel, crème). Restriction des utilisations chez l'enfant	4
2- PIPETTES ET AUTRES DISPOSITIFS D'ADMINISTRATION DES SOLUTIONS BUVABLES	4
3- DEUX NOUVEAUX RISQUES RÉCEMMENT IDENTIFIÉS DES INHIBITEURS DE POMPES A PROTONS (IPP) PRIS AU LONG COURS : INSUFFISANCE RÉNALE ET DÉMENCE	5
4- SYNDROME DE SEVRAGE AUX BENZODIAZÉPINES ET MÉDICAMENTS APPARENTÉS A PROPOS DES 22 CAS ENREGISTRÉS AU NIVEAU DU CRPV D'AMIENS-PICARDIE	6
5- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	7

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

Les anciens numéros sont disponibles sur notre site web :

<http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-de-picardie>

Pour les références citées dans les reflets de la littérature : <https://www.zotero.org/vigipharmamiens/items>



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



Rédacteur en chef : Pr. M. ANDRÉJAK. Ont participé à ce numéro : K. Masmoudi, S.Chaplain, V. Gras, H. Masson, J. Moragny.

Site internet et archives : www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-de-picardie

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

1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA, de la FDA et de L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A- ISRS et IRSN et grossesse. Un risque de mieux en mieux documenté

Ce point a fait l'objet d'études qui ont suggéré un risque de troubles du neuro-développement chez les enfants exposés in utero. Même s'ils existent des données discordantes dans la littérature, beaucoup d'entre elles concluent à un tel risque en particulier de troubles du spectre de l'autisme.

A la demande de la France, le PRAC (Comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance a réévalué l'ensemble des données actuellement disponibles vis-à-vis de risques (type autisme). Pour rappel, des études épidémiologiques ont rapporté que l'utilisation d'ISRS au cours de la grossesse et plus particulièrement lors du 3^{ème} trimestre pouvait, de plus, majorer le risque de survenue d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez le nouveau-né. Il a également été rapporté le risque chez le nouveau-né exposé in utero de syndrome de sevrage. Des données sont également en faveur d'une certaine majoration du risque de malformations cardiovasculaires avec la paroxétine et la fluoxétine.

Au total, il est conseillé de limiter au maximum l'utilisation de ces antidépresseurs au cours de la grossesse (et de privilégier les traitements non médicamenteux type psychothérapie). Mais aussi d'éviter les arrêts brutaux (risque de syndrome de sevrage) et à informer les patientes de ces points.

Principaux médicaments ISRS (inhibiteurs sélectifs des recaptures de sérotonine paroxétine (Deroxat® et génériques), fluoxétine (Prozac® et génériques), sentraline (Zoloft® et génériques), citalopram (Seropam® et génériques), escitalopram (Seroplex® et génériques).

Médicaments IRSN (inhibiteurs de recapture sérotonine et de noradrénaline) : venlafaxine (Effexor® et génériques), duloxétine (Cymbalta® et génériques), mirtazapine (Norset® et génériques) et minalcipram (Ixel® et génériques).

Point d'information ANSM du 26/05/2016. Risques de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero à certains antidépresseurs.

B- Préviscan® – Permixon®. Bien écrire les noms de spécialité pour éviter des erreurs de délivrance (des effets hémorragiques graves ont été rapportés du fait d'une mauvaise lecture de l'ordonnance)

Plusieurs accidents hémorragiques dont certains d'évolution fatale sont survenus du fait d'une telle confusion résultant d'une lecture erronée d'une prescription manuscrite peu ou mal lisible. Dans une lettre aux professionnels de santé, l'ANSM, a rappelé :

- aux médecins prescripteurs de mentionner distinctement sur l'ordonnance la dénomination commune internationale (DCI) ce qui est obligatoire depuis le 01/01/2015, le dosage, la forme pharmaceutique et le nom de marque en lettres capitales, par exemple :
 - o Fluindione 20 mg comprimé quadrisécable (PREVISCAN)
 - o Serenoa repens 160 mg gélule (PERMIXON)
- aux pharmaciens de vérifier la prescription auprès du médecin en cas de doute

Dans le passé, le même type de mise en garde avait concerné la confusion possible entre Préviscan et Préservision (complément alimentaire proposé dans les troubles rétinien liés à l'âge).

ANSM. Laboratoires Pierre Fabre et Merck. Lettre aux professionnels de santé. Avril 2016.

C- Un nouvel effet indésirable oculaire avec la rétigabine (TROBALT®)

En plus de modifications pigmentaires (responsables de troubles de la vision des couleurs), d'autres anomalies oculaires ont été rapportées avec cet anti-épileptique dont l'action passe par l'activation de canaux potassiques. Il s'agit d'une atteinte maculaire particulière (« maculopathie vitelliforme » détectée par tomographie à cohérence optique qui devra être ajoutée à la surveillance

ophtalmologique périodique à réaliser chez ces patients). Ce point est ajouté au RCP de ce médicament.

Lettre aux professionnels de santé 12/04/2016.

D- Risque de réactivation du virus de l'hépatite B par le pomalidomide (Immovid®) dans le myélome

Le pomalidomide est une spécialité hospitalière indiquée dans les myélomes multiples en rechute et réfractaires dont la prescription est réservée aux spécialistes et aux médecins compétents en oncologie et hématologie clinique. Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ont été rapportés en association avec la dexaméthasone chez les patients ayant des antécédents d'une telle hépatite. Certains de ces cas ont évolué vers une insuffisance hépatique aigue. Il est donc recommandé :

- de déterminer le statut VHB avant l'instauration du traitement par la pomalidomide,
- en cas de sérologie VHB positive avec dépistage du virus de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite,
- d'être prudent en cas d'administration en association avec la dexaméthasone chez les patients préalablement infectés par le virus de l'hépatite B y compris chez les patients présentant une sérologie positive pour les anticorps anti HBc et négative pour l'antigène Ag HBs.

D'autres médicaments sont également concernés par ce risque de réactivation d'une hépatite B et justifient le dépistage du virus et le suivi rigoureux des patients : inhibiteurs de tyrosine kinase BCR-ABL, certains anticorps monoclonaux comme l'ofatumumab (Arzerra®) utilisé dans la LLC et le rituximab (Mabthera®) et récemment (cf Vigipharm Amiens mars-avril 2016), les antiviraux d'action directe utilisés dans le traitement de l'hépatite C.

ANSM. Laboratoires Celgene. Lettre aux professionnels de santé avril 2016.

E- Nitrofurantoïne : 60 % des prescriptions sont hors AMM pour cet antibiotique pouvant être à l'origine d'effets indésirables pulmonaires et hépatiques graves

C'est le résultat d'une étude menée par l'ANSM sur la période de mars 2012 à février 2015 (8000 patients dont 85 % de femmes et 15 % d'hommes, cohorte de l'EGB, échantillon tirée des patients pris en charge par l'Assurance Maladie). Pour rappel, depuis 2012, la nitrofurantoïne (Furadantine®) est réservée au traitement des infections urinaires sous 4 conditions : traitement curatif et non prophylactique, pour des infections documentées, uniquement chez la femme et non chez l'homme, et pour une durée brève (5-7 jours).

Le RCP de la Furadantine® comporte maintenant les points suivants :

- Durée de prescription limitée à 7 jours pour un traitement curatif
- Explication de la contre-indication sur l'utilisation en traitement prophylactique (continu ou intermittent)
- Révision des schémas posologiques :
 - o 300 mg par jour en 3 prises chez la femme adulte
 - o 5 à 7 mg/kg/j en 3 prises chez la petite fille et l'adolescente
- Ajout d'une information sur les signes évocateurs d'atteintes pulmonaires ou hépatiques qui devront être précisés aux patientes et sur les risques liés à la réintroduction de la nitrofurantoïne, dans la mesure où ces atteintes peuvent être d'origine immuno-allergique
- Une surveillance particulière est également recommandée chez les patients âgés, population pour laquelle la prescription devra tenir compte de la fonction rénale

A noter que par ailleurs, du fait de l'émergence de bactéries multirésistantes et notamment d'entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre élargi, la société de Pathologies Infectieuses de Langue Française plaçait la nitrofurantoïne, comme les fluoroquinolones (ciprofloxacine ou ofloxacine), en 3^{ème} intention derrière la fosfomycine-trométamol (Monuril®) et le pivmécillinam (Selexid®) dans le traitement probabiliste des cystites aiguës simples et en 3^{ème} position dans le traitement curatif des cystites aiguës à risque de complication, après l'amoxicilline et le pivmécillinam.

ANSM. Nitrofurantoïne : rappel sur le respect des indications et le bon usage mai 2016.

F- Estimation par la DGS d'une baisse très insuffisante des prescriptions d'olmésartan

Cette baisse est estimée à 10% (encore 89200 boîtes vendues par semaine) ceci malgré le courrier adressé aux prescripteurs par l'ANSM leur demandant d'informer leurs patients des risques liés à ce médicament (risque d'entéropathies graves (« pseudo-maladies coeliaques »)) responsables de diarrhée chronique avec perte de poids parfois déshydratation et insuffisance rénale, hypokaliémie. Il leur était demandé également d'informer les patients du fait que les spécialités à base d'olmésartan ne seraient plus remboursées après le 2 juillet 2016 (arrêté paru au JO du 3 avril 2016) voir Vigipharm Amiens de mars-avril 2016.

Spécialités concernées : Altéis®, Olmetec®, Alkéis duo®, CoOlmetec®, Axéler®, Sevikar®.

G- Kétoconazole par voie topique (Kétoderm® gel, crème). Restrictions des utilisations chez l'enfant

L'utilisation des spécialités antifongiques de kétoconazole par voie topique (gel et crème) dans la population pédiatrique a été réévaluée au niveau de l'Agence européenne du médicament.

En France, Il s'agit des médicaments KETODERM 2% crème, gel en sachet et en récipients unidoses, et de leurs génériques.

Cette réévaluation conclut au fait que les données disponibles sont insuffisantes, en termes d'efficacité et de sécurité, pour permettre l'utilisation de ces spécialités chez les nourrissons et les enfants.

De ce fait, les spécialités de kétoconazole en gel et en crème ne doivent pas être utilisées chez le nourrisson et l'enfant.

Chez l'adolescent de 12 ans et plus, seules les spécialités de kétoconazole 2% en gel peuvent être utilisées :

- dans le traitement de la dermatite séborrhéique pour les présentations en sachet ;
- dans le traitement de Pityriasis versicolor pour les présentations en récipient unidose

Les spécialités de kétoconazole en crème sont strictement réservées aux adultes.

Selon la lettre aux professionnels de santé de l'ANSM, des modifications complémentaires ont été ou seront apportées au résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités à base de kétoconazole, concernant notamment :

- les mises en garde et précautions d'emploi chez les patients recevant un dermocorticoïde en traitement prolongé ;
- les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques ou après commercialisation

ANSM Point d'information du 20 mai 2016. Kétoconazole par voie topique (Kétoderm et génériques) : informations sur les populations cibles de ces spécialités.

Lettres aux professionnels de santé (ANSM, 20 mai 2016)

2-PIPETTES ET AUTRES DISPOSITIFS D'ADMINISTRATION DES SOLUTIONS BUVABLES

Les remontées d'erreurs avérées ou de risque d'erreur en lien avec les médicaments administrés sous forme de solutions buvables en flacons multi doses (pipette, compte-goutte, cuillères-mesures,...) se multiplient. Une information de l'ANSM fait le point sur ce sujet avec :

- Des recommandations aux industriels du médicament sur les règles à respecter pour limiter le risque d'erreur pour les dispositifs d'administration dont graduation la plus précise et la mieux lisible possible, schémas explicatifs sur notice et boîte...
- La diffusion d'une affichette « Ne vous mélangez pas les pipettes »
- Le rappel pour les utilisateurs (en particulier les parents) des règles suivantes :

- o A un médicament donné correspond un dispositif d'administration : les dispositifs ne sont pas universels et sont spécifiques du médicament avec lequel ils sont délivrés,
- o Il est nécessaire de toujours conserver le dispositif d'administration dans la boîte du médicament correspondant pour éviter toute confusion avec un autre dispositif destiné à un autre médicament,
- o Il est indispensable, en cas de doute, de demander conseil à un professionnel de santé,
- o Il est essentiel enfin de toujours lire la notice d'information avant toute utilisation.

3- DEUX NOUVEAUX RISQUES RÉCEMMENT IDENTIFIÉS DES INHIBITEURS DE POMPES A PROTONS (IPP) PRIS AU LONG COURS : INSUFFISANCE RÉNALE ET DÉMENCE ?

Les IPP sont très largement prescrits et souvent au long cours voire au très long cours bien au-delà de leurs indications thérapeutiques reconnues et sont également disponibles en automédication. Un certain nombre de pathologies apparaissent pouvoir voir leur risque de survenue majoré par une telle prise (une des interventions prévues pour la prochaine journée régionale de pharmacovigilance sera consacrée à ce thème).

Parmi les risques identifiés récemment, figurent d'une part un risque accru de voir se développer une **insuffisance rénale chronique**, d'autre part de favoriser la survenue de **démences**.

Ceci pourrait résulter au moins en partie de l'induction par les IPP d'une **dysfonction endothéliale** rapportée à une interaction entre les IPP et des pompes à protons qui existent dans les lysosomes des cellules en particulier au niveau des cellules endothéliales (1). La dysfonction endothéliale qui pourrait en résulter pourrait expliquer un excès de risque cardiovasculaire tout comme le développement d'altérations rénales ou de démences vasculaires ce qui semble confirmé pour ces deux derniers risques par des données publiées récemment (2,3).

En ce qui concerne l'augmentation du **risque d'insuffisance rénale chronique**, une (2) analyse des données rassemblées pour une étude sur les facteurs de risque d'athérosclérose (ARCS) conclut au fait que la prise d'IPP est associée à une augmentation de 35 à 50% du risque d'insuffisance rénale chronique, que les comparaisons soient ajustées ou non pour des critères démographiques, socio-économiques ou cliniques, ou sur la durée totale de la prise d'IPP.

Pour éliminer le rôle de l'indication d'un anti sécrétoire gastrique, la comparaison a été faite entre les personnes prenant des IPP et celles prenant des antihistaminiques H2 confirmant cette aggravation du risque, avec une augmentation de 39% sous IPP.

Les auteurs ont ensuite repris les données d'un autre suivi de cohorte (sur 6 ans) (dite HMO) retrouvant l'apparition de 1921 insuffisances rénales chroniques chez 16900 utilisateurs d'IPP (20/1000 patients-années PA) contre 28226 chez 231851 non utilisateurs d'IPP (18,3/1000 PA), soit un excès de risque de 24%, la majoration du risque étant de 46% chez les patients l'IPP 2 fois/jour contre 15% en cas d'une seule prise quotidienne. Ce risque est peut-être sous-évalué du fait que ces médicaments sont utilisables en automédication aux USA comme en France.

Très récemment (avril 2016) vient d'être publiée une étude encore plus large utilisant la base de données des vétérans américains (3) et portant sur une cohorte de 173321 nouveaux utilisateurs d'IPP suivis pendant 5 ans comparés à 20270 nouveaux utilisateurs d'anti-H2. Le risque de doubler la créatininémie est augmentée de 53% et celui d'arriver au stade de l'insuffisance rénale terminale de 96% (21-218). Dans cette étude, il est également montré que le risque de dégradation de la fonction rénale est d'autant plus grave que la durée de la prise d'IPP est prolongée.

Pour le deuxième risque discuté ici (**démence**), des données concordantes font état d'un risque de dégradation des fonctions cognitives chez les patients du fait d'un traitement très prolongé par IPP. C'est ainsi les cas, d'une étude prospective de cohorte menée à partir des informations disponibles dans la base de données la plus importante des systèmes d'assurance maladie en Allemagne (4). Le suivi a concerné 73679 patients âgés de 75 ans ou plus sans problème de démence en 2004 et suivis jusqu'en 2011. Les 2950 patients recevant un traitement chronique par IPP (âge 83,8 $\pm$ 5,4 ans, 77% de femmes) avaient un risque significativement majoré de voir se développer une démence par rapport aux 70729 patients non traités par IPP (âge moyen 83,0 $\pm$ 5,6 ans, 73% de

femmes). Le risque apparaissait majoré de 44% (de 36 à 52%), risque légèrement supérieur chez les hommes (+52%) que chez les femmes (+42%). L'existence d'une dépression ou d'un antécédent d'AVC pouvait majorer également ce risque. Le risque était le même pour les 3 IPP les plus prescrits (oméprazole, pantoprazole et ésoméprazole) même s'il apparaissait quelque peu légèrement plus important pour l'esoméprazole.

A côté de la dysfonction endothéliale évoquée plus haut, il a été rapporté la capacité des IPP à favoriser l'accumulation dans le système nerveux central de substance β -amyloïde (5) par à la fois majoration de sa production et réduction de sa dégradation, ceci sur des modèles cellulaires et chez les souris. A aussi été évoqué le rôle du déficit en vitamine B12 (reconnu de longue date sous IPP) qu'induit la prise d'IPP au long cours. D'autres études donnent des résultats qui vont dans le même sens. C'est le cas par exemple d'un suivi systématique mené chez des volontaires (jeunes) chez qui ont été effectués des batteries de tests neuropsychologiques après administration ou non d'IPP avec mise en évidence sous ces médicaments de troubles de la mémoire, de l'attention, des fonctions exécutives...(6).

1 – Yperui G et al Proton pump inhibitors accelerate endothelial senescence.

Circulation Res 2016 brief ultrarapid communication doi : 10.1161/8 circresaha.116.308807.

2 – Lazarus B et al Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease JAMA Intern Med 2016 ; 176 : 238-46.

3 – Xie Y et coll Proton pump inhibitors and risk of incident CKD and progression to ESDR Y Am Soc Nephrol 2016 ; 27, doi : 10.1681/ASN.2015121377

4 – Gomm W et al Association of proton pump inhibitors with risk of dementia. A pharmacoepidemiological JAMA Neurol 2016.

5 – Badiola N et coll. The proton pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. PLOS One 2013 ; 8 : e58837.

6 – Akter S et coll Cognitive impact after short term exposure to different proton pump inhibitors : assessment using CANTAB software Alzheimer's Res Ther 2015 7:79.

4- SYNDROME DE SEVRAGE AUX BENZODIAZÉPINES ET MÉDICAMENTS APPARENTÉS A PROPOS DES 22 CAS ENREGISTRÉS AU NIVEAU DU CRPV D'AMIENS-PICARDIE

Il s'agit d'un effet indésirable bien connu mais qui reste non exceptionnel du fait de la large utilisation de cette classe médicamenteuse en France par rapport aux autres pays européens et d'une prise souvent très prolongée.

Ces 22 cas ont été considérés comme graves dans 77% et ont concernés des patients d'âge moyen 72 ans (de 22 à 92 ans) dont deux tiers de femmes. L'alprazolam (Xanax® et génériques) est en cause dans 31.3% suivi du zopiclone (22.7%), de l'oxazépam (18.2%), du lorazépam (18.2%) et du zolpidem (13.6%) avec dans un quart des cas des associations de ces médicaments. Hormis un cas de prise de doses très excessives de zolpidem, les posologies étaient lorsqu'elles étaient connues conformes aux doses de l'AMM. La durée de traitement était non conforme à l'AMM dans la majorité des cas de plusieurs années chez 8 patients, plusieurs mois dans 6, inconnue dans les autres. Dans 19 des 22 cas, l'arrêt de la benzodiazépine ou molécule apparentée avait été brutal. A l'exception de 4 cas, c'est le médecin qui est à l'origine de l'arrêt du traitement (éventuellement du fait de la méconnaissance de la prise). Dans plusieurs cas, l'arrêt était justifié par l'état du patient (troubles respiratoires, somnolence excessives, chute).

Les symptômes de sevrage étaient des manifestations confusionnelles (50%), des convulsions (45%), de l'agitation (23%), de l'insomnie (18%), des hallucinations (18%). Ceux-ci ont justifié dans 12 cas la réalisation d'un scanner cérébral, dans 4 d'un EEG, le diagnostic n'ayant pas été porté immédiatement ainsi que dans quelques cas, la prescription de médicaments inappropriés (neuroleptiques, hydroxyzine). L'évolution a été rapidement favorable dès la réintroduction d'une

benzodiazépine (pratiquée plus ou moins rapidement en fonction du délai avec lequel le diagnostic a été porté).

Il faut, au total, savoir évoquer ce diagnostic en cas de modifications récentes du comportement ou de l'apparition de signes cliniques évocateurs. Enfin il faut tenir compte du caractère nécessairement progressif de l'arrêt (quelques semaines à quelques mois en cas de traitement chronique) et surtout faire en sorte que les indications et les durées du traitement soient aussi conformes que possible à celles recommandées (2). Un point majeur est l'information du patient (adaptée à chaque cas particulier) pour éviter que ce type de traitement ne soit banalisé, en expliquer les intérêts, contraintes et risques. Le CRPV d'Amiens remercie les notificateurs des cas de cette série et de ceux parvenus depuis ainsi que ceux à venir.

1 – Thorel M, Fummi C, Gras V et Masmoudi K, Syndrôme de sevrage aux benzodiazépines ou apparentés au cours d'une hospitalisation, à propos de 22 cas. *Thérapie* 2016 ; 71 :323-8.

2 – Fiche mémo. Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire HAS, juin 2015.

5- REFLET DE LA LITTÉRATURE

ACIDE FUSIDIQUE (Fucidine*)

Interaction -

Responsable de rhabdomyolyse avec insuffisance rénale aiguë dans les 10 jours de l'instauration d'un traitement par acide fusidique pour infection à SARM chez un homme de 67 ans sous pravastatine depuis plusieurs années. Evolution rapidement fatale dans le cadre d'une défaillance multiviscérale.

Joyau C et al. Fatal interaction between fusidic acid and pravastatin. Drug Safety. oct 2015;38(10):993.

AZACITIDINE (Vidaza*)

Pneumopathie organisée cryptogénique - Pneumologie

Chez un homme de 67 ans traité pour syndrome myélodysplasique ici après 2ème cure. Dyspnée, hypoxie, crépitements aux deux bases pulmonaires. Infiltrats interstitiels bilatéraux à la radio de thorax. Plusieurs traitements antibiotiques sans succès. Nécessité d'instaurer une ventilation non invasive. Epanchement pleural exsudatif. En raison de la suspicion de bronchopathie organisée, mise sous corticoïdes permettant une évolution favorable. Evolution des aspects radiologiques confortant le diagnostic de même qu'une biopsie pulmonaire (aspect d'inflammation non spécifique avec macrophages).

Alnimer Y et al. Azacitidine-induced cryptogenic organizing pneumonia: a case report and review of the literature. Journal of Medical Case Reports. janv 2016;10(15):203. DOI :10.1186/s13256-016-0803-0

AZACITIDINE (Vidaza*)

Pneumopathie organisée - Pneumologie

Deux cas chez des hommes de 64 et 67 ans sous traitement pour syndrome myélodysplasique. Avec hyperthermie dans le 1er cas 24 jours après le traitement dans 1 cas, 18 jours dans l'autre. Dans le 1er cas évolution fatale dans le cadre d'une détresse multiviscérale, rapidement favorable dans l'autre sous corticothérapie.

Ozeki K et al. Serious bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with azacitidine in two MDS patients. Annals of Oncology. nov 2015;26(suppl 7):vii110 Abstr. P1 -P2 - 51. DOI :10.1093/annonc/mdv472.21

BORTEZOMIB (Velcade*)

Pancréatite aiguë - Hépatogastro-entérologie

Développée rapidement (2 j) après mise en route ce traitement chez une femme de 58 ans pour son myélome. Douleur épigastrique. Elévation des lipases qui ensuite ont diminué progressivement. Dix jours plus tard, réadministration de bortézomib, réapparition des douleurs abdominales et réévaluation des lipases.

Talamo G et al. Bortezomib-induced acute pancreatitis: Case report and review of the literature. Journal of Oncology Pharmacy Practice. 1 avr 2016;22(2):332 -334. DOI :10.1177/1078155214563813

COTRIMOXAZOLE (Bactrim*)

Pneumopathie organisée - Pneumologie

Chez un patient de 50 ans, au 3ème jour d'un traitement pour ostéoarthrite du gros orteil, dyspnée, désaturation O2. Mise en évidence à la radio de thorax d'infiltrats des deux bases pulmonaires. Diagnostic posé de pneumopathie. Poursuite du traitement prévu pour 10 jours. Quelques jours plus tard, aggravation de l'état clinique, désaturation O2, tachycardie, gêne respiratoire, râles crépitants à l'auscultation. A la radio, progression marquée des infiltrats. Diagnostic confirmé à la biopsie de pneumopathie organisée. Amélioration sous corticoïdes une quinzaine de jours plus tard, reprise du cotrimoxazole et réapparition d'une dyspnée et des infiltrats pulmonaires. Nouvelle biopsie toujours évocatrice d'une pneumopathie organisée avec cette fois-ci infiltration par des éosinophiles. Le rôle du cotrimoxazole est alors reconnu et son arrêt permet une amélioration nette dans les semaines qui suivent.

Jamous F et al. Acute fibrinous organising pneumonia: a manifestation of trimethoprim-sulfamethoxazole pulmonary toxicity. BMJ Case Reports. 29 oct 2014;2014(oct29):bcr2014205017-bcr2014205017.

DOI :10.1136/bcr-2014-205017

DABIGATRAN (Pradaxa*)

Vascularite leucocytoclasique - Immunologie

Chez un patient de 70 ans traité pour fibrillation auriculaire. Atteinte du tronc et des membres avec prurit et sensation de brûlures. Diagnostic posé histologiquement avec mise en évidence d'infiltrats de neutrophiles. Evolution favorable à l'arrêt avec corticothérapie.

Potolidis E et al. Dabigatran associated leukocytoclastic vasculitis. Case Reports in Medicine. 2015;

DOXYCYCLINE

Pancréatite aiguë - Hépto-gastro-entérologie

Nausées et douleurs épigastriques sévères 48 h après mise en route d'un traitement par doxycycline (problème infectieux après chirurgie). Elévation des CRP et hyperlipasémie marquée. Au scanner, oedème pancréatique avec infiltration péripancréatique. Evolution rapidement favorable à l'arrêt.

Inayat F et al. Drug-induced pancreatitis : A rare manifestation of doxycycline administration. North American Journal of Medical Sciences. 2016;8(2):117-120. DOI :10.4103/1947-2714.174348

HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquenil*)

Hépatite aiguë - Hépto-gastro-entérologie

Chez une femme de 28 ans dans le cadre du traitement d'un lupus en association à une corticothérapie depuis un an. Hospitalisation pour nausées, vomissements et diarrhée. Biologiquement, élévation marquée des enzymes hépatiques. Trois semaines après l'arrêt de l'hydroxychloroquine, disparition des symptômes cliniques et normalisation du bilan hépatique.

Abdel Galil SM. Hydroxychloroquine-induced toxic hepatitis in a patient with systemic lupus erythematosus : a case report. Lupus. 1 mai 2015;24(6):638-640. DOI :10.1177/0961203314561667

HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquenil*)

Rétinopathie - Ophtalmologie

Série de 11 cas (1 homme et 10 femmes 41 - 77 ans) dans le cadre de traitements prolongés (doses cumulatives 1022 - 3650 g). Il ressort de cette étude que plus la rétinopathie est détectée précocement (et le traitement interrompu) plus l'atteinte est réversible et réduction du risque de perte centrale de la vision.

Marmor MF et al. Effect of disease stage on progression of hydroxychloroquine retinopathy. JAMA Ophthalmology. 2014;132(9):1105-1112.

KETOPROFENE (Profenid*, Bi Profenid*, Kétum*...)

Dermatose bulleuse à dépôts linéaires d'IgA - Dermatologie

Sept jours après instauration de ce traitement (par voie s.c) apparition de vésicules et de phlyctènes disposés linéairement, siège de prurit et de maculo-papules érythémateuses. A la biopsie, parakératose focale, pustules intra-épidermiques et en immunofluorescence des dépôts linéaires d'IgA au niveau de la membrane basale. Disparition des lésions dans les 72 h de l'arrêt (et sous dermocorticoïdes). Une telle atteinte peut être liée à des médicaments dont des AINS mais a priori aucun cas rapporté encore avec le kétoprofène.

Concha-Garzón MJ et al. Ketoprofen-induced lamina lucida-type linear IgA bullous dermatosis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. févr 2016;30(2):350-352. DOI :10.1111/jdv.12760

LINEZOLIDE (Zyvoxid*)**Coloration des dents** - Stomatologie

Chez une femme d'une vingtaine d'années traitée pour tuberculose multirésistante. Coloration brunâtre des dents apparue onze semaines après l'initiation du traitement. Amélioration après nettoyage intensif dentaire et réapparition dans les mois suivants. Ultérieurement et après changement thérapeutique incluant l'arrêt du linézolide, non réapparition.

Barner A et al. Tooth Discoloration in a Patient With Multidrug-Resistant Tuberculosis. Clinical Infectious Diseases. 1 mars 2016;62(5):664 -665. DOI :10.1093/cid/civ998

MOXIFLOXACINE (Izilox*)**Oedème de la cornée** - Ophtalmologie

Chez une enfant de 10 ans, après 3 jours de traitement par voie locale, photophobie, diminution de l'acuité visuelle, rougeur des yeux, oedème de la cornée à l'examen. Amélioration rapide de la symptomatologie et normalisation de l'acuité visuelle.

Vignesh AP et al. A Case Report of Severe Corneal Toxicity following 0.5% Topical Moxifloxacin Use. Case Reports in Ophthalmology. 13 févr 2015;6(1):63 -65. DOI :10.1159/000376606

MYCOPHENOLATE MOFETIL**Diarrhée chronique** - Hépto-gastro-entérologie

Cas chez une femme de 45 ans recevant ce médicament depuis sa transplantation rénale 16 ans plus tôt. Troubles digestifs variés avec reflux gastro-oesophagien, syndrome de l'intestin irritable et diarrhée d'aggravation progressive avec perte de poids d'une dizaine de kilos. Pas d'effet de différents anti-diarrhéiques. Biopsie montrant au niveau iléal des anomalies non spécifiques de type inflammatoire. Idem au niveau duodénal et jéjunale (avec des aspects de cryptes avec débris nécrotiques). Après remplacement du mycophénolate mofétil par du mycophénolate de sodium, amélioration progressive de troubles digestifs qui ont finalement totalement disparu.

Jehangir A et al. Severe Enteropathy From Mycophenolate Mofetil. ACG Case Reports Journal. 22 janv 2016;3(2):101 -103. DOI :10.14309/crj.2016.13

NITROFURANTOINE (Furadantine*, Furadone*, Microdoine*)**Hépatite auto-immune** - Hépto-gastro-entérologie

Observation chez un patient de 86 ans qui avait déjà présenté 20 ans plus tôt un premier épisode d'hépatite aiguë lors d'un traitement par nitrofurantoïne. Patient présentant des épisodes d'infections urinaires récidivantes. Trois mois après la reprise de ce traitement, nausées, vomissements et mise en évidence d'une atteinte hépatique à prédominance cytolytique. Hypergammaglobulinémie, anticorps anti-nucléaires et anti-muscles lisses et à l'histologie infiltrat lymphocytaire. Evolution favorable à l'arrêt et sous corticoïdes.

Sorin B et al. Hépatite auto-immune induite par la nitrofurantoïne : une complication rare à connaître. La Revue de Médecine Interne. févr 2016;37(2):131 -134. DOI :10.1016/j.revmed.2015.07.003

NITROFURANTOINE (Furadantine*, Furadone*, Microdoine*)**Pneumopathie interstitielle** - Pneumologie

Chez une femme de 37 ans présentant depuis 6 semaines des quintes de toux d'aggravation progressive associées à une sensation d'oppression thoracique et de gêne respiratoire. Cette patiente prenait au long cours ce traitement depuis un peu plus de deux ans pour des infections urinaires récidivantes. A l'examen, râles crépitants aux deux bases pulmonaires. A la radio, infiltrats interstitiels bilatéraux. Aspects en verre dépoli au scanner thoracique. Le rôle de la nitrofurantoïne est alors (seulement) évoqué et le traitement interrompu. Dans les 10 jours, l'amélioration symptomatique est très nette en particulier au niveau de la toux. Amélioration des tests fonctionnels respiratoires puis « nettoyage » des anomalies d'imagerie pulmonaire.

Syed H et al. Nitrofurantoin-induced interstitial pneumonitis: albeit rare, should not be missed. BMJ Case Reports. 24 févr 2016;bcr2015213967. DOI :10.1136/bcr-2015-213967

OMEPRAZOLE (Mopral*,...)**Tumeur carcinoïde bénigne de l'estomac** - Hépto-gastro-entérologie

Patient de 78 ans sous IPP depuis une vingtaine d'années (reflux gastro-oesophagien et antécédents d'ulcères gastriques) chez qui à l'endoscopie est mis en évidence un nodule ulcéré à l'occasion d'un saignement digestif. Hyperplasie de cellules épithéliales gastriques en rapport avec une hypergastrinémie au long cours (confirmé histologiquement dans ce cas). Evolution favorable après résection endoscopique de la tuméfaction et arrêt de l'IPP. A 6 mois, la gastrinémie était passée de 752 pg/ml à 37.

Nandy N et al. Solitary Gastric Carcinoid Tumor Associated with Long-Term Use of Omeprazole: A Case Report and Review of the Literature. Digestive Diseases and Sciences. mars 2016;61(3):708 -712. DOI :10.1007/s10620-015-

PEGVISOMANT (Somavert*)**Hépatite cholestatique** - Hépatogastro-entérologie

Dans le cadre du traitement d'un adénome hypophysaire responsable d'acromégalie avec persistance en post-opératoire de taux élevés d'hormone de croissance. Mise en évidence 2 mois après le début du traitement d'une augmentation des transaminases puis asthénie, douleurs abdominales, anorexie, hyperbilirubinémie et augmentation des phosphatases alcalines. Hépatite cholestatique à la biopsie hépatique avec dépôts ferriques dans les cellules réticulo-endothéliales. Mise en évidence d'un polymorphisme génétique UGT1A1*28. Normalisation du bilan hépatique dans les 4 mois suivant l'arrêt du médicament.

Mallea-Gil M et al. Pegvisomant-Induced Cholestatic Hepatitis in an Acromegalic Patient with UGT1A1*28 Mutation. *Case Reports in Endocrinology*. 2016;2016:1-5. DOI:10.1155/2016/2087102

RIVAROXABAN (Xarelto*)**Cholestase** - Hépatogastro-entérologie

chez un homme de 71 ans traité pour une fibrillation auriculaire depuis 1 mois. Hospitalisé pour ictère et prurit. Mise en évidence de microlithiase vésiculaire. Evolution progressivement favorable à l'arrêt avec cependant persistance d'un certain degré de cholestase.

Aslam AN et al. Severe jaundice due to intrahepatic cholestasis after initiating anticoagulation with rivaroxaban. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 27(2):226-227.

RIVAROXABAN (Xarelto*)**DRESS syndrome** - Dermatologie

Chez un homme de 77 ans traité au long cours par AVK chez qui ce traitement a été remplacé par le rivaroxaban. Six semaines plus tard, malaise, fièvre, arthralgies. Le premier bilan met en évidence une cholestase et une altération de la fonction rénale, s'aggravant sur un bilan réalisé 3 jours plus tard. Le rivaroxaban est arrêté et le patient hospitalisé. A l'examen, aspect de ténosynovite, éruption maculopapuleuse, on retrouve par ailleurs une hématurie microscopique avec protéinurie et cylindrurie. A la NFS, hyperéosinophilie. Biopsie hépatique : zones de nécrose et d'inflammation au niveau de quelques espaces portes. Evolution favorable en quelques jours.

Barrett P et al. Severe Drug-Induced Skin and Liver Injury from Rivaroxaban. *Digestive Diseases and Sciences*. juin 2015;60(6):1856-1858. DOI:10.1007/s10620-014-3504-9

SILDENAFIL (Viagra*)**Erythème polymorphe** - Dermatologie

Chez un patient HIV+, 5 jours après prise de ce médicament pour dysfonction érectile. D'abord prurit et érythème des extrémités puis prurit intense et éruption maculo-papuleuse s'étendant rapidement avec de plus une atteinte de muqueuses. Evolution rapidement favorable.

Pitsios C. Erythema multiforme caused by sildenafil in an HIV (+) subject. *European annals of allergy and clinical immunology*. 2016;48(2):58-60.

TENOFOVIR (Viread*)**Hypokaliémie** - Métabolisme

Avec faiblesse musculaire intense, asthénie, polyurie chez un patient de 50 ans traité depuis 6 mois pour une infection VIH. La kaliémie était à 1,66 mmol/l associée à une hypophosphorémie et une acidose. Traduction extrême d'un syndrome de Fanconi. Avec glycosurie, protéinurie... Récupération d'une force musculaire après recharge en potassium et en phosphore.

Ramteke V et al. Hypokalaemia paralysis secondary to tenofovir induced Fanconi syndrome. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases*. 36(2):198-200.

TERBINAFINE (Lamisil*)**Aplasie médullaire** - Hématologie

Chez une femme de 41 ans traitée depuis 8 semaines pour onychomycose. Survenue de nausées, sensation de malaise, asthénie intense et saignements vaginaux. A l'examen, pétéchies, ecchymoses. Biologiquement pancytopénie. Atteinte des 3 lignées au myélogramme. Après aggravation initiale ayant nécessité des transfusions sanguines et l'administration de concentrés plaquettaires, complication infectieuses sévères, évolution favorable à partir du 4ème mois suivant l'arrêt.

Kantarcioğlu B et al. Aplastic Anemia Associated with Oral Terbinafine: A Case Report and Review of the Literature. *Turkish Journal of Hematology*. déc 2014;31(4):411-416. DOI:10.4274/tjh.2013.0119



VigipharmAmiens

14^{ème} Journée de Pharmacovigilance (titre : Réévaluation des médicaments pris de façon chronique : du renouvellement à la description). Le site d'inscription est ouvert :

<http://journeepharmacovigilance.limequery.com>

SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA, de la FDA et de L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A- Thalidomide Celgène® et risque de réactivation virale et d'HTAP	2
B- Message de l'ANSM concernant les produits éclaircissants de la peau	2
C- Réévaluation en cours au niveau européen du rapport bénéfice-risque des produits de contraste à base de gadolinium utilisés en IRM :	2
D- Se méfier des erreurs médicales pouvant concerner l'utilisation de solution buvable de tramadol chez l'enfant	3
E- La date du déremboursement de l'olmesartan a été repoussée au 2 janvier 2017	3
2- METHYLPHENIDATE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE ACCRU (EN PARTICULIER TROUBLES DU RYTHME)	3
3- ECHOS DE PHARMACOVIGILANCE DU DERNIER CONGRES DE LA SOCIETE FRANÇAISE DE PHARMACOLOGIE ET DE THERAPEUTIQUE (NANCY AVRIL 2016)	4
A- Encore trop de grossesses non désirées par interaction médicamenteuse avec la contraception hormonale	4
B- Troubles neuropsychiatriques induits par la méquitazine (Primalan®)	4
C- Un cas d'hypercorticisme sous corticothérapie inhalée du fait d'un traitement anti-VIH	5
D- Deux cas de syndrome de sevrage aux opiacés induits par la prescription de nalméfène (Selincro®)	5
E- Le racécadotril (Tiorfan®) risque d'angioedème en particulier en cas d'association à un IEC (ne pas associer ces médicaments)	5
F- Le linézolide (Zyvoxid®) peut colorer en noir la langue	5
G- L'hydroxychloroquine (Plaquénil®) peut être à l'origine de perte d'audition	6
H- Quels sont les médicaments les plus souvent associés à la survenue de chutes chez les patients âgés ?	6
I- Gemcitabine (Gemzaar®) et syndrome de fuite capillaire	6
J- Les AINS restent encore utilisés au cours de la grossesse	7
K- Risques de récurrence de thrombose veineuse profonde (TVP) après utilisation de médicaments antipsychotiques après un premier épisode de TVP	7
L- Risque de mydriase unilatérale en cas de manipulation de patchs de scopolamine (Scopoderm®)	7
4- COMMUNICATIONS ISSUES DU CRPV D'AMIENS A CE CONGRES	
5- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	8

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

Les anciens numéros sont disponibles sur notre site web :

<http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-de-picardie>

Pour les références citées dans les reflets de la littérature : <https://www.zotero.org/vigipharmamiens/items>



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



Rédacteur en chef : Pr. M. ANDRÉJAK. Ont participé à ce numéro : K. Masmoudi, S.Chaplain, V. Gras, H. Masson, J. Moragny, C. Gonzalez.

Site internet et archives : www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-de-picardie

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

1- INFOS DE L'ANSM, L'HAS, L'EMA, ET LES AUTRES AGENCES DU MEDICAMENT

A- Thalidomide Celgène® et risque de réactivation virale et d'HTAP

Cette information est diffusée par l'ANSM à destination des oncologues, hématologues et médecins ayant une compétence dans le domaine, internistes, stomatologues, gastroentérologues, hépatologues et pharmaciens hospitaliers.

Elle fait suite à des cas de réactivation de certaines infections virales lors de traitements par thalidomide (ayant des indications dans le myélome) : **varicelles et zonas disséminés, réactivation du virus de l'hépatite B** ayant évolué vers un tableau d'insuffisance hépatique aiguë. Nécessité de vérifier la sérologie hépatite B avant traitement (comme avec le pomalidomide ou Imnovid® voir Vigipharm Amiens de mai-juin 2016) et si celle-ci est positive de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B.

Par ailleurs, des cas **d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)** dont certains d'évolution fatale ont été rapportés (prudence et surveillance étroite chez les patients ayant une maladie cardiopulmonaire).

ANSM. Lettre aux professionnels de santé 20 juin 2016.

B- Message de l'ANSM concernant les produits éclaircissants de la peau

La voie d'administration de ces produits (voie injectable im, iv, sc ou intradermique) peut faire penser qu'il s'agit d'un médicament. Or il est rappelé que tout médicament doit faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), et que la vente de médicaments est réservée aux pharmaciens.

Ces produits disponibles sur internet présentent des risques pour la santé, contiennent des substances telles que du glutathion, des facteurs de croissance épidermique EGF ainsi que d'autres substances :

- la voie injectable est une voie d'administration pouvant présenter des risques, notamment infectieux
- aucun élément ne permet de s'assurer de leur qualité de fabrication
- ils sont composés de substances dont la sécurité d'emploi n'a pas été évaluée et qui peuvent donc être dangereuses pour la santé
- des cas d'effets indésirables (mal définis) ont été rapportés (nausées, gêne abdominale, vertiges, palpitations).

Ayant considéré que ces produits répondaient à la définition du médicament et que le fait d'administrer par voie injectable ces produits dont la sécurité n'a pas été établie représente un risque grave pour la santé, l'ANSM a décidé de **suspendre leur mise sur le marché**.

Elle met par ailleurs en garde contre l'achat de tous les médicaments via internet hormis ceux proposés par les pharmacies autorisées à la vente en ligne des médicaments en France (liste consultable sur le site de l'ordre national des pharmaciens).

Décision ANSM du 01/04/2016.

C- Réévaluation en cours au niveau européen du rapport bénéfice-risque des produits de contraste à base de gadolinium utilisés en IRM :

Il s'agit des produits suivants : certains classés **linéaires** (Omniscan®, Optimark®, Magnévist®, Multihance®, Primovist®) et d'autres **macrocycliques** (Prohance®, Gadovist® et Dotarem®). Des travaux menés chez l'animal comme chez l'homme indiquent que le **gadolinium s'accumule dans différents tissus** comme le foie, les reins, les muscles, la peau et les os ainsi que le **cerveau**. C'est ce point particulier qui est à l'origine d'interrogations même si pour l'instant **aucune conséquence clinique n'a été évoquée ou prouvée**.

L'accumulation serait plus nette avec les produits linéaires d'après les données rassemblées récemment par le PRAC (Comité européen de pharmacovigilance). Il n'y a pas pour l'instant, de conséquence pratique sur l'utilisation de ces produits et sur les informations les concernant.

ANSM. Point d'information sur le PRAC de juin 2016. 17/06/2016.

D- Se méfier des erreurs médicales pouvant concerner l'utilisation de solution buvable de tramadol chez l'enfant

Des erreurs liées à une expression non correcte des posologies de tramadol en solution buvable ont été rapportées dont certaines avec des conséquences graves. La posologie doit être clairement explicitée et expliquée aux parents.

Il s'agit des 2 spécialités **Topalgic®** et **Contramal®** disponibles en solution buvable chez l'enfant de plus de trois ans et chez l'adolescent. Les erreurs d'administration étaient surtout liées à des défauts de compréhension par les parents ou leur entourage de la posologie prescrite.

Il est demandé aux prescripteurs :

- de **rédiger la posologie en nombre de gouttes par prise et en nombre de prises par jour**
- d'expliquer aux parents la nécessité de bien respecter les doses prescrites
- de rappeler aux parents de bien **tenir ce médicament hors de portée des enfants**
- d'expliquer les signes évocateurs de surdosage (vomissements, rétrécissement de pupille, troubles de conscience, convulsions, troubles respiratoires...)

Le pharmacien doit également s'assurer que la posologie est exprimée en nombre de gouttes par prise, et doit rappeler aux parents le fonctionnement du flacon compte-gouttes.

E- La date du déremboursement de l'olmesartan a été repoussée au 2 janvier 2017

Cette date n'est plus le 3 juillet 2016 comme annoncée antérieurement et suite à un premier arrêté daté du 3 avril (cf Vigipharm Amiens mars-avril), mais le 2 janvier 2017 (arrêté du 16 juin publié au JO du 21 juin) ceci afin d'éviter toute interruption brutale par un patient et du fait des recours présentés au Conseil d'Etat par les 2 laboratoires commercialisant les spécialités à base d'olmésartan.

L'olmésartan est commercialisé seul ou en association sous les noms de spécialités suivants Altéis®, Olmetec®, Alteisduo®, Axeler®, Sevikar®. L'olmésartan avait par ailleurs été inscrit au répertoire des groupes génériques le 27 mai 2016 (olmésartan médoxomil 10, 20 et 40 mg, Zydus®).

En pratique, **ne pas attendre cette date pour choisir un autre inhibiteur du système rénine-angiotensine**. Même si le risque d'entéropathie sévère est rare avec ce médicament, celle-ci peut être **particulièrement sévère** comme le confirment plusieurs cas que vous nous avez notifiés. Ainsi, très récemment, nous avons enregistré un nouveau cas avec une diarrhée évoluant depuis une quinzaine de mois pour laquelle le rôle du médicament n'avait pas été évoqué et qui a entraîné une dénutrition sévère avec perte de 17kg en quelque mois.

Communiqué ANSM. HAS. Déremboursement des spécialités à base d'olmésartan dans le traitement de l'hypertension artérielle 22 juin 2016.

HAS fiche de bon usage. Médicaments de l'hypertension artérielle à base d'olmésartan. Pourquoi ne sont-ils plus remboursés ? Quelle conduite à tenir ? Mise à jour juin 2016.

2- METHYLPHENIDATE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE ACCRU (EN PARTICULIER TROUBLES DU RYTHME)

Le méthylphénidate (Ritaline®, Concerta®, Quasym®) est un dérivé amphétaminique indiqué dans la prise en charge du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus (lorsque les mesures correctives s'avèrent insuffisantes), après évaluation approfondie de la sévérité et de la chronicité de symptômes de l'enfant, avec prise en charge éducative appropriée et si nécessaire intervention psychosociale. Les prescriptions de ce médicament qui réduit de façon nette l'impulsivité et l'hyperactivité ont continué à progresser au cours des 10 dernières années.

De longue date, s'est posé la question des effets indésirables cardiovasculaires du méthylphénidate avec des données jusque-là contradictoires.

Une équipe coréenne a analysé les données de l'assurance maladie de ce pays et a répertorié 1224 enfants de moins de 17 ans ayant présenté sous méthylphénidate un évènement cardiovasculaire (trouble du rythme, hypertension, infarctus du myocarde, accident vasculaire

cérébral ou encore insuffisance cardiaque). La comparaison a porté sur l'incidence de ces mêmes effets chez les mêmes patients en dehors des prises de méthylphénidate.

Le **risque d'apparition de trouble du rythme** est augmenté de **61 %** sous méthylphénidate, le risque étant le plus important 1 à 3 jours après le début du traitement. Il existe également une majoration du risque d' **HTA** qui n'est en fait majoré qu'entre le 4^{ème} et le 7^{ème} jour.

Le risque d'infarctus est également augmenté entre le 8^{ème} et le 56^{ème} jour (mais pas significativement sur toute la période d'exposition).

Par contre, pas de modification du risque d'AVC ou d'insuffisance cardiaque.

Une lettre réponse à cette publication a été publiée dans le même journal provenant du service de pharmacologie de Toulouse suite à la notification au CRPV d'un cas **d'extrasystoles ventriculaires** dans les suites de l'introduction d'un tel traitement chez un adulte. Le CRPV a interrogé la base de pharmacovigilance de l'OMS (VigiLyse) et y a recherché les cas d'extrasystoles ventriculaires (ESV) : 27 cas retrouvés dont 22 graves, chez des enfants et adolescents (81%) mais aussi chez des adultes. Par une analyse cas-non cas, les toulousains confirment le rôle du méthylphénidate dans la survenue d'ESV.

Savoir évoquer le rôle du méthylphénidate dans la survenue de troubles du rythme chez l'enfant et l'adolescent ... mais aussi chez l'adulte (chez qui il n'y a pas d'indication reconnue) et savoir peser le rapport bénéfice-risque dans les formes modérées de TDAH chez l'enfant et l'adolescent.

Skin JY et coll cardiovascular safety of methylphenidate among children and young people with attention-deficit/hyperactivity (ADHD) : nationwide self-controlled case series study BMJ 2016 ; 353 : i 2550.

Montastruc F et coll cardiovascular safety of methylphenidate : in young people but also in adults BMJ 216 ; 353 : i 3418.

3- ECHOS DE PHARMACOVIGILANCE DU DERNIER CONGRES DE LA SOCIETE FRANÇAISE DE PHARMACOLOGIE ET DE THERAPEUTIQUE (NANCY AVRIL 2016)

A- Encore trop de grossesses non désirées par interaction médicamenteuse avec la contraception hormonale

A la suite d'un cas de grossesse non désirée découverte tardivement (à 24 semaines) chez une femme sous contraception par l'implant Nexplanon® (à base d'étonogestrel) et qui était traitée par l'association antirétrovirale Atripla® (ténofovir-emtricitabine-éfavirenz), le CRPV de Tours a analysé les cas notifiés en France concernant des interactions médicamenteuses qui avaient abouti à un échec de la contraception. Ont été retrouvés 78 cas de grossesses non désirées imputables à une interaction médicamenteuse.

Les contraceptifs principalement impliqués étaient, dans 40 % des cas, l'association lévonorgestrel et éthinyloestradiol, et dans 20 % l'implant d'étonogestrel. La grossesse a été découverte en médiane à 9,5 semaines d'aménorrhée.

Dans 49 cas, c'est-à-dire dans près de 60 % des cas, l'interaction figurait dans le RCP du médicament et entraînait dans les médicaments à risque qui imposent, s'ils doivent être utilisés chez une femme, l'ajout d'une méthode contraceptive non hormonale pendant leur prescription et dans les 7 jours qui suivent.

Les 3 médicaments les plus souvent en cause étaient la **rifampicine** (13 sur les 78 cas), la **carbamazépine** (12 cas) et l'anti-VIH **éfavirenz** (Sustiva et dans Atripla). Parmi les contraceptions concernées dans ces cas, il convient de mettre particulièrement en avant l'implant d'étonogestrel (Nexplanon), sans oublier du fait que le risque existe également avec cette forme de contraception avec libération à faible dose d'un progestatif.

B- Troubles neuropsychiatriques induits par la méquitazine (Primalan®)

Ce médicament est un dérivé phénothiazinique faisant partie des anti-histaminiques H1 de première génération qui présentent par ailleurs des effets anticholinergiques (atropiniques). A la suite d'un cas de **confusion, hallucinations, agitation après une seule prise** de ce médicament (5mg pour

un poids de 20kg, dose conforme) par un enfant de 4 ans, le CRPV Paris-Cochin a évalué les 222 cas d'effets indésirables notifiés à la pharmacovigilance française pour lesquels ce médicament était considéré comme suspect. Parmi eux, 82 correspondaient à des troubles neuropsychiatriques. Dans 47%, la dose administrée s'avérait excessive, dans 28%, la dose était conforme aux recommandations. Dans les autres cas, elle ne pouvait être précisée. Il ressort de cette étude que dans nombre de cas la dose totale journalière est administrée une fois par jour alors qu'il serait souhaitable de l'administrer en 2 fois. Il paraît enfin souhaitable d'éviter les anti-H1 de première génération de structure phénothiazinique qui ont un effet neuroleptique et atropinique (tels que prométhazine, alimémazine et oxomémazine).

C- Un cas d'hypercorticisme sous corticothérapie inhalée du fait d'un traitement anti-VIH

Ce cas (venant du CRPV de Grenoble) concerne une adolescente traitée depuis 3 ans pour une infection VIH par Retrovir® (zidovudine), Epivir® (lamivudine) et Kalétra® (lopinavir + ritonavir). En raison d'une toux chronique, il lui est prescrit un traitement par inhalation de Sérétide® (fluticasone + salmétérol) 2 bouffées x 2/jour. Deux mois plus tard, des signes d'hypercorticisme apparaissent avec en particulier des œdèmes de la face et des mains avec des taux de cortisol extrêmement bas. Il existait des manifestations psychiatriques, anxiété, délire, humeur triste avec nécessité de prescription de neuroleptiques. La recherche d'une prise orale de corticoïdes est négative. Le rôle des corticoïdes inhalés est secondairement évoqué et ceux-ci sont interrompus avec substitution par hydrocortisone pendant 3 mois. Evolution favorable. Dans ce cas, doit être envisagé le rôle des inhibiteurs de protéase et bien entendu tout particulièrement celui du ritonavir. On sait que **le fluticasone est métabolisé par le CYP 3A4** dont le **ritonavir** est un **puissant inhibiteur**. Le risque d'une telle association ne doit pas être oublié, y compris pour des formes à action locale dont on pense le passage systémique négligeable.

D- Deux cas de syndrome de sevrage aux opiacés induits par la prescription de nalméfène (Selincro®)

Le CRPV de Nancy a présenté deux cas (hommes de 34 et 46 ans) traités par méthadone pour une dépendance aux opiacés et chez qui a été introduit un traitement par nalméfène pour une alcoolodépendance associée. Dans les 15 premières minutes faisant suite à la prise de ce médicament apparition de nausées, diarrhée, vomissements, excitation psychomotrice, myoclonies, sueurs. Dans un cas nécessité de neurosédation et intubation. Evolution favorable sous morphine puis reprise possible de la méthadone.

Rappel de la nécessité de l'absence de prise d'opiacés ou de méthadone pour utiliser ce médicament **agoniste-antagoniste morphinique**). Contre-indication à prendre d'autant plus en considération que la coexistence éthyliste-prise d'opiacés est loin d'être exceptionnelle.

E- Le racécadotril (Tiorfan®) risque d'angioedème en particulier en cas d'association à un IEC (ne pas associer ces médicaments)

A propos d'un cas niçois chez une femme de 64 ans qui a présenté un œdème des lèvres dès la 2^{ème} prise de cet anti-diarrhéique (dont l'effet sur le transit est lié à une inhibition périphérique de la dégradation des enképhalines endogènes mais inhibe également la néprilysine ou endopeptidase neutre, enzyme qui assure la dégradation de la bradykinine et du NO, monoxyde d'azote). La patiente prenait par ailleurs pour son HTA un IEC (autre médicament inhibant la dégradation de la bradykinine et connu pour le risque qui lui est lié d'angioedème).

Si cette interaction figure dans le Thesaurus des interactions de l'ANSM depuis 2015 (association présentée comme contre-indiquée), elle ne figure pas encore dans le RCP des médicaments concernés.

F- Le linézolide (Zyvoxid®) peut colorer en noir la langue

Cet antibiotique indiqué dans les infections pulmonaires cutanées ou des tissus à germes gram+ peut induire des colorations anormales des dents et de la langue. Cet effet indésirable est peu connu. Le CRPV de Nantes rapporte deux cas qui sont les seuls qui aient été notifiés à un centre de pharmacovigilance en France (1 cas chez un enfant atteint de mucoviscidose et l'autre chez un adulte). Les délais de survenue étaient de 14 et 29 jours avec dans les deux cas disparition dans des délais de 7 jours pour l'enfant et de 6 semaines dans l'autre cas. Dans les cas rapportés dans la littérature, une

association peut exister avec un autre effet indésirable répertorié pour le linezolide, la dysgueusie. Le risque de coloration de la langue est peu connu alors que cet effet a été observé chez 1.1% des patients dans les essais thérapeutiques menés avec cet antibiotique.

G- L'hydroxychloroquine (Plaquénil®) peut être à l'origine de perte d'audition

Ce dérivé de la chloroquine qui a des indications thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde et le lupus, peut être à l'origine de différents effets indésirables comme des éruptions lichénoïdes, des cas de pigmentation ardoisée des ongles et des muqueuses, des cas de toxicité rétinienne, de convulsions, de vertiges, acouphènes mais aussi de baisse de perception auditive.

Un cas lillois fait état d'une patiente ayant un lupus systémique. Elle a présenté à l'âge de 33 ans, après quelques années de traitement, une surdité bilatérale associée à un syndrome vestibulaire. Le traitement est arrêté et l'administration de corticoïdes permet la récupération d'une audition normale. Deux hypothèses étaient alors évoquées : rôle de l'hydroxychloroquine ou poussée de lupus. De 1998 à 2003, la patiente est traitée par des corticoïdes et du méthotrexate. Un traitement par hydroxychloroquine est repris en 2013 (16 ans après le traitement précédent) pour poussée du lupus avec douleurs articulaires. Réapparition au bout de 3 mois des mêmes manifestations et cette fois-ci, il n'y a pas eu de récupération du déficit auditif. Dans la base nationale de pharmacovigilance, ont été retrouvés 22 cas de pertes d'audition sous hydroxychloroquine (dont plus de la moitié non réversibles).

H- Quels sont les médicaments les plus souvent associés à la survenue de chutes chez les patients âgés ?

C'est la question à laquelle s'est efforcé de répondre une étude prospective menée sur 13 mois dans les services de gériatrie des hôpitaux universitaires de Strasbourg. Cette question n'est pas simple dans la mesure où les chutes peuvent être favorisées par la coexistence de plusieurs facteurs, mais elle apparaît importante du fait de leur sévérité potentielle source de morbidité et de perte d'autonomie, de leur fréquence et de leurs coûts. L'analyse a porté sur 84 chutes associées à la prise d'au moins un médicament connu pour favoriser les chutes (âge moyen 84 ans, 69 % de femmes). Dans 68 cas, c'était la chute qui était le motif de l'hospitalisation. Les médicaments potentiellement en cause (en particulier du fait d'une introduction récente) étaient par ordre de fréquence, les médicaments antihypertenseurs (les plus souvent en cause étant des bêta-bloquants et des anticalciques (40)), des benzodiazépines (25), des neuroleptiques (15), des antidépresseurs (15) puis des antiépileptiques, des analgésiques opioïdes, des anti-Alzheimer, des insulines, des anti H1...

Cette étude pointe plus particulièrement l'implication dans cette liste de médicaments classés comme inappropriés chez la personne âgée et plus particulièrement parmi les antagonistes calciques de la nifédipine et de la nicardipine à libération immédiate (risque d'hypotension orthostatique, d'ischémie coronarienne et d'AVC). Des benzodiazépines à longue durée d'action (ici dans 10 % de cas).

Cette étude fait également état des complications liées à des chutes (fractures=33, lésions traumatiques cérébrales =7, hémorragies =6, rhabdomyolyses =5, coma =5. Dans 37% des cas, des séquelles ont résulté de la chute.

I- Gemcitabine (Gemzar®) et syndrome de fuite capillaire

Le syndrome de fuite capillaire correspond à des altérations de l'endothélium des capillaires responsables du passage, parfois de survenue brutale, dans l'espace interstitiel de plasma et de protéines se traduisant par une hypotension artérielle, une hypoalbuminémie et une hémococoncentration avec cliniquement œdèmes avec anasarque, prise de poids, hypotension, oligurie et des troubles respiratoires qui peut-être, peut-être d'évolution fatale. Parmi les médicaments qui peuvent être responsables d'un tel syndrome, il faut faire figurer, à côté du taxotère et des anti VEGF, la gemcitabine comme le rappelle une série de 5 cas rapportés par les CRPV d'Ile de France (sur les 10 notifiés à la pharmacovigilance française). Il s'agissait de 2 hommes et 3 femmes (âge moyen 67 ans) avec survenue de la 1^{ère} à la 9^{ème} cure. Sur ces 5 cas, hyponatrémie 2 fois, hypoalbuminémie 3 fois, augmentation de la créatininémie 3 fois. Les patients ont été traités par furosémide, corticoïdes et perfusions d'albumine. L'évolution a été fatale 3 fois. Il faut donc savoir évoquer rapidement ce diagnostic.

J- Les AINS restent encore utilisés au cours de la grossesse

C'est le résultat d'une étude menée à Clermont-Ferrand sur l'utilisation des médicaments de la douleur chez la femme enceinte. Les auteurs ont utilisé la base de données de l'assurance maladie appelée EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires). Ont été analysés les médicaments remboursés à des femmes enceintes ayant donné naissance à un enfant vivant entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2013.

L'étude a concerné 22002 femmes de 29.6+ 5.4 ans 61% d'entre elles avaient pris au moins un médicament antidouleur : 59.5% du paracétamol, 5.6% un AINS, 2.7% une association codéine-paracétamol, 0.6% une association codéine-paracétamol-opium. L'utilisation du paracétamol avait nettement augmenté par rapport à la période précédant la grossesse, celle des AINS avait diminué de 15.5 % à 5.6 % : 4.3% lors du 1^{er} trimestre, 1.2% au 2^{ème} et 0.5% au 3^{ème}, période où ce type de médicament est formellement contre-indiqué (risque en particulier d'insuffisances rénales pouvant être irréversibles, de fermetures prématurées du canal artériel...). Ces chiffres sont peut-être sous-estimés du fait de l'utilisation possible d'AINS en auto-médication.

K- Risques de récurrence de thrombose veineuse profonde (TVP) après utilisation de médicaments antipsychotiques après un premier épisode de TVP

Ils sont confirmés dans une étude brestoise qui a suivi pendant en moyenne 27 mois après la fin de leur traitement anticoagulant, 736 patients (âge moyen 66 ans) ayant fait un épisode symptomatique de maladie thrombo-embolique veineuse. Parmi eux, les patients traités par antipsychotiques avaient 70% de risque de plus que les patients ne recevant pas un tel traitement de refaire un épisode symptomatique de thrombose veineuse profonde.

L- Risque de mydriase unilatérale en cas de manipulation de patchs de scopolamine (Scopoderm®)

A propos de 2 notifications concernant des infirmiers d'un EPHAD de Lorraine. Il s'agit de 2 infirmiers âgés de 33 et 24 ans, droitiers, qui ont développé une mydriase unilatérale droite suite à la manipulation de ces patchs. Chez le premier, un bilan incluant un scanner cérébral a été réalisé. Chez le second qui avait comme le premier manipulé des patchs de Scopoderm®, le rapprochement avec cette manipulation a alors été faite. Les mydriases ont disparu rapidement (48 à 72h). Les patients comme les personnels de santé doivent se laver soigneusement les mains après avoir manipulé des dispositifs transdermiques de scopolamine.

4- COMMUNICATIONS ISSUES DU CRPV D'AMIENS A CE CONGRES

Deux d'entre elles ont concerné la survenue d'une hypomagnésémie sévère chez des patients traités au long cours par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Il s'agit tout d'abord de l'analyse des cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance : 58 cas jusqu'en novembre 2015 dont 48 où l'IPP était considéré comme « médicament suspect » : 24 hommes et 24 femmes avec les effets suivants du fait de l'hypomagnésémie : convulsions (9 fois), paresthésies (9), accès de tétanie (5). Une hypocalcémie était associée 45 fois et une hypokaliémie 23 fois. Lorsque la durée du traitement était connue, elle était très longue, 5 fois plus de 10 ans, 13 fois entre 2 et 9 ans... Le nombre des notifications augmentait avec le temps surtout depuis que ce risque est connu. L'autre communication sur le même sujet concernait une recherche systématique réalisée au CHU, celle-ci faisait suite à la notification d'un cas d'un patient traité depuis plus de 6 ans par des IPP, avec des épisodes de crises de convulsions se répétant au cours des années avec des bilans négatifs jusqu'à ce qu'un dosage de magnésémie soit demandé et qu'une supplémentation (inefficace) en magnésium soit instituée, la magnésémie restant très basse, ceci jusqu'à ce que le rôle de l'IPP soit évoqué... En analysant les cas d'hypomagnésémie enregistrés au laboratoire du CHU, sur 59 cas de magnésémies inférieures à 0.5 mmol/l (N0.8-1), 12 correspondaient à des patients traités de façon très prolongée par des IPP, sans que le plus souvent le rôle de l'IPP ne soit évoqué.

Une présentation a concerné l'évaluation des hyponatrémies où le rôle d'un médicament a été recherché de façon prospective pendant 3 mois à partir des natrémies inférieures ou égales à 125 mmol/l mesurées par le laboratoire de biochimie du CHU sur des patients des urgences ou des services de gériatrie. 23% des cas se sont révélés avoir pour seule cause retenue un effet indésirable médicamenteux dans plus de la moitié des cas un médicament classé médicament du système

cardiovasculaire. La classe thérapeutique la plus souvent en cause était les diurétiques (19 %) suivie de celle des IPP, puis celle des inhibiteurs du système rénine-angiotensine et enfin les psychotropes.

Un autre travail a évalué à partir de 97 dosages de metformine réalisés au niveau du laboratoire, des dosages demandés soit pour adapter la posologie soit du fait d'une insuffisance rénale, soit enfin en cas de suspicion de surdosage, la corrélation entre ces concentrations de metformine et les taux de lactates sanguins. La corrélation entre ces paramètres a été trouvée exponentielle. D'autres analyses sont nécessaires pour préciser le rôle de co-variables dont la fonction rénale, les pathologies associées, l'âge...

Le CRPV a évalué les cas de troubles extrapyramidaux de la base nationale de pharmacovigilance pour lesquels le rôle de la dompéridone (Motilium®, Pêridys®) a été retenu. Cet antagoniste dopaminergique est en pratique largement utilisé chez le patient parkinsonien qui a besoin d'un anti-émétique du fait de son non-passage à travers la barrière hémato-encéphalique. Entre 1985 et 2015, 174 cas ont pu être retrouvés dont 126 exploitables car suffisamment documentés dont 41 syndromes parkinsoniens, 37 dystonies, 36 dyskinésies aiguës, 22 tremblements, 7 aggravations de maladie de Parkinson et 3 dyskinésies tardives. Ces manifestations survenaient le plus souvent très rapidement après la mise en route du traitement (quelques heures chez 26 patients). L'évolution lorsqu'elle était connue était toujours favorable à l'arrêt. La perméabilité de la barrière hémato-encéphalique est variable d'un patient à un autre et même si le risque apparaît plus limitée avec la dompéridone qu'avec les autres antagonistes dopaminergiques (« neuroleptiques cachés ») elle n'est pas nulle chez certains patients avec la dompéridone et peut être suffisante pour induire des troubles extrapyramidaux.

Enfin, des cas cliniques ont fait l'objet de présentations :

- Un cas d'encéphalopathie pouvant résulter d'une interaction entre voriconazole (puissant inhibiteur enzymatique) et vincristine (dans le cadre du traitement d'une aspergillose pulmonaire chez une adolescente traitée pour une leucémie)
- Un cas de diarrhée profuse chronique sous candésartan avec mise en évidence d'une atrophie villositaire avec évolution favorable à l'arrêt. Des cas très exceptionnels avec différents ARA II à opposer à une fréquence certes rare mais non exceptionnelle avec l'olmésartan
- Un cas de dystonie faciale aiguë sous céfixime avec une chronologie rythmée par les prises chez une femme de 66 ans, d'évolution favorable à l'arrêt et sans récurrence ultérieure. Deux cas ont déjà été rapportés mais seulement chez l'enfant.

5- REFLET DE LA LITTÉRATURE

AMIODARONE (Cordarone*,...)

Iododermie - Dermatologie

Chez un patient traité au long cours et ayant une insuffisance cardiaque congestive et une insuffisance rénale. Sous la forme de papules érythémateuses rouges violacées surtout au niveau des avant-bras. Taux d'iodémie très élevés. A l'histologie, aspects de spongiose vésiculée avec formation de bulles sous-épidermiques et infiltrat lymphocytaire, histiocytaire et neutrophile associées à une hyperplasie pseudoépithéliomateuse. Régression en quelques semaines après l'arrêt de l'amiodarone. De telles lésions décrites sous le nom d'iododermies peuvent être observées après différents traitements à base d'iode (produits de contraste, iodure de K, povidone iodée, iodoforme...).

Khetarpal S et al. Erythematous papules on the forearms. JAMA Dermatology. août 2015;151(8):891 -892.

ANASTROZOLE (Arimidex*)

Syndrome du canal carpien - Rhumatologie

Mis en évidence dans l'analyse rétrospective d'une série de 3864 femmes ménopausées à risque de cancer du sein qui ont reçu soit de l'anastrozole soit un placebo (0,9 % ont développé un syndrome du canal carpien sous traitement vs 0,3 % sous placebo). 8 des 10 formes les plus sévères étaient observées chez les patientes traitées. *Spagnolo F et al. Anastrozole-Induced Carpal Tunnel Syndrome: Results From the International Breast Cancer Intervention Study II Prevention Trial. Journal of Clinical Oncology. 10 janv 2016;34(2):139 -143.*

DOI :10.1200/JCO.2015.63.4972

CIPROFLOXACINE (Ciflox*,...)

Cristallurie, Insuffisance rénale aiguë - Néphrologie

Chez une femme de 72 ans traitée pour une bactériémie sur colite d'abord per os puis en i.v pendant 48 h. Oligurie et augmentation de la créatininémie. Mise en évidence dans les urines de cristaux en forme d'étoile biréfringents en lumière polarisée. Evolution favorable à l'arrêt avec disparition de la cristallurie.

DOXYCYCLINE (Vibramycine*, Tolexine*...)

Pancréatite aiguë - Hépto-gastro-entérologie

Chez un homme de 51 ans après 3 jours de traitement pour une maladie de Lyme. Hospitalisé avec hyperthermie, polypnée, hypotension artérielle. Tableau se révélant lié à une pancréatite aiguë. Nécessité d'une prise en charge en réanimation avec hémodialyse. Evolution favorable dans les 5 jours.

Moy BT et al. Probable doxycycline-induced acute pancreatitis. *American Journal of Health-System Pharmacy*. mars 2016;73(5):286-291.

LEVETIRACETAM (Keppra*)

Insuffisance rénale - Néphrologie

Bilan des notifications enregistrées et transmises à la base de pharmacovigilance de l'OMS de 90 cas d'insuffisance rénale aiguë et 45 de néphropathie interstitielle chez des adultes dont une quinzaine chez des enfants-adolescents. Dans ces cas, il était fréquent que d'autres médicaments dont la néphrotoxicité est connue fussent également possiblement en cause. Néanmoins, dans 9 cas le lévétiracétam était le seul médicament suspect. Mécanisme ?

Choonara I et al. Levetiracetam and impaired renal function. *WHO Pharmaceuticals Newsletter*. 2016;18(2).

MOXIFLOXACINE (Izilox*)

Syndrome confusionnel - Neurologie - Psychiatrie

Patient de 78 ans sans antécédent neuropsychiatrique traité dans le cadre d'une poussée de BPCO avec toux et fièvre. Après trois jours de traitement, disparition de la fièvre mais parallèlement installation d'un syndrome confusionnel avec désorientation temporo spatiale, troubles de mémoire. Aggravation progressive avec installation de troubles cognitifs. Evolution favorable après l'arrêt de la moxifloxacine.

Del Pozo E et al. Acute Confusional Syndrome Induced by Moxifloxacin in an Elderly Man. *Journal of the American Geriatrics Society*. déc 2015;63(12):2647-2648. DOI :10.1111/jgs.13856

OMALIZUMAB (Xolair*)

Angioedème, urticaire - Dermatologie

Quatre observations (2 hommes et 2 femmes, 33 - 68 ans) avec cet anticorps monoclonal anti-IgE indiqué dans l'asthme. Dans la première, angioedème des lèvres et urticaire du cou, 4 h après la 5ème injection, réapparition après la 6ème. Dans la 2ème, angioedème de la langue 30 minutes après la 2ème injection idem dans le 3ème cas avec réapparition lors de l'administration suivante. Dans le 4ème cas, 12 h après la 1ère injection, lésions d'urticaire aiguë sévère. Ces 4 cas correspondent à des patients présentant des antécédents d'urticaire chronique.

Ertas R et al. Adverse reaction to omalizumab in patients with chronic urticaria : flare up or ineffectiveness ? *Iranian journal of allergy Asthma and immunology*. févr 2016;15(1):82-86.

PRISTINAMYCINE (Pyostacine*...)

Exanthème maculopapuleux - Dermatologie

Chez un homme de 49 ans traité pour érysipèle au niveau d'un membre inférieur. Au bout de 7 jours de traitement, exanthème maculopapuleux sur le tronc et les autres membres. Biopsie : aspect à type d'eczéma avec rares kératinocytes nécrotiques et infiltration périvasculaire par des éosinophiles. Evolution favorable spontanée dans les 10 jours suivant l'arrêt du traitement.

Delcroix F et al. A predominantly left-sided skin reaction to pristnamycin in a patient with right hemiplegia. *JAAD Case Reports*. janv 2016;2(1):84-86. DOI :10.1016/j.jdcrr.2015.11.011

QUETIAPINE (Xéroquel*)

Pneumopathie interstitielle - Pneumologie

Chez un homme de 82 ans recevant ce traitement depuis une semaine pour comportement agressif dans les suites d'un AVC. Amélioration rapide des troubles comportementaux mais apparition de fièvre et de toux. Opacités linéaires et nodulaires bilatérales à la radio de thorax diffusant rapidement avec aspect en verre dépoli au scanner et distribution majoritaire des opacités au niveau péribronchique et sous pleural. Arrêt du traitement et mise sous corticoïdes. Amélioration clinique et radiologique nette dans les 2 semaines. Radiographie de thorax strictement normale 2 ans plus tard.

Kim SJ et al. A case of drug-induced interstitial pneumonia potentially related to quetiapine (xeroquel) therapy for behavioral and psychological symptoms. *Respiratory Care*. oct 2014;59(10):e145-8.

RIVAROXABAN (Xarelto*)

Lupus cutané - Dermatologie

De type subaigu chez une patiente traitée depuis 4 mois pour une fibrillation auriculaire. Eruption papulosquameuse sur les zones de la peau photo-exposées. Anticorps antinucléaires, anti-Ro et anti-La. Diagnostic confirmé histologiquement. Seulement 3 cas dans la base de pharmacovigilance OMS.

McCarthy S et al. A case of rivaroxaban-induced subacute lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. mai 2016;74 (Suppl 1)(5):AB38 abstr. 3366. DOI :10.1016/j.jaad.2016.02.157

RIVAROXABAN (Xarelto*)**DRESS syndrome** - Dermatologie

Patient de 65 ans traité pour prévention de thrombose veineuse après chirurgie orthopédique. Au 15ème jour du traitement, frissons, fièvre et installation d'un érythème généralisé avec prurit. Au 18ème jour, mise en évidence d'un infiltrat pulmonaire. Poursuite du traitement jusqu'au 20ème jour, alors hospitalisé en soins intensifs car bradycardie et hypotension. Bilan initial : anémie hyperleucocytose et hyperéosinophilie, insuffisance rénale aiguë, atteinte hépatique avec cholestase, hypoxémie. Adénopathies médiastinales et paravertébrales. Evolution favorable à l'arrêt et sous corticothérapie.

Radu C. Rivaroxaban-Induced Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms. Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology. 1 avr 2016;26(2):124-126. DOI :10.18176/jiaci.0027

TOPIRAMATE (Epitomax*)**Glaucome, Uvéite** - Ophtalmologie

Glaucome à angle fermé et uvéite antérieure rapportés chez une femme de 36 ans sous topiramate depuis 2 semaines (pour migraine) révélés par vision floue et photophobie d'aggravation rapide. A l'examen, mydriase, réduction de l'acuité visuelle, oedème des paupières. Diagnostic de glaucome à angle fermé. Puis, oedème cornéen correspondant à une uvéite antérieure. Traitement local et systémique par corticoïdes. Amélioration mais développement d'une cataracte avec atrophie et synéchie de l'iris.

Katsimpris J. et al. Bilateral Severe Anterior Uveitis and Acute Angle-Closure Glaucoma Following Topiramate Use for Migraine Crisis. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde. 25 avr 2014;231(4):439-441. DOI :10.1055/s-0034-1368282

VALPROATE DE SODIUM (Dépakine*...)**Tubulopathie rénale** - Néphrologie

Trois cas chez des jeunes patients (5-12 ans). Mise en évidence au bout de quelques années de traitement dans un contexte d'ostéopénie avec dans un cas des fractures pathologiques, d'hypophosphorémie et d'acidose métabolique. Evolution favorable à l'arrêt.

Knights M et al. Sodium valproate-induced Fanconi type proximal renal tubular acidosis. BMJ Case Reports. 28 janv 2016;bcr2015213418. DOI :10.1136/bcr-2015-213418



VigipharmAmiens

14^{ème} Journée de Pharmacovigilance : Réévaluation des médicaments pris de façon chronique : du renouvellement à la déprescription : les inscriptions sont ouvertes :

<http://journeepharmacovigilance.limequery.com>

SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA, de la FDA et de L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A- Rappels des règles de bon usage de la colchicine pour réduire le risque de toxicité par surdosage	2
B- Méningitec® : des données rassurantes amenant à conclure à une absence de risque	2
C- Risques d'abus, mésusage et dépendance avec la prégabaline (Lyrica®, génériques)	3
D- Restriction des indications du tiapride (Tiapridal® et ses génériques)	4
E- Riociguat (Adempas®) une nouvelle contre-indication pour ce traitement de l'HTAP	4
F- Changement de couleur pour les gélules de Duloxétine Mylan® 60 mg afin de minimiser le risque de confusion avec les gélules de Doliprane® 500 mg (paracétamol)	4
G- Posaconazole (Noxafil®), mise en garde sur les risques de substitution entre comprimés et suspension buvable	5
H- Hémoleyen® (facteur XI de coagulation) recommandations de bon usage pour réduire le risque d'accident thrombo-embolique	5
I- Gels de kétoprofène (Kétum® et génériques). Nouvelles sensibilisation sur le risque de Photosensibilité	5
J- Mise à disposition d'un spray nasal de naloxone (Nalscue®) dans le traitement des surdosages en opioïdes	6
K- La rétigabine (Trobalt®) n'est plus commercialisée	6
2- APNEES DU SOMMEIL ET MEDICAMENTS	6
3- GROSSESSE ET MEDICAMENTS ANTI-EPILEPTIQUES : A PROPOS DU VALPROATE DE SODIUM	7
4- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	10

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

Les anciens numéros sont disponibles sur notre site web :

<http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-de-picardie>

Pour les références citées dans les reflets de la littérature : <https://www.zotero.org/vigipharmamiens/items>

1- INFOS DE L'ANSM, L'HAS, L'EMA, ET LES AUTRES AGENCES DU MEDICAMENT

A- Rappel des règles de bon usage de la colchicine pour réduire le risque de toxicité par surdosage

A la suite de la notification de nouveaux cas d'effets indésirables graves par surdosage en colchicine (dont plusieurs d'évolution fatale), il est rappelé les recommandations à suivre pour réduire ce risque.

- Tenir compte du **schéma posologique** tel qu'il a été réévalué (de préférence dans les 12 premières heures qui suivent la survenue de l'accès de goutte aiguë et jusqu'à 36 h).
 - o 1^{er}, 2^e et 3^e jour, 1 mg ou 2 mg (1 mg au maximum par prise, dose à ne jamais dépasser : 3 mg/j pour le premier et 2 mg les deux jours suivants)
 - o 4^e jour et suivant 1 mg (= dose à ne jamais dépasser)
 - o Diminution de posologie si facteurs de risque d'insuffisance rénale ou hépatique, en particulier chez le patient âgé, l'insuffisant rénal chronique, dans le cadre de certaines associations médicamenteuses, de risque de déshydratation et en cas d'insuffisance hépatique
- **Respecter strictement les indications** telles que définies dans le RCP (pour lesquelles le rapport bénéfice-risque a été confirmé) : accès aigu de goutte, prophylaxie des crises de goutte, autres accès de précipitation intra-articulaire microcristalline (chondrocalcinose, maladie de Behcet, maladie périodique).
- **Respecter les contre-indications** dont l'insuffisance rénale sévère (clairance de créatinine < 30 ml/min) et l'insuffisance hépatique sévère
- Tenir compte des risques d'interactions : **association contre-indiquée avec les macrolides** (sauf la spiramycine) et la pristnamycine, **déconseillée avec d'autres médicaments comme la ciclosporine**.
- **INFORMER systématiquement les patients des signes précoces de surdosage : douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements** et insister sur le fait que la survenue de telles manifestations doit amener le patient à consulter.
- Il est demandé aux pharmaciens de s'assurer de l'absence de contre-indication et d'interaction lors de la délivrance des spécialités de colchicine (colchicine Opocalcium® et Colchimax®).

ANSM Lettre aux professionnels de santé. Colchicine Opocalcium® et Colchimax® : rappels des règles de bon usage pour limiter les risques de surdosages graves. Juillet 2016.

B- Méningitec® : des données rassurantes amenant à conclure à une absence de risque

En septembre 2014, tous les lots du vaccin MENINGITEC®, vaccin destiné à prévenir les infections invasives par méningocoque C, ont été rappelés suite à l'identification de particules métalliques oxydées (« rouille ») sur un nombre limité de seringues. Ce rappel de lots a beaucoup inquiété. Par ailleurs, une procédure judiciaire a été initiée.

Le Méningitec® a été retiré du marché en France comme dans les autres pays européens (il existe d'autres vaccins monovalents dirigés contre le méningocoque C Menjugatekit® et Neisvac® ainsi que des vaccins tétravalents A, C, W 125 et Y, Nimerix® et Menvéo®). Le Méningitec® n'a été réintroduit dans aucun pays européen.

Les premières investigations, dont les résultats ont été rendus publics fin 2015, avaient conduit l'ANSM à écarter tout risque sanitaire lié à ce défaut de qualité pour les personnes vaccinées.

Malgré ces conclusions rassurantes, des analyses supplémentaires portant sur des seringues provenant de 3 lots de Méningitec®, ainsi que sur d'autres vaccins ou solutions injectables ont été effectuées par l'ANSM. Ces analyses, rendues publiques le 18 juillet 2016, confirment la présence effective de métaux dans les seringues de Méningitec® mais uniquement à l'état de traces. Celles-ci

étaient également retrouvées dans tous les autres médicaments injectables analysés (dont le sérum physiologique).

De plus, l'ANSM n'avait pas identifié de signal de pharmacovigilance (stabilité du nombre des notifications et profil de risque inchangé)

Pour interpréter les résultats issus de ces analyses, ainsi que ceux de deux autres études effectuées sur des échantillons de Méningitec® aux résultats contradictoires, un « comité scientifique spécialisé temporaire » avait été constitué. Ce comité a conclu que les traces métalliques retrouvées sont à des concentrations inférieures aux seuils de risque en termes de sécurité, constituent un « reflet de la réalité environnementale » et ne représentent donc pas de risque pour la santé.

Ces données apparaissent dans un point d'information de l'ANSM qui diffuse par ailleurs une fiche questions-réponses visant à répondre aux interrogations qui peuvent être celles des parents dont les enfants ont reçu ce vaccin.

C- Risques d'abus, mésusage et dépendance avec la prégabaline (Lyrica®, génériques)

La prégabaline (sur le marché depuis 2006) est indiquée dans l'épilepsie (en association, dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire), dans les troubles anxieux généralisés et dans les douleurs neuropathiques.

Ce point d'information fait suite à des signaux d'addictovigilance avec des notifications d'abus et de dépendance en France où une forte progression de l'utilisation de ce médicament a été constatée comme dans d'autres pays européens. Ainsi que d'un suivi de cohorte (à partir de l'EGB échantillon généraliste des bénéficiaires tiré du système d'assurance maladie en France, SNIIRAM) qui a confirmé une consommation excessive (13 % d'abus significativement plus qu'avec 2 médicaments comparateurs, la gabapentine et la duloxétine).

Deux formes de mésusage ont été identifiées :

- Détournement des prescriptions avec falsifications d'ordonnance et nomadisme médical et/ou pharmaceutique,
- Augmentation de l'utilisation de la prégabaline au sein de populations à risque, pouvant évoluer vers une consommation à finalité non thérapeutique liée à une obtention illégale. Il s'agit notamment de sujets traités par des médicaments de substitution aux opiacés ou présentant des antécédents d'abus.

Ce risque était déjà mentionné dans le RCP.

En analyse multivariée, **les facteurs associés à l'abus de prégabaline** étaient :

- **l'âge jeune**, surtout dans la catégorie des 18-45 ans comparés aux plus de 70 ans (risque relatif = 2,1 IC 95 % [1,77 – 2,5] ; P < 0,0001),
- **un nombre de prescripteurs élevé**,
- **l'existence d'une pathologie responsable de douleurs chroniques** (SEP, neuropathies, cancers),
- **l'association**, notamment à l'inclusion, à **un traitement par méthadone**. L'hypothèse d'une potentialisation entre ces traitements est avancée.

Il est demandé aux prescripteurs d'être particulièrement prudents lors de la prescription de ce médicament en particulier en cas d'antécédent de toxicomanie :

« Des cas de mésusage, d'abus médicamenteux et de dépendance ont été rapportés. Une précaution doit être prise chez les patients avec des antécédents de toxicomanie. Les symptômes de mésusage, d'abus ou de dépendance à la prégabaline doivent être surveillés chez ces patients (développement de tolérance, augmentation de dose, comportement de recherche de ce médicament ont été rapportés) ».

Risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance liés à l'utilisation de la prégabaline (Lyrica® et génériques). Point d'information (ANSM 30 juin 2016).

D- Restriction des indications du tiapride (Tiapridal® et ses génériques)

Le tiapride est un neuroleptique de 1^{ère} génération appartenant à la famille des benzamides (mis sur le marché en 1974 et disponible en cp à 100 mg, solution buvable à 5 mg/goutte et en solution injectable à 100 mg/2 ml).

La réévaluation de son rapport bénéfice-risque a amené à restreindre ses indications :

- Traitement seulement de **courte durée (moins de 4 semaines)** des états d'agitation et d'agressivité notamment en cas de symptômes psychotiques associés.
- chorée **sévère** dans la maladie de Huntington
- **forme sévère** de maladie des tics de Gilles de la Tourette **si le traitement non pharmacologique est insuffisant.**

A la rubrique effets indésirables, ajout de risques de **confusion**, d'**hallucinations**, de **pneumopathie par fausse route**.

A la rubrique mises en garde, **diminution du péristaltisme intestinal / iléus**, risque d'**effet anticholinergique** en cas de traitement prolongé.

A la rubrique contre-indications, ajout de l'association à l'**hydroxyzine** (Atarax®), de la **pipéraqune** et de la **dompéridone** (Motilium®, Périridys®,...).

Pour la forme intraveineuse, du fait du risque d'effets indésirables cardiaques (QT ↑, torsades de pointes), la dose maximale a été diminuée à 1200 mg/24 h.

Rappel enfin des recommandations selon lesquelles les **neuroleptiques n'ont pas leur place dans le sevrage alcoolique et ne sont pas recommandés chez les patients âgés** ainsi que chez l'enfant pour les troubles graves du comportement avec agitation et agressivité (préférer la rispéridone et l'halopéridol). A noter que pour l'enfant il existe une indication du tiapride (après 6 ans) dans la maladie des tics de Gilles de la Tourette lorsque le traitement non pharmacologique n'est pas suffisant.

Lettre aux professionnels de santé (30 juin 2016). Tiapride (Tiapridal® et ses génériques : modification des indications et pour la forme injectable de la dose maximale quotidienne recommandée).

E- Riociguat (Adempas®) une nouvelle contre-indication pour ce traitement de l'HTAP

Ce médicament qui stimule la guanylate cyclase soluble est indiqué dans l'hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique soit inopérable soit persistante ou récurrente après endartériectomie et dans l'HTAP classe II et III en monothérapie ou en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline dans le but d'améliorer la capacité à l'effort.

Ce médicament **est maintenant contre-indiqué en cas d'HTAP associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique**. Ceci fait suite à l'arrêt prématuré de l'étude RISE-IPP menée dans ce type de pathologie (augmentation versus placebo de la mortalité et d'effets indésirables graves sans bénéfice démontré sur les capacités d'effort).

Cette contre-indication s'ajoute à celles existant déjà dans le RCP : associations aux inhibiteurs de phosphodiesterase-5 (tels que sildénafil, dérivés nitrés... insuffisance hépatique sévère, grossesse, PAS < 95 mm avant traitement).

F- Changement de couleur pour les gélules de Duloxétine Mylan® 60 mg afin de minimiser le risque de confusion avec les gélules de Doliprane® 500 mg (paracétamol)

La ressemblance entre ces gélules (toutes de couleur jaune et bleu) a été à l'origine d'erreurs médicamenteuses. Les gélules Duloxétine Mylan® 60 mg sont maintenant bleues et vertes (idem pour la forme à 30 mg), couleurs et taille étant plus proches de celles de la molécule de référence (princeps

= Cymbalta®). Il est bien entendu rappelé que l'identification d'un médicament ne doit pas se fonder sur sa seule couleur ou sa seule forme. A noter le changement de dénomination (Duloxétine Mylan Pharma).

ANSM. Lettres aux professionnels de santé 19 juillet 2016.

G- Posaconazole (Noxafil®). Mise en garde sur les risques de substitution entre comprimés et suspension buvable

Des erreurs médicamenteuses en lien avec la substitution des comprimés gastrorésistants indiqués dans la prophylaxie des infections fongiques invasives, avec la suspension buvable de l'antifongique Noxafil® (posaconazole), indiquée également dans les candidoses oropharyngées ont été rapportées. Cette substitution expose les patients à un risque d'effets indésirables graves ou de manque d'efficacité, par surdosage ou sous-dosage respectivement :

- les cas rapportés de surdosage sont survenus lorsque des comprimés ont été délivrés à la place de la suspension buvable
- et inversement, les cas de sous-dosages se sont produits lorsque la suspension buvable a été délivrée à la place des comprimés.

Une lettre aux professionnels de santé fait état de ce risque et recommande :

- aux prescripteurs de préciser la forme et la posologie de posaconazole sur chaque prescription
- aux pharmaciens de s'assurer que la forme appropriée est délivrée au patient

Noxafil (posaconazole) : comprimés et suspension buvable ne sont pas interchangeables (ANSM, 26 juillet 2016).

H- Hémoleven® (facteur XI de coagulation) recommandations de bon usage pour réduire le risque d'accident thrombo-embolique

Les modalités d'utilisation du facteur XI (traitement substitutif en cas de déficit congénital sévère à titre curatif si hémorragique ou à titre préventif en cas d'intervention chirurgicale) ont été modifiées après notification de cas d'événements thromboemboliques artériels ou veineux avec ce traitement :

- nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire comprenant un médecin spécialiste de l'hémostase
- évaluation systématique du rapport bénéfice-risque en cas de recours à un geste chirurgical
- surveillance à la fois clinique et biologique (taux de facteur XI, V, fibrinogène, plaquettes, D-dimères...)

Hemoleven® (facteur XI de coagulation humain) : Information sur le bon usage pour réduire les risques d'événements thrombo-emboliques (août 2016)

I- Gels de kétoprofène (Kétum et génériques). Nouvelle sensibilisation sur le risque de photosensibilité

Rappel sur ce risque pour lequel avait été envisagé un retrait d'AMM il y a quelques années avec recours en Conseil d'Etat puis réévaluation au niveau européen qui avait jugé le rapport bénéfice-risque toujours positif mais avec les recommandations suivantes :

- **pas d'exposition des zones traitées** (même si soleil voilé) ou aux UVA en solarium **pendant le traitement et 2 semaines après son arrêt**
- protéger les zones traitées par le port d'un vêtement
- lavage soigneux et prolongé des mains après chaque application de gel
- arrêt immédiat si réaction cutanée
- rappel des contre-indications dont à partir du 6^{ème} mois de grossesse comme pour tout AINS

De plus, distribution par les pharmaciens d'un document d'information sur ce sujet aux patients traités.

J- Mise à disposition d'un spray nasal de naloxone (Nalscue®) dans le traitement des surdosages en opioïdes

Une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) de cohorte avec son Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) vient d'être octroyée pour une nouvelle forme de naloxone, Nalscue® en spray nasal, maintenant disponible auprès des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des toxicomanes. Cette forme correspond à un traitement d'urgence des surdosages en substances opioïdes en particulier avec dépression respiratoire **dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicale d'urgence** (délivrance par les pharmacies à usage intérieur à l'hôpital) et dans les CSAPA (Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie). Une formation à son utilisation est un prérequis à sa délivrance.

Lettre aux professionnels de santé ANSM 27 juillet 2016.

K- La rétigabine (Trobalt®) ne sera plus commercialisée en juin 2017

Nous avons évoqué dans VigipharmAmiens de mai-juin la possibilité de survenue avec cet antiépileptique du nouvel effet indésirable oculaire (« maculopathie vitelliforme ») jusque-là non répertorié.

Le laboratoire GSK qui commercialise ce médicament vient d'annoncer sa **décision de retirer du marché (en juin 2017) ce médicament** dont les indications étaient limitées : « en association dans le traitement d'épilepsies partielles résistantes avec ou sans généralisation secondaire chez les patients de 18 ans et plus lorsque les autres associations médicamenteuses sont inadéquates ou mal tolérées ». La raison avancée est la baisse continue du nombre de patients traités.

L'arrêt du traitement doit donc être programmé chez les patients traités (**diminution progressive des doses** sur au moins 3 semaines).

Courrier adressé aux neurologues par les laboratoires GSK. 28 juillet 2016.

2- APNÉES DU SOMMEIL ET MEDICAMENTS

Les apnées du sommeil (ou leur aggravation) sont très rarement imputées à des médicaments. En 2015, une analyse de la base nationale de pharmacovigilance avait évalué les cas d'apnées du sommeil notifiées en France comme pouvant être aggravées ou révélées par la prise de médicaments (1). Ces cas sont apparus extrêmement rares : 1 notification/100 000 dans cette base soit seulement 9 cas correspondant bien à la définition de l'apnée du sommeil et en excluant les cas de surdosage. Les médicaments suspects appartenaient à différentes classes thérapeutiques dont neuroleptiques, cyamemazine (Nozinan®), benzodiazépines, oxybate de sodium (Xyrem®) ainsi que d'autres classes (antihypertenseurs, antiretroviraux... (un cas avec un AINS, le piroxicam avec réintroduction positive). Le rôle de médicaments n'est en général évoqué et attendu qu'avec les benzodiazépines et les substances opiacées du fait de leur interaction possible avec le contrôle bulbaire de la ventilation ou un effet relaxant musculaire.

Le même groupe de pharmacovigilants a évalué ensuite les données de la plus grande base de données de notifications, celle de l'OMS Vigibase (résultats présentés au Congrès de Pharmacologie Clinique de Nancy) (2). Les médicaments les plus impliqués étaient l'oxybate de sodium (152 fois), les neuroleptiques (302) surtout la quétiapine (Xéroquel®...), la clozapine (Leponex®) et l'olanzapine (Zyprexa®), les opioïdes (91), les benzodiazépines (65), les antidépresseurs en particulier ISRS. Les AINS en particulier les coxibs, ressortaient également de même que les biphosphonates en particulier l'acide alendronique (Fosamax®...), la digoxine, l'ésomeprazole (Inexium®), l'interféron β ...

Récemment, des cas ont été rapportés avec le baclofène dans le cadre de son utilisation en ATU à fortes doses dans le traitement de l'alcoolodépendance (3) avec des cas d'apnées centrales du sommeil identifiés dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance du médicament dans cette indication. Dans un cas, l'apnée du sommeil a disparu à l'arrêt du baclofène. Les autres patients ont été

traités par ventilation nocturne auto-asservie et le traitement par baclofène poursuivi. La stimulation gabaergique au niveau des centres de contrôle de la ventilation serait en cause.

(1) Linselle M et coll. Drugs and sleep anneas ? A review of the French Pharmacovigilance Database Therapie 2015 ; 70 : 347-50.

(2) Linselle M et coll. Can drugs induce or aggravate sleep apneas ? A case-non case Study in Vigibase, the WHO pharmacovigilance database. Fund Clin Pharmacol 2016 ; 30 : suppl 1 : 10.

(3) Olivier PY et coll. Severe central sleep apnea associated with chronic baclofen therapy. A case series Chest 2016 ; 149 : e 127-31.

3- GROSSESSE ET MEDICAMENTS ANTI-EPILEPTIQUES : A PROPOS DU VALPROATE DE SODIUM

Le valproate de sodium est un médicament dont les propriétés antiépileptiques ont été reconnues dès les années 1963 (commercialisation en France en 1967) et dont l'histoire est jalonnée de la mise en évidence successive de ses potentialités ouvrant vers de nouvelles indications (efficacité dans certaines formes d'épilepsie ne répondant pas à d'autres médicaments apparus après lui) mais aussi connaissance progressive de ses risques (information notifiée à plusieurs reprises). Parmi ceux-ci, figure la découverte des risques liés à sa prise par la femme enceinte.

Au plan de l'activité pharmacologique du produit, il est apparu que celle-ci s'exerçait à plusieurs niveaux : augmentation de la synthèse du GABA, réduction de sa dégradation, diminution de la libération d'acides aminés excitateurs, inhibition de l'activité des récepteurs NMDA, blocage de canaux sodiques voltage-dépendants, majoration des courants potassiques... La multiplicité de ces cibles explique son efficacité sur différents mécanismes d'épilepsie ainsi que dans d'autres pathologies comme les troubles bipolaires ou la migraine. **L'efficacité du valproate a été démontrée dans tous les types d'épilepsie et plus particulièrement dans les formes généralisées.**

Le risque tératogène du valproate a quant à lui été détecté dès le début des années 1980 (1) et la description d'un « syndrome fœtal du valproate » (2) avec en particulier des malformations faciales caractéristiques (fentes palatine et labiale) ainsi que l'existence d'anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida). Pour ces dernières (myélocèle lombosacrée), le risque serait de 1 à 2 % en cas d'exposition in utero au 1^{er} trimestre soit 10 à 20 fois plus que dans la population générale. La mise en évidence de troubles comportementaux et cognitifs chez les enfants exposés in utero est plus récente.

Une grande étude cas-contrôle de la base de données européenne des anomalies congénitales (3) a évalué le risque de l'exposition in utero à une monothérapie par valproate par comparaison à l'absence de prise par la mère pendant sa grossesse de tout médicament antiépileptique. Elle a conclu à une multiplication du risque par 12 de spina bifida, par 7 de crâniosténose, par 5 de fente palatine, par 4,8 d'hypospadias, par 2,5 de communication interauriculaire et par 2 de polydactylie. Une méta-analyse (4) a comparé le risque de malformations dites majeures avec celles observées avec d'autres anti-épileptiques et a confirmé un risque plus élevé (significatif pour les anomalies de fermeture du tube neural, les cardiopathies congénitales, les anomalies génito-urinaires et les fentes palatines et labiales). Il est par ailleurs également conclu de ces études que le risque de malformations est dépendant des doses de valproate. L'incidence des malformations dites majeures reste mal connue. Il a été rapporté à partir des données d'un registre de suivi des grossesses aux USA une incidence des malformations de 9,3 % pour le valproate en monothérapie lors du 1^{er} trimestre contre 2,9 % pour les autres antiépileptiques (5).

Ce n'est qu'à partir de 2004 qu'a été rapportée la possibilité de troubles du développement intellectuel des enfants qui ont été exposés par rapport à des enfants exposés in utero à d'autres anti-épileptiques comme la carbamazépine ou la phénytoïne ou non exposés à des médicaments antiépileptiques (6). Ensuite, ont été rapportées des données concernant un risque accru de troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité et de troubles de type autisme ainsi que des retards de développement sur le plan moteur ou du langage (7). Des études sont en cours pour essayer de mettre en évidence des facteurs individuels de susceptibilité, en particulier génétiques, pouvant favoriser ces risques (par interaction avec le métabolisme de l'acide folique, la déméthylation du DNA ou l'expression des enzymes impliquées dans le métabolisme de l'acide folique).

Au vu de ces données a été engagée une réévaluation du rapport bénéfice-risque de l'acide valproïque.

En 2014, le PRAC (Comité Européen de Pharmacovigilance) a fait la recommandation suivante :
« le valproate ne doit être utilisé par les adolescents, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes que lorsque les autres médicaments sont inefficaces ou non tolérés... ».

Les conclusions de cette réévaluation en fonction des données disponibles étaient :

- un risque de malformations de 10 % soit environ 4 à 5 fois supérieur à celui de la population générale (qui est de 2 à 3 %) dont 2-3 % d'anomalies de fermeture du tube neural
- et pour l'exposition quel que soit le stade de la grossesse, un risque de troubles neuro-développementaux pouvant atteindre jusqu'à 30 à 40 % des enfants d'âge préscolaire exposés in utero : retards dans la marche, le langage, troubles de mémoire et diminution des capacités intellectuelles
- un risque accru d'autisme et potentiellement de trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité.

En France, les conditions de prescription de l'acide valproïque ont été renforcées à partir de mai 2015 : **primoprescription annuelle par un spécialiste** (neurologue, psychiatre, pédiatre), **délivrance en pharmacie conditionnée par la présentation d'un formulaire d'accord de soins** cosigné par le médecin prescripteur et la patiente après information comprise par la patiente des risques malformatifs et neurodéveloppementaux, **information et mise en garde sur le conditionnement extérieur des spécialités** à base d'acide valproïque.

Une analyse pharmaco-épidémiologique a été engagée en 2015 et ses résultats ont été rendus publics le 24/08/2016.

Cette étude a été réalisée à partir des données du SNIIRAM (Système National Interrégimes de l'Assurance Maladie) entre le 01/01/07 et le 31/12/14 couplées aux données du PMSI. 14 322 grossesses ont été répertoriées pendant cette période associées à la prise d'acide valproïque (8 204 épilepsies et 6 149 troubles bipolaires), ce qui correspond à 1,9 grossesses exposées pour 1 000 grossesses. Le nombre des grossesses exposées a diminué de 42 % entre 2007 et 2014 (parallèlement augmentation des expositions à la lamotrigine, le lévétiracétam, l'aripiprazole et la quétiapine). La baisse est de 32 % pour l'ensemble des femmes en âge de procréer (baisse plus importante pour le valproate pour l'épilepsie que pour le divalproate et le valpromide pour les troubles bipolaires), la baisse semblant s'accélérer de façon globale au dernier trimestre 2015 et premier trimestre 2016.

Seules 56 % des grossesses exposées ont été menées à leur terme soit 8 701 enfants nés vivants et exposés in utero (caractère volontaire ou non des interruptions de grossesse non précisé).

Au total, cette étude confirme une utilisation encore importante d'acide valproïque chez les femmes enceintes et en âge de procréer. Ces données amènent à renforcer les mesures destinées à réduire cette utilisation (et à favoriser le passage à des alternatives thérapeutiques) avec par ailleurs un suivi de celles-ci que ce soit dans l'épilepsie ou les troubles bipolaires.

Le plan d'action annoncé par le ministère de la santé en mars 2016 va être renforcé avec :

- mise en place (qui devrait être effective dans les 6 mois) d'un **protocole national de dépistage et de signalement** (en cours d'élaboration)
- mise en place d'un **dispositif d'indemnisation des victimes** (qui sera voté par le parlement d'ici la fin de l'année), indemnisation qui devrait être évaluée cas par cas
- **renforcement de l'information** avec :
 - **un pictogramme** destiné à signaler le danger d'utilisation pendant la grossesse



- un **système d'alerte dans les logiciels** d'aide à la prescription et à la disposition pour les médecins et les pharmaciens
- **réévaluation des autres médicaments de l'épilepsie et des troubles bipolaires**
- proposition d'un **registre national des malformations congénitales** (regroupant les données des 6 registres existant actuellement)
- **poursuite de l'information** des professionnels de santé et des patientes.

Un certain nombre de documents concernant ces différents points peuvent être consultés sur les sites de l'ANSM et de la HAS en particulier.

ANSM : exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 : une étude observationnelle sur les données du SNIRAM. Synthèse. http://ansm.sante.fr/content/download/91483/1148897/version/1/file/Synth%C3%A8se_Etude_exposition_valproate-aout2016.pdf

HAS ANSM : Alternatives à l'acide valproïque chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie. Fiche mémo. http://ansm.sante.fr/content/download/83461/1054569/version/1/file/Fiche_memo_alternatives_acide_valproique_HAS_2015.pdf

ANSM : Formulaire d'accord de soins pour le traitement des patientes par valproate. http://ansm.sante.fr/content/download/77299/980501/version/1/file/Valproate_Formulaire-Accord-de-soins_26-05-2015.pdf

ANSM : Médicaments contenant du valproate et dérivés. Guide à destination des médecins prescripteurs. http://ansm.sante.fr/content/download/77297/980487/version/1/file/Valproate_Guide-Medecins-Prescripteurs_26-05-2015.pdf

Une majoration du risque malformatif semble exister effectivement à un moindre degré qu'avec le valproate avec la **carbamazépine** avec risque également de spina bifida mais pas de risque bien documenté pour d'autres malformations. Un risque malformatif a également été proposé pour la **phénytoïne** et le **phénobarbital**. Les données sont cependant difficiles à interpréter dans la mesure où la comparaison ne se fait que par rapport à des femmes non épileptiques et ne peut exclure le rôle potentiel de la maladie épileptique.

Des données relativement limitées existent avec les anti-épileptiques les plus récents. Elles sont rassurantes pour certains d'entre eux en particulier la lamotrigine, la gabapentine, le topiramate pour lesquels existent cependant des données (à confirmer) en faveur d'un risque de fente labiale et d'hypospadias mais les données restent limitées et justifient une surveillance étroite (8). Il convient de prendre en compte les **risques liés à la survenue de crises d'épilepsie sur le bon déroulement de la grossesse**. Une évaluation très récente des effets de l'arrêt du valproate chez la femme enceinte a fait état de 33 % de crises tonico-cloniques après arrêt du valproate et de 29 % dans le groupe où le passage à un autre anti-épileptique avait été réalisé contre 16 % chez les femmes pour lesquelles le traitement avait été interrompu (9).

- (1) Dalens B et coll. Teratogenicity of valproic acid. J Pediat. 1981 ; 98 : 508-9.
- (2) Lindhout D, Schmidt D. In utero-exposure to valproate and neural tube defects. Lancet. 1986 ; 1 : 1392-3.
- (3) Jentkins J et coll. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. N Engl J Med. 2010 ; 362 : 2185-93.
- (4) Tanoshima M et coll. Risks of congenital malformations in offspring exposed to valproic acid in utero : a systematic review and cumulative meta-analysis. Clin Pharmacol Ther. 2015 ; 98 : 417-41.
- (5) Hernandez-Diaz S et coll. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy Neurology. 2012 ; 78 : 1692.

- (6) Adab N et coll. The longerm term outcome of children born to mothers with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 ; 75 : 1575-81.
- (7) Christensen J et coll. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA 2013 ; 309 : 1696-703.
- (8) De Jong J et coll. The risk of specific congenital anomalies in relation to newer antiepileptic drugs : a literature review. Drugs Real World Outcomes 2016 ; 3 : 131-43.
- (9) Tomson T et coll. Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizure outcome : observations from EURAP. Epilepsia. 2016 Aug ; 57 (8) : e173-7.

4- REFLETS DE LA LITTERATURE

ACIDE ZOLEDRONIQUE (Zométa*, Aclasta*)

Thrombopénie - Hématologie

Chez une femme de 70 ans, notion d'une première baisse du nombre de plaquettes dans les suites d'une première injection pour ostéoporose post-ménopausique. Baisse nettement plus marquée après 2ème injection un an plus tard. Profil de thrombopénie immunologique. Réélévation progressive sans traitement spécifique à distance.

Kulkarni P et al. Spontaneously recovered severe thrombocytopaenia following zoledronic acid infusion for osteoporosis. BMJ Case Reports. 3 févr 2016;bcr2015213786. DOI :10.1136/bcr-2015-213786

ADEFOVIR DIPIVOXIL (Hepsera*)

Ostéomalacie, fractures osseuses - Rhumatologie

Fracture du col fémoral chez un patient de 43 ans traité depuis une dizaine d'années par de faibles doses d'adéfovirs pour une hépatite B chronique. Hypophosphorémie, hypokaliémie et acidose métabolique avec fonction rénale limite. Ostéomalacie confirmée avec densité minérale osseuse diminuée et par ailleurs mise en évidence de glycosurie sans hyperglycémie et de protéinurie. Anomalie correspondant à un syndrome de Fanconi.

Lee Y-S et al. Pathologic Femoral Neck Fracture Due to Fanconi Syndrome Induced by Adefovir Dipivoxil Therapy for Hepatitis B. Clinics in Orthopedic Surgery. 2016;8(2):232. DOI :10.4055/cios.2016.8.2.232

ALLOPURINOL (Zyloric*...)

DRESS syndrome - Dermatologie

Observation chez une patiente de 51 ans chez qui ce traitement avait été institué du fait de la découverte d'une hyperuricémie asymptomatique. Survenue après 2-3 semaines de traitement de fièvre, éruption cutanée, brûlures des muqueuses buccales, mise en évidence d'adénopathies et d'ulcérations orales et vaginales. A l'examen de la peau, éruption maculopapuleuse diffuse y compris des paumes des mains et des plantes des pieds. Oedème au niveau de la face. Elévation des enzymes hépatiques. Régression de la symptomatologie avec exfoliation cutanée après arrêt du traitement et corticoïdes. Guérison complète avec possibilité d'arrêter la corticothérapie au bout de 6 semaines.

Rakusa J et al. Allopurinol induced DRESS syndrome without eosinophilia and pronounced mucosal involvement. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. mai 2016;30(5):865-867. DOI :10.1111/jdv.13033

AMISULPRIDE (Solian*)

Agranulocytose - Hématologie

Chez une femme de 47 ans traitée depuis 2 ans pour schizophrénie, agranulocytose révélée par sepsis et insuffisance rénale aiguë. Bilan de l'agranulocytose ne retrouve aucun élément en faveur d'une origine autre que la prise de ce médicament. Evolution favorable après changement d'antipsychotique. Numération globulaire normalisée 3 mois après l'arrêt de l'amisulpride.

Pickard L et al. Amisulpride induced agranulocytosis: a case report. Annals of Hematology. juin 2016;95(7):1193-1195. DOI :10.1007/s00277-016-2656-4

ARIPIRAZOLE (Abilify*)

Trouble du contrôle des impulsions - Neurologie - Psychiatrie

Dans le cadre du traitement d'un homme de 28 ans ayant une personnalité de type schizoïde, apparition de troubles du contrôle des impulsions avec d'abord addiction aux jeux pour les machines à sous des casinos le poussant à se faire inscrire sur les listes d'auto-exclusion, puis pour des jeux de cartes. Ensuite, développement de comportements d'hypersexualité avec développement de pratiques homosexuelles (que n'avait jamais eu ce patient auparavant) et de pratiques sadomasochistes, comportements qui vont disparaître après remplacement de l'aripiprazole par amisulpride (Solian).

Mété D et al. Aripiprazole, jeu pathologique et sexualité compulsive. L'Encéphale. juin 2016;42(3):281-283.

AZATHIOPRINE (Imurel*)

Néphropathie interstitielle - Néphrologie

Chez un patient de 61 ans recevant cet immunosuppresseur pour une vascularite associée à une granulomatose. Après 10 jours de traitement, fièvre et altération de la fonction rénale, hématurie et leucocyturie microscopiques cylindrurie. Diagnostic posé à la biopsie rénale révélant une infiltration interstitielle par des plasmocytes, des monocytes, des polynucléaires neutrophiles avec fibrose et atrophie tubulaire. Après arrêt du traitement, disparition rapide de la fièvre et amélioration de la fonction rénale.

Ayoub I et al. Quiz Page February 2016 : Acute kidney injury in a patient with granulomatosis with polyangiitis receiving maintenance immunosuppressive therapy. American Journal of Kidney Diseases. févr 2016;67(2):A20-A23. DOI :10.1053/j.ajkd.2015.10.017

CARBAMAZEPINE (Tégrétol*,...)

Syndrome de Stevens Johnson - Dermatologie

Chez un adolescent de 16 ans traité depuis 2 semaines. Survenue de fièvre puis infection conjonctivale, prurit puis apparition d'érosions muqueuses sévères. A l'examen érythème maculopapuleux diffus en particulier au niveau du thorax, des paumes des mains, des plantes des pieds et des régions génitales. Mise en évidence de l'allele HLA-B*15-02.

*Bellón T et al. The HLA-B*15:02 allele in a Spanish Romani patient with carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. Pharmacogenomics. avr 2016;17(6):541-545. DOI :10.2217/pgs.16.10*

CEFTRIAZONE (Rocéphine*)

Lithiase rénale - Néphrologie

5 cas sur une série prospective de 120 enfants traités en i.v (3 garçons et 2 filles, 2-13 ans). Dans 4 de ces 5 cas disparition spontanée des calculs en moyenne 3 semaines après l'arrêt du traitement. Persistance à long terme (9 mois) dans le 5ème cas. Dans aucun des cas n'avaient été retrouvés des facteurs considérés comme « facilitateurs », hypercalcémie, hyperuricosurie...

Youssef D et al. Prospective study of nephrolithiasis occurrence in children receiving ceftriaxone. Nephrology. mai 2016;21(5):432-437. DOI :10.1111/nep.12625

CLINDAMYCINE (Dalacine*)

Choc anaphylactique - Hypersensibilité, allergie

Dans les suites d'une administration i.v (pour abcès dentaire) chez un patient sans antécédent allergique. Dyspnée de survenue brutale avec hypotension et tachycardie. Evolution favorable après remplacement par amoxicilline-acide clavulanique (et courte corticothérapie + amines pressives et bêta-stimulants).

Bullock MN et al. Clindamycin-induced hypersensitivity reaction. Infection. juin 2016;44(3):357-359. DOI :10.1007/s15010-015-0826-2

COTRIMOXAZOLE (Bactrim*)

Hémorragie digestive - Hépatogastro-entérologie

Chez un homme de 52 ans traité au long cours (plusieurs mois) dans un but de prévention d'infections dans le cadre d'une neutropénie. Hospitalisé pour rectorragies. Mise alors en évidence d'un allongement du taux de prothrombine correspondant à un INR à 3,2. Par ailleurs, notion d'une faible consommation de légumes. Risque de la prise au long cours d'antibiotiques y compris le co-trimoxazole en particulier chez des patients à risque.

Fotouhie A et al. Gastrointestinal bleeding secondary to trimethoprim-sulfamethoxazole-induced vitamin K deficiency. BMJ Case Reports. 6 juin 2016;bcr2016214437. DOI :10.1136/bcr-2016-214437

ESCITALOPRAM (Séroplex*)

Pemphigoïde bulleuse - Dermatologie

Chez une femme de 78 ans hospitalisée pour phlyctènes associées à un érythème au niveau du tronc et des membres. Elle était traitée depuis 1 mois par cet antidépresseur et avait présenté des manifestations cutanées rapidement après la mise en route du traitement (quelques jours) sous la forme de prurit et d'érythème. Puis, apparition de phlyctènes s'étendant rapidement. Histologiquement, phlyctènes sous épidermiques avec inflammation du derme et infiltrats par des lymphocytes, des histiocytes et des éosinophiles. Dépôts linéaires d'IgG et de C3. Mise en évidence d'auto-anticorps dirigés contre BP180 et BP230. Evolution lentement favorable après arrêt sous corticothérapie.

Caccavale S et al. Bullous pemphigoid induced by escitalopram in a patient with depression. Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia. 2016;151(1):122-123.

NICORANDIL (Adancor*, Ikorel*)

Ulcération du pénis - Dermatologie

Forme inhabituelle d'ulcérations cutanéomuqueuses pouvant survenir sous nicorandil. Homme de 70 ans pris en charge pour une ulcération pénienne évoluant depuis 1 an alors qu'il recevait ce traitement depuis 2 ans dans le cadre d'une cardiopathie ischémique. Ulcération de 30 mm de diamètre avec fistule cutanée.

Jones CD et al. Nicorandil-induced penile ulcerations: A case report and review of the penile cutaneous circulation. JPRAS Open. sept 2016;9:1-4. DOI :10.1016/j.jpra.2016.03.002

NITROFURANTOINE (Furadantine*,...)

Lupus cutané - Dermatologie

Chez une femme de 70 ans déjà traitée à 3 reprises au cours des 5 années précédentes, après 3 mois d'un nouveau traitement prévu pour 6 mois (à visée « préventive » d'infections urinaires récidivantes, éruption au niveau de la face et du cou. Mise en évidence d'anticorps antinucléaires, de facteur rhumatoïde et d'AC anti-Ro. A l'histologie, inflammation du derme superficiel et moyen avec réaction lichénoïde avec altération des cellules basales vacuolisées. Diagnostic du lupus cutané subaigu. Arrêt du traitement et corticothérapie locale, régression progressive des lésions. Premier cas publié. A ajouter aux risques d'un traitement prolongé par cet antibiotique ?
Murie J et al. Sub-acute cutaneous lupus erythematosus following nitrofurantoin : causative or coincidental? Scottish Medical Journal. 1 nov 2014;59(4):e21-e25. DOI :10.1177/0036933014558000

OMEPRAZOLE (Mopral*,...)

Néphropathie interstitielle aiguë - Néphrologie

Chez un patient de 81 ans ayant de multiples co-morbidités hospitalisé pour aggravation d'une altération antérieurement connue de la fonction rénale. Notion d'un traitement depuis 3 semaines par 40 mg/j d'oméprazole pour épigastralgies. Notion d'un diagnostic posé 8 mois plus tôt de néphropathie interstitielle aiguë prouvée par biopsie rénale sous un traitement par oméprazole où le rôle de ce dernier avait été évoqué avec alors une évolution favorable à l'arrêt.

Liu F. Omeprazole-induced acute interstitial nephritis a case report. Journal of General Internal Medicine. mai 2016;31(S2):S695-S696. DOI :10.1007/s11606-016-3657-7

PHOLCODINE (Biocalyptol*, Dimétane*,...)

Pustulose exanthématique aiguë généralisée - Dermatologie

PEAG survenue dans la semaine ayant suivi la mise en route de ce traitement correspondant à une forme disponible en auto-médication. Dès les 2 premiers jours érythème prurigineux avec dans les 48 h suivantes apparition de pustules. Extension rapide de l'éruption avec plaques confluentes au niveau des flancs et apparition de lésions sur des zones épargnées jusque là. Arrêt de la pholcodine. Dans l'immédiat généralisation de l'éruption avec pustules disséminées. Aspect caractéristique à la biopsie amenant à confirmer le diagnostic de PEAG. Evolution ensuite favorable (sous corticothérapie).

Kline A et al. Acute generalised exanthematous pustulosis and other severe drug eruptions from over the counter medications : A case report and review of the literature. Australasian Journal of Dermatology. mai 2016;57(2):92-96. DOI :10.1111/ajd.12336

RIVAROXABAN (Xarelto*)

Choc hémorragique. Rupture de rate - Hépto-gastro-entérologie

Dans le cadre du traitement d'une phlébite des membres inférieurs chez une femme de 68 ans. Hospitalisée en urgence pour douleurs abdominales et symptomatologie en rapport avec un choc hémorragique. Au scanner, aspect de pseudo-anévrysme de l'artère splénique et hématome péri-splénique. Nécessité de transfusions répétées, d'une embolisation de l'artère splénique puis d'une laparotomie pour évacuation de grandes quantités de sang et mise en évidence d'une « lacération » du pôle supérieur de la rate. S'ajoute à d'autres cas de rupture spontanée de la rate sous AOD.

Amin A et al. Hemorrhagic shock from spontaneous splenic rupture requiring open splenectomy in a patient taking rivaroxaban. American Surgeon. févr 2016;82(2):E54-5.



Octobre 2016

VigipharmAmiens



SOMMAIRE	PAGE
1. INFOS DE L'ANSM, L'HAS, L'EMA, ET LES AUTRES AGENCES DU MEDICAMENT	
A- Rappel sur le bon usage du MEOPA (Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote)	2
B- Changement de couleur des gélules de Duloxétine Mylan® 30 et 60 mg	2
C- Eligard® (acétate de leuproréline) : recommandations pour une bonne utilisation (risque d'erreurs médicamenteuses) et suivi de la testostéronémie	2
D- Mise en garde vis-à-vis de l'utilisation hors AMM d'hormone de croissance associée à des analogues de la GnRH ou des inhibiteurs d'aromatase pour retarder la puberté chez l'enfant de petite taille	2
E- Implants sous-cutanés d'étonogestrel et risque de migration dans les vaisseaux sanguins et la paroi thoracique	3
F- Consultation publique lancée par l'ANSM pour formuler des recommandations sur les noms des médicaments	3
2. ETAT DES LIEUX DE LA PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE CHEZ LES PERSONNES DE PLUS DE 60 ANS	3
3. CREATION D'UN RESEAU REGIONAL DE PHARMACIENS VIGILANTS	4
4. TOUX CHEZ UN PATIENT SOUS IEC, SAVOIR EVOQUER LEUR RESPONSABILITE	5
5. ATTENTION AUX SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS CHEZ L'INSUFFISANT RENAL	6
6. PLUS D'INFARCTUS DU MYOCARDE SOUS NEUROLEPTIQUES	6
7. MEDICAMENTS A RISQUE POUR LA SECURITE ROUTIERE, LES PICTOGRAMMES SUR LES CONDITIONNEMENTS	7
8. REFLETS DE LA LITTERATURE	12

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

Les anciens numéros sont disponibles sur notre site web :

<http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-de-picardie>

Pour les références citées dans les reflets de la littérature : <https://www.zotero.org/vigipharmamiens/items>



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



Rédacteur en chef : Pr. M. ANDRÉJAK. Ont participé à ce numéro : K. Masmoudi, S. Chaplain, C. Gonzalez, V. Gras, H. Masson, J. Moragny.
Site internet et archives : www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-de-picardie
La revue VIGIPHARMAMIENS est élaborée sans financement externe et sans conflit d'intérêt.

1. INFOS DE L'ANSM, L'HAS, L'EMA, ET LES AUTRES AGENCES DU MEDICAMENT

A- Rappel sur le bon usage du MEOPA (Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote)

Ce rappel concernant le MEOPA (Antasol[®], Entonox[®], Kalinox[®], Oxynox[®]) est justifié par la remontée d'erreurs médicamenteuses (confusion en particulier avec d'autres gaz à usage médical). Il est important de vérifier avant utilisation la nature du gaz (qui est un médicament soumis à prescription médicale et utilisé pour des analgésies de courtes durées). L'administration doit être faite ou supervisée par un professionnel de santé spécifiquement formé. L'administration ne doit pas dépasser 60 minutes en continu et en cas d'administrations répétées, un traitement de 15 j. De plus, les locaux où le MEOPA est souvent utilisé doivent disposer d'un système de récupération des gaz ou d'un système de ventilation approprié. Les risques d'une mauvaise utilisation du MEOPA sont rappelés : risque d'asphyxie du patient, de brûlures, d'incendie et en cas de stockage à une température inférieure à 0°C, de dissociation du mélange gazeux avec un risque de surdosage du patient en protoxyde d'azote avec survenue d'hypoxie.

ANSM. Lettre aux professionnels de santé, sept 2016.

B- Changement de couleur des gélules de Duloxétine Mylan® 30 et 60 mg

Ceci se justifie par la notification d'erreurs médicamenteuses liées à la ressemblance de ces gélules de couleur identique à celles de gélules de Doliprane[®] 500 mg. Les couleurs et les dimensions changent donc et sont maintenant plus proches de celles du princeps de duloxétine (Cymbalta[®] 30 et 60 mg). Les conditionnements extérieurs des nouvelles gélules vont présenter une photographie des anciennes et des nouvelles gélules.

ANSM. Lettre aux pharmaciens d'officine, sept 2016.

C- Eligard® (acétate de leuproréline) : recommandations pour une bonne utilisation (risque d'erreurs médicamenteuses) et suivi de la testostéronémie

L'Eligard[®] (analogue de la GnRH) est indiqué en association avec la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé hormono-dépendant. L'ensemble de ces indications est, après un avis récent statuant sur son Service Médical Rendu (SMR) remboursable et agréé aux collectivités.

Il est rappelé que pour éviter des modalités d'administration inappropriées pouvant être à l'origine d'un manque d'efficacité, il convient de bien suivre les instructions concernant la reconstitution et l'administration. Celles-ci sont détaillées dans le RCP et la notice (15 étapes avec photos). De plus, il est maintenant recommandé de mesurer la testostéronémie à 3 mois pour s'assurer de la baisse du taux (à 50 ng/dl) et vérifier l'objectif à terme de ce traitement, la baisse de synthèse des stéroïdes testiculaires).

ANSM. Lettre aux professionnels de santé du 06/09/2016.

D- Mise en garde vis-à-vis de l'utilisation hors AMM d'hormone de croissance associée à des analogues de la GnRH ou des inhibiteurs d'aromatase pour retarder la puberté chez l'enfant de petite taille

Ces prescriptions ont été repérées par l'Assurance Maladie sur la base de données du SNIIRAM (Système National Inter-Régimes de l'Assurance Maladie) **co-prescriptions d'hormones de croissance et d'analogues de la GnRH (DECAPEPTYL[®] triptoréline et ENANTONE[®] leuproréline) ou d'inhibiteurs de l'aromatase (ARIMIDEX[®] anastrozole, FEMARA[®] létrozole) chez l'enfant.**

Ces co-prescriptions ont été observées chez l'enfant de **petite taille physiologique**, dans le but de **retarder la puberté sans que celle-ci ne réponde à la définition d'une puberté précoce** confirmée par des dosages hormonaux.

L'ANSM souligne que les données de la littérature sont insuffisantes pour démontrer le bénéfice de ces associations pour une telle utilisation, celle-ci hors AMM n'ayant par ailleurs pas fait l'objet de

recommandations officielles nationales ou européennes. Il est de plus indiqué qu'avec les inhibiteurs d'aromatase utilisés chez des enfants/adolescents des déformations vertébrales, des baisses de HDL cholestérol, des augmentations du taux d'hémoglobine (avec risque de thrombose), des torsions ou ruptures de kystes de l'ovaire.

ANSM. Lettre d'information 20/09/2016.

E- Implants sous-cutanés d'étonogestrel et risque de migration dans les vaisseaux sanguins et la paroi thoracique

Cette information aux professionnels de santé fait état de 18 cas dont 11 avec le Nexplanon® de migration de tels implants (assurant normalement une contraception pendant 3 ans et 2 ans si obésité) dans les vaisseaux sanguins (y compris l'artère pulmonaire) et dans la paroi thoracique.

A cette occasion (et avec des modifications du RCP) sont précisés les points suivants :

- Après insertion, le professionnel de santé ainsi que la patiente doivent être capables de palper l'implant sous la peau du bras.
- Un implant non palpable doit toujours être localisé avant le retrait. Si l'implant n'est pas palpable et du fait de la présence de sulfate de baryum dans Nexplanon®, une simple radiographie permet de vérifier sa présence dans le bras.
- La localisation est possible aussi par scanner, échographie avec sonde linéaire à haute fréquence (10 MHz ou plus) ou IRM.
- Si l'implant reste introuvable au niveau du bras, les techniques d'imagerie doivent être envisagées au niveau thoracique car des cas (extrêmement rares) de migration dans le système vasculaire pulmonaire ont été rapportés.
- Après localisation d'un implant non palpable, son retrait est recommandé sous guidage échographique.
- Si l'implant est localisé dans le thorax, une intervention chirurgicale ou endovasculaire peut être nécessaire pour le retrait.
- Il est fortement recommandé que Nexplanon® soit inséré et retiré uniquement par des professionnels de santé ayant bénéficié d'une formation pratique (et non théorique ou virtuelle en ligne) à l'utilisation de l'applicateur de Nexplanon® et aux techniques d'insertion et de retrait de cet implant et le cas échéant, qu'une supervision (par un médecin expérimenté) soit demandée lors de l'insertion ou du retrait de l'implant.

Nexplanon® : risque de migration dans les vaisseaux sanguins et dans la paroi thoracique. Lettre aux professionnels de santé (03/10/2016).

F- Consultation publique lancée par l'ANSM pour formuler des recommandations sur les noms des médicaments

Cette consultation publique va durer 2 mois (jusqu'au 30 novembre 2016). Ceci fait suite à des interrogations liées à des risques de mésusage, certains noms de médicaments pouvant favoriser un « usage inapproprié » surtout si les noms incluent des « mentions attractives voire promotionnelles ». Il est rappelé que le choix du nom d'un médicament n'est pas anodin et peut entraîner des risques pour la santé (possibilité de confusion avec un autre produit, erreur sur la population-cible, sur la composition, sur les modalités d'administration...). Un encadrement plus strict est prévu pour les « marques ombrelles », sur la mention de l'arôme dans le nom, l'utilisation de termes comme « fort », « faible », « plus », « moins », « ultra », « hyper »...

2- ETAT DES LIEUX DE LA PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE CHEZ LES PERSONNES DE PLUS DE 60 ANS :

Les personnes âgées de plus de 60 ans représentent une part toujours plus importante de la population française. Ce vieillissement démographique est d'abord lié à une augmentation de l'espérance de vie et est aussi inévitablement associé à une détérioration de l'état de santé au sens large par dégradation progressive des capacités physiques et mentales et majoration du risque de maladie chronique. A travers la consommation de médicament qu'il suscite, le vieillissement accéléré de la population impacte donc directement le budget du système de santé.

Alors que très peu de données existent en France décrivant la consommation de médicaments au-delà de l'âge de 60 ans et le coût que cela représente, le CRPV de Limoges et une équipe suédoise se sont associés pour étudier les données de l'Open Medic 2014 (ensemble de bases de données extraites du SNIIRAM) et répondre à ces questions.

Au total, en 2014, 18,9 millions de personnes de 60 ans et plus ont consommé 1,2 milliards de boîtes de médicaments remboursés. Cette population qui représente 27% des bénéficiaires a donc consommés 53,1% de l'ensemble des boîtes de médicaments remboursés au cours de l'année.

Les classes médicamenteuses les plus prescrites étaient les antalgiques 52% (en tête le paracétamol), suivis des médicaments pour les troubles de l'acidité 34,8% (en tête les IPP), les antibiotiques 33,8%, les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (SRA) 31,3% (en tête les sartans ou ARAII), des vaccins 29,9% et des hypolipémiants (en tête les statines) 25%.

Les psycholeptiques (comprenant les benzodiazépines (BZD) et apparentés) arrivent à la 9^{ème} place de ce classement, avec 15,7% pour les anxiolytiques (bromazépam et alprazolam en tête) et 10,3% pour les hypnotiques (zolpidem et zopiclone en tête). Les auteurs soulignent que de nombreux patients étaient traités par BZD à demi-vie longue (51% pour les BZD anxiolytiques), ce qui va à l'encontre des recommandations actuelles.

A la 23^{ème} place, on trouve les psychoanaleptiques avec les antidépresseurs représentés essentiellement par les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (en tête escitalopram et paroxétine) et les médicaments anti- démentiels (majoritairement les anticholinestérasiques).

L'analyse macroéconomique de cette étude indique que les médicaments délivrés en officine à la population des 60 ans et plus représentent un montant total de 13,4 milliards d'euros dont 11,1 milliards remboursés par les différents régimes d'assurance maladie (*sur un total de 20,7 milliards*), soit en moyenne 706 euros par personne dont 585 euros pris en charge.

10 classes de médicaments représentent 54% de la dépense total pour l'ensemble des bénéficiaires avec en première position les antidiabétiques (surtout les antidiabétiques oraux), en 2^{ème} les hypolipémiants (surtout statines) et en 3^{ème} les médicaments du système rénine-angiotensine (surtout sartans).

Certains médicaments à prix unitaire très faible engendrent des montants de remboursements colossaux du fait des volumes consommés, c'est le cas par exemple des antalgiques, des anxiolytiques ou encore des IPP. D'autres médicaments représentent un enjeu économique au moins aussi important mais pour une autre raison : ils sont innovants et donc coûteux et même s'ils sont prescrits à un nombre limité de patients, ils engendrent de grosses dépenses.

Enfin, devant cette réalité, les auteurs se posent la question de l'accès à l'innovation thérapeutique dans notre système actuel de santé qui aura du mal à faire face à la fois à l'augmentation du nombre de personnes âgées malades et à l'arrivée sur le marché de nouveaux médicaments dont les prix élevés menacent l'équilibre économique de nos systèmes d'assurance maladie.

L. Morin et ML Laroche. Utilisation des médicaments chez les personnes de 60 ans et plus en France : un état des lieux à partir des données de l'assurance maladie. La revue de Gériatrie 2016 ; 41(6) : 335-349

3- CREATION D'UN RESEAU REGIONAL DE PHARMACIENS VIGILANTS :

L'URPS Pharmaciens souhaite créer un réseau régional de pharmaciens vigilants au sein des officines avec pour objectif de renforcer l'implication des pharmaciens d'officine dans toutes les vigilances. La création d'un réseau régional de « pharmaciens vigilants » sera basée sur le volontariat des pharmaciens d'officine de toute la région « Hauts de France ».

Les objectifs seront notamment :

- De créer un réseau d'échanges autour des différentes vigilances et via la participation à des enquêtes,

- D'apporter aux pharmaciens d'officine des outils adaptés et modernes pour identifier et déclarer facilement tout événement indésirable en lien avec les différentes vigilances mais aussi pour répondre aux problématiques rencontrées au quotidien en lien avec les vigilances,
- Évaluer l'impact socio-économique de l'implication des pharmaciens dans ces missions.

Le Centre Régional de Pharmacovigilance d'Amiens est partenaire de ce projet et le soutient fortement. Nous pensons que les pharmaciens d'officine ont un rôle clé à jouer dans la détection précoce des nouveaux effets indésirables médicamenteux et dans l'identification de certains sous-groupes de patients présentant des sensibilités particulières d'autant que notre CRPV collabore déjà étroitement avec les pharmaciens d'officine Picards.

Vous recevrez prochainement un courrier de l'URPS Pharmaciens vous proposant d'adhérer à ce nouveau réseau, nous vous invitons vivement à le rejoindre dans la mesure de vos disponibilités et sans engagement particulier.

4- TOUX CHEZ UN PATIENT SOUS IEC. SAVOIR ÉVOQUER LEUR RESPONSABILITÉ

La toux est un effet indésirable qui a été rapporté dès les débuts de l'utilisation des IEC avec des arguments forts en faveur d'un mécanisme commun à l'ensemble de la classe des IEC. La toux induite par les IEC est classiquement sèche, souvent à prédominance nocturne avec sensation d'irritation bronchique ou laryngée le plus souvent. Elle est parfois invalidante. Elle peut survenir dans les heures suivant la première prise comme après un délai de plusieurs semaines ou mois après le début du traitement (en fait, le plus souvent au cours de la 1^{ère} semaine). Sa survenue tardive par rapport au début du traitement pourrait expliquer que la relation toux-IEC ne soit pas immédiatement évoquée. Elle paraît correspondre à une exacerbation du réflexe de toux et favorise donc la survenue des toux d'autre origine. L'arrêt du traitement permet le plus souvent la disparition de cet effet indésirable en une à quatre semaines, parfois davantage (jusqu'à 3 mois). Il a néanmoins été proposé que si l'utilisation d'un IEC s'avère absolument indispensable, une reprise ultérieure d'un médicament peut être, dans quelque cas, non accompagnée d'une toux invalidante [1]. Le passage à un ARA II est à privilégier car non associé à la réapparition de la toux.

Les situations cliniques favorisant la survenue d'une toux sous IEC sont d'après différentes études pharmaco-épidémiologiques : des antécédents de bronchite chronique, de tuberculose, le tabagisme, mais par contre, pas les antécédents de maladie asthmatique. Le sexe féminin apparaît aussi plus à risque, de même que dans certaines études certains facteurs ethniques (plus grande incidence chez les asiatiques ?). L'âge supérieur à 65 ans est un facteur également favorisant comme la prise associée de médicaments hypocholestérolémiants.

Même survenant précocement, les toux sous IEC ne sont pas toujours identifiées en tant que telles [3,4] en particulier lorsqu'elles ne sont pas très invalidantes comme l'ont montré plusieurs études évaluant la consommation sous IEC de médicaments antitussifs (avec des prévalences pouvant aller jusqu'à 15 %). La facilitation du réflexe de toux a même pu être considérée comme un facteur de protection vis-à-vis du risque de pneumopathie communautaire et de la sévérité de celle-ci comme cela a été rapporté dans le cadre d'une méta-analyse de 37 essais cliniques (alors que les ARA II n'ont pas cet effet protecteur).

La toux n'est observée qu'avec les IEC parmi les inhibiteurs du SRA comme l'ont montré plusieurs méta-analyses d'essais cliniques. Ainsi, dans les essais thérapeutiques, les ARA II n'induisent pas plus de toux que le placebo. L'incidence totale des sorties d'études en raison de l'apparition d'une toux sont de 2,54 % sous IEC, 0,35 % sous ARA II, 0,64 % sous placebo [4].

Mécanisme d'apparition de la toux sous IEC

Les médiateurs impliqués dans la survenue de la toux aux IEC sont comme pour l'angioedème, de la bradykinine ainsi que la substance P. Ces peptides majorent le réflexe de toux en agissant sur des récepteurs de la muqueuse bronchique au niveau de terminaisons nerveuses vagales ou d'autres fibres non myélinisées ou sur les récepteurs de type C (sur lesquels agit la capsaïcine).

Des données récentes suggèrent le rôle de plusieurs polymorphismes génétiques dans la survenue de toux sévères sous IEC. Les mutations incriminées concernent plusieurs gènes impliqués

dans la dégradation de la bradykinine (en particulier de gènes contrôlant l'aminopeptidase P) ainsi que ceux qui codent pour les récepteurs à ce peptide (essentiellement les récepteurs B2 de la bradykinine).

(1) Dicpinigaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006 ; 129 : 169S–173S.

(2) Brugs JJ et coll. The incidence and clinical predictors of ACE – inhibitor induced dry cough by perindopril in 27,492 patients with vascular disease. *Int J Cardiol* 2014 ; 176 : 718-23.

(3) Vegter S, Jong-van den Berg LTW de. Misdiagnosis and mistreatment of a common side-effect--angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010 ; 69 : 200–203.

(4) Humbert X et coll. Is ACE-inhibitors cough a difficult diagnosis ? 1 100 general practitioners replies from four counties. *Eur J Int med* 2016 ; 32 : e17 – 18.

(5) Bangalore S, Kumar S, Messerli FH. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated cough: deceptive information from the Physicians' Desk Reference. *Am. J. Med.* 2010 ; 123 : 1016–1030.

5- ATTENTION AUX SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS CHEZ L'INSUFFISANT RÉNAL

La majoration du risque d'hypoglycémies chez l'insuffisant rénal (à l'origine de mentions pour l'insuffisance rénale sévère dans la rubrique : Mises en garde et précautions d'emploi incitant pour certains sulfamides à commencer par la dose la plus faible) est confirmée dans le suivi d'une importante cohorte de patients britanniques (extraite de la base de données prospective GPRD).

L'étude a porté sur plus de 120 000 patients diabétiques non insulino-dépendants ou requérants traités par un antidiabétique oral. L'analyse des données confirme que l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant seul est associée à un risque d'hypoglycémie multiplié par plus de 2 par rapport à la metformine seule (HR [Hazard ratio] = 2,50 ; intervalle de confiance à 95 % de 2,23 à 2,82). Ce risque augmente avec la dose prescrite et triple pour les doses les plus élevées par rapport aux doses les plus faibles. Le glibenclamide (Daonil®) est le sulfamide le plus à risque (HR 7,48 ; 4,89 – 11,44). Il apparaît par ailleurs également que le risque d'hypoglycémie augmente avec le degré d'altération de la fonction rénale. Les patients dont le débit estimé de filtration glomérulaire est inférieur à 30 ml/min ont un risque d'hypoglycémie 5 fois supérieur à celui des utilisateurs de metformine seule (à noter la contre-indication actuelle de la metformine pour un DFG < 45 ml/min). Un débit de filtration entre 30 et 59 s'accompagne, quant à lui, d'un doublement du risque (HR = 4,96, IC 95 %, 3,76 – 6,55)

La question de savoir quel sulfamide hypoglycémiant est à moindre risque d'hypoglycémie a souvent été posée. Le gliclazide (Diamicron®) est souvent considéré comme le moins pourvoyeur d'hypoglycémie du fait de l'absence de métabolites actifs à risque s'ils s'accumulent contrairement à d'autres sulfamides comme le glibenclamide qui possède deux métabolites actifs d'élimination lente. Dans une revue de la littérature très récente (2), il était bien retrouvé un risque d'hypoglycémie plus faible avec ce médicament (pour un même niveau de baisse de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}). Au contraire, dans l'étude de cohorte britannique, cet avantage du gliclazide ne ressort pas ; par contre, l'excès de risque du glibenclamide ressort clairement (HR 7,48 ; 4,89 – 11,44).

Au total, tous les sulfamides hypoglycémians et plus particulièrement le glibenclamide sont associés à un risque significatif d'hypoglycémies, risque majoré chez l'insuffisant rénal.

(1) Van Dalem J et coll. Risk of hypoglycaemia in users of sulphonylureas compared with metformin in relation to renal function and sulphonylurea metabolite group : population based cohort study. *BMJ* 2016 ; 354 : i3625.

(2) Anderson SE et coll. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin : a systematic review and network analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016, on-line.

6- PLUS D'INFARCTUS DU MYOCARDE SOUS NEUROLEPTIQUES

Les neuroleptiques sont très largement utilisés et sont à l'origine d'effets indésirables variés en particulier neurologiques. L'attention a été en particulier attirée sur leur risque métabolique (hyperglycémie, troubles lipidiques, prise de poids surtout avec les antipsychotiques de 2^{ème} génération). L'interprétation de ces données est difficile dans la mesure où existent chez les patients qui reçoivent ces médicaments d'autres facteurs pouvant participer à ces risques métaboliques (mode

de vie sédentaire, habitudes alimentaires, accès aux soins différents de ceux de la population générale...) En 2010, l'Afssaps (future ANSM) avait communiqué sur le sujet en recommandant la recherche et la prise en charge de ces troubles métaboliques mais aussi des autres facteurs de risque cardiovasculaires. Par la suite, différentes études se sont intéressées à la survenue sous antipsychotiques d'événements cardiovasculaires avec des résultats très hétérogènes.

Une méta-analyse de publication récente (2) a été réalisée pour tenter de répondre à cette question. Elle a réuni les données de 9 études épidémiologiques qui comparaient l'incidence d'infarctus du myocarde entre des adultes traités par neuroleptiques et d'autres sans traitement, soit plus de 360 000 sujets au total. Les études portaient aussi bien sur des neuroleptiques de 1^{ère} que de 2^{ème} génération.

Cette méta-analyse révèle un risque d'infarctus du myocarde quasiment multiplié par 2 chez les utilisateurs de neuroleptiques (Odds Ratio [OR] : 1,88 [IC à 95 % : 1,39-2,54, P < 0,001] et en particulier ceux de 1^{ère} génération, dits typiques (OR : 2,19 ; IC à 95 % 1,45 – 3,28).

Le risque était le plus élevé chez les patients recevant ces médicaments pour une schizophrénie (OR 2,48, IC à 95 % 1,66 – 3,69) ou dans le cadre d'une démence (OR 1,82, IC à 95 % 1,16, 2,84).

Le risque était trouvé supérieur dès le premier mois de traitement (OR : 2,64 (IC à 95 % 2,48, 2,81) et diminuait ensuite lorsque le traitement était poursuivi.

Les hypothèses permettant d'expliquer ce risque sont en premier lieu l'apparition de troubles métaboliques induits par le traitement mais cette explication n'est pas vraiment satisfaisante dans la mesure où ce sur-risque est présent rapidement après la mise en route du traitement. D'autres mécanismes, via les récepteurs D3 possiblement impliqués dans la maladie thromboembolique veineuse, ou les récepteurs 5-HT_{2A} localisés sur les plaques d'athérosclérose coronarienne, ont également été suggérés.

Ces résultats sont à interpréter avec précaution étant donné l'hétérogénéité des études sur lesquelles ils reposent. Ils doivent malgré tout inciter à la prudence et à la qualité du suivi de ces patients avec prise en charge de facteurs de risque cardiovasculaire.

(1) Afssaps. Suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques. Mars 2010.

(2) Yu Z et coll. Use of antipsychotics and risk of myocardial infarction : a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2016 ; 82 : 624-32.

7- MÉDICAMENTS A RISQUE POUR LA SÉCURITÉ ROUTIÈRE. LES PICTOGRAMMES SUR LES CONDITIONNEMENTS

D'après les données de la littérature, une exposition à un médicament potentiellement dangereux est retrouvée chez environ 10 % des accidentés de la route, les hypnotiques et les anxiolytiques, en particulier les benzodiazépines et apparentés étant les molécules les plus fréquemment retrouvées (1, 2).

Pour les autres médicaments et notamment ceux présentant des effets sur la cognition et la motricité (opiacés, médicaments antidépresseurs...), les données en particulier épidémiologiques manquent encore pour établir un lien direct entre l'utilisation de substances médicamenteuses et la sécurité routière.

Au cours des dernières années, des mesures ont été prises : existence d'une rubrique spécifique dans le RCP à l'information sur la notice, pictogrammes sur le conditionnement des médicaments concernés. Le RCP à la rubrique 4.7 intitulée « effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines ».

En France, en 1999, à la demande de l'AFSSAPS (future ANSM), un groupe d'experts a alors été constitué pour proposer une classification des médicaments susceptibles d'altérer les capacités de conduite, en trois niveaux de risque.

Il a ainsi été proposé un pictogramme représentant un véhicule noir dans un triangle qui devait être apposé sur le conditionnement extérieur des médicaments concernés et matérialiser le niveau de risque en fonction des propriétés pharmacologiques du principe actif et/ou de ses métabolites. Celui-ci initialement unique sans distinction de niveau de risque s'est ensuite décliné en trois couleurs (jaune, orange ou rouge) en fonction de la gradation du risque et quels qu'en soit le mécanisme : troubles de la vigilance, troubles du comportement, troubles visuels, troubles variés. Cette signalisation est entrée en vigueur le 3 août 2006.

Le conducteur peut ainsi savoir s'il doit observer de simples précautions d'emploi (niveau un : « soyez prudent »), ou bien suivre l'avis d'un professionnel de santé (niveau deux : « soyez très prudent »), ou encore s'il est totalement déconseillé de conduire (niveau 3 : « attention danger : ne pas conduire »).



Cette classification n'évalue bien entendu que la dangerosité intrinsèque des médicaments et il convient de prendre en compte, par ailleurs, les pathologies pour lesquelles ils sont prescrits.

Une importante étude pharmaco-épidémiologique menée en France et publiée en 2010 a intégré les données de trois bases françaises distinctes : celle de l'assurance maladie, celle de la police nationale concernant les accidents corporels et les rapports de police [3]. Ont été inclus dans l'étude 72 685 conducteurs identifiés par leur numéro de sécurité sociale et impliqués dans des accidents corporels en France, entre juillet 2005 et mai 2008. Les médicaments prescrits ont été classés en fonction des quatre niveaux de risque de la classification française (de 0 [pas de risque] à 3 [haut risque]). Il en ressort que les patients traités par des médicaments répertoriés de niveau 2 (odds ratio [OR] = 1,31 [1,24 à 1,40]) et de niveau 3 (OR = 1,25 [1,12 à 1,40]) étaient effectivement les plus à risque d'être responsables d'accident avec dommage corporel. L'association persistait après ajustement en cas de pathologie chronique. Le pourcentage d'accidents de la route imputables aux médicaments de niveaux 2 et 3 était de 3,3% [2,7% à 3,9%].

Il y a des limites à ce type d'étude car il est quasiment impossible d'éliminer ou de dissocier totalement l'ensemble des autres facteurs de risque : vitesse excessive, consommation d'alcool, conduite en état de fatigue.

Les BZD qui sont les médicaments les plus prescrits sont aussi les plus souvent retrouvés chez les conducteurs avec une fréquence de positivité variable selon les pays et le type d'accident, le risque étant le plus généralement multiplié par 2. Ce risque est aussi majoré par la consommation d'alcool, de cannabis...

Les effets des principales classes pharmacologiques susceptibles d'altérer les capacités de conduite sont reportés dans le tableau en fonction des effets des médicaments sur ces capacités.

La question qui a été discutée récemment est celle de l'efficacité des mesures prises en particulier de l'utilisation des pictogrammes sur les conditionnements des médicaments (mesures

totale­ment opé­ration­nelles depuis 2008). Une étude menée par une équipe INSERM de Bordeaux sur près de 143 000 per­son­nes, en croi­sant des don­nées issues de l'Assurance Ma­ladie et des rap­ports de po­lice, montre que, depuis leur mise en place, **ces pictogrammes n'ont pas permis de réduire le nombre d'accidents de la circulation impliquant un conducteur prenant un de ces médicaments**. Entre 2005 et 2011, ils retrouvent au contraire une **augmentation globale du nombre de conducteurs sous benzodiazépines anxiolytiques responsables d'accidents de la route**. Le constat est le même pour les médicaments hypnotiques (benzodiazépines ou médicaments apparentés).

Il apparaît que ces pictogrammes ne sont pas suffisants et doivent justifier de renforcer l'information et la communication sur ce risque.

A noter que cette signalétique concerne plus de la moitié des spécialités disponibles et en devient invisible pour ses destinataires car trop commune.

L'ANSM vient de décider la mise en place d'une campagne de sensibilisation des usagers et des professionnels de santé en particulier médecins et pharmaciens qui sera conduite par la délégation interministérielle à la sécurité routière.

Bibliographie :

[1] Mise au point. Médicaments et conduite automobile. [Afssaps. Septembre (2005)]. <http://www.ansm.sante.fr>.

[2] Lemaire-Hurtel AS et coll. Médicaments et conduite automobile. Presse Med 2015 ; 44 : 1055-63.

[3] Orriols L, Delorme B, Gadegbeku B, et al. Prescription Medicines and the Risk of Road Traffic Crashes: A French Registry-Based Study. PLoS Med. 2010; 7(11).

[4] Verstraete A, Legrand SA et EMCDDA project group. Drug use, impaired driving and traffic accidents. 2nd ed. Lisbonne; 2014.

[5] Orriols L et coll. Road traffic crash risk associated with benzodiazepine and hypnotic use after implementation of a colour-graded pictogram : a responsibility study. Br J Clin Pharmacol 2016 ; on-line 21 août.

Texte normal

Tableau I : Effets des principales classes pharmacologiques susceptibles d'altérer les capacités de conduite (2)

Effets retrouvés	niveau 3	niveau 2
Perte des capacités motrices	- Myorelaxants, curares - Anesthésiques généraux	- Télithromycine (macrolide) - Anesthésiques locaux (anesthésie loco-régionale) - Toxine botulique
Sédation, Somnolence	- Neuroleptiques et antipsychotiques utilisés par voie parentérale - Anxiolytiques (benzodiazépines et assimilés) pour les formes parentérales et fortement dosées - Hypnotiques (benzodiazépines ou assimilés)	- Anxiolytiques (benzodiazépines et assimilés) - Antalgiques opiacés et opioïdes de synthèse - Antihypertenseurs centraux - Antimigraineux (triptans, pizotifène, oxétorone, flunarizine, métoclopramide en association à l'aspirine) - Anticonvulsivants - Antiparkinsoniens - Neuroleptiques et antipsychotiques - Antidépresseurs - Antihistaminiques de première génération - Agonistes dopaminergiques utilisés dans le traitement des hyperprolactinémies - Apomorphine - Minocycline (tétracycline) - Télithromycine (macrolide) - Quinolones
Troubles visuels (accommodation)	- Neuroleptiques et antipsychotiques utilisés par voie parentérale - Mydriatiques et cycloplégiques	- Anti-glaucmateux (parasymphomimétiques) (pilocarpine, carbachol) - Sympathomimétiques, utilisés comme décongestionnants - Neuroleptiques et antipsychotiques - Antispasmodiques (Dihéxyvérine, dérivés de la belladone) - Antispasmodiques urinaires - Minocycline (tétracycline) - Nilutamide - Hydroxychloroquine - Toxine botulique - Anticonvulsivants - Antihistaminiques de première génération - Benzodiazépines
Troubles de l'audition et troubles de l'équilibre		- Minocycline (tétracycline) - Aminosides

(acouphènes, vertiges)		- Quinolones - Antalgiques opiacés et opioïdes de synthèse - Antimigraineux (triptans, pizotifène, oxétorone, flunarizine, métoclopramide en association à l'aspirine) - Anticonvulsivants
Troubles du comportement, (irritabilité, agitation, amnésie, apathie, dépression, confusion mentale...)	- Neuroleptiques et antipsychotiques utilisés par voie parentérale - Anxiolytiques (benzodiazépines et assimilés) Formes parentérales et fortement dosées - Mydriatiques et cycloplégiques	- Antispasmodiques - Minocycline - Interférons - Anticonvulsivants - Antiparkinsoniens - Neuroleptiques et antipsychotiques - Anxiolytiques (benzodiazépines et assimilés) - Antidépresseurs - Médicaments psychostimulants - Médicaments de la maladie d'Alzheimer - Médicaments du sevrage tabagique, alcoolique ou opioïde - Anti vertigineux - Antihistaminiques de première génération
Troubles neurologiques, et neurosensoriels		- Quinolones - Antinéoplasiques - Hydroxychloroquine - Antimigraineux (triptans, pizotifène, oxétorone, flunarizine, métoclopramide en association à l'aspirine) - Anticonvulsivants - Antihistaminiques de première génération
Troubles moteurs (incoordination, asthénie, sensation ébrieuse)	- Neuroleptiques et antipsychotiques utilisés par voie parentérale	- Quinolones - Antinéoplasiques - Anticonvulsivants - Neuroleptiques et antipsychotiques
Ralentissement moteur	- Anxiolytiques et hypnotiques (benzodiazépines et assimilés) Formes parentérales et fortement dosées	- Anxiolytiques (benzodiazépines et assimilés)
Risque d'hypoglycémie		Antidiabétiques (toutes classes)
Effets vasomoteurs		- Antihypertenseurs - Toxine botulique - Antihistaminiques de première génération - Sympathomimétiques, utilisés comme décongestionnants

8- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE (Augmentin®,...)

Atteintes hépatiques - Hépatogastro-entérologie

Série de 15 cas sur une cohorte de 35000 patients (10 hommes, 5 femmes, 32-72 ans) avec des délais de survenue d'atteintes hépatiques de 3 à 105 jours, 2 fois cytolysé, 6 fois atteinte mixte, 4 fois cholestase. Trois cas (chez des femmes) avec nécrose hépato-cellulaire très sévère justifiant une transplantation hépatique.
deLemos AS et al. Amoxicillin-Clavulanate-Induced Liver Injury. Digestive Diseases and Sciences. août 2016;61(8):2406-2416. DOI :10.1007/s10620-016-4121-6

BEVACIZUMAB (Avastin®)

Fistule rectovaginale - Hépatogastro-entérologie

Un cas dans une étude rétrospective d'une série de 60 patientes traitées par bevacizumab à côté d'un autre cas d'AVC ischémique chez une femme traitée pour cancer de l'ovaire. Conséquences de l'effet anti-angiogénique de ce médicament.

Martin JY et al. Bevacizumab toxicity in heavily pretreated recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers. Journal of Gynecologic Oncology. 2016;27(5):e47. DOI :10.3802/jgo.2016.27.e47

CICLOSPORINE (Néoral®, Sandimmun®)

Pseudolymphome cutané à cellules B - Dermatologie

Chez un patient traité depuis environ 20 ans (antécédents de psoriasis), apparition d'un nodule érythémateux sur le nez puis d'autres lésions du même type au niveau des oreilles et des joues (lésions rougeâtres en forme de dôme de 5-20 mm). Histologiquement, infiltration lymphoïde. Evolution favorable à l'arrêt du traitement (lésions totalement disparues en 5 mois, pas de récurrence à 18 mois de suivi).

Takahashi T et al. Cutaneous B-cell Pseudolymphoma in a Psoriatic Patient Treated with Cyclosporine. Acta Dermato Venereologica. sept 2016;96(6):824-825. DOI :10.2340/00015555-2387

CIPROFLOXACINE (Ciflox®)

Interaction médicamenteuse - Rhumatologie

Avec la simvastatine à l'origine de rhabdomyolyse et d'atteinte hépatique. La simvastatine était prise par cette femme de 62 ans depuis plus de 10 ans. Dans les 4 jours après le début d'un traitement par ciprofloxacine pour une infection urinaire, sensation de faiblesse musculaire. Elévation des CPK et des transaminases. Evolution favorable à l'arrêt de la quinolone, de la statine et remplissage.

Goldie FC et al. Ciprofloxacin and statin interaction: a cautionary tale of rhabdomyolysis. BMJ Case Reports. 28 juill 2016;bcr2016216048. DOI :10.1136/bcr-2016-216048

CLOZAPINE (Leponex®)

Troubles métaboliques sévères - Endocrinologie

Chez un patient de 44 ans traité au long cours par clozapine (antécédents de troubles schizo-affectifs) et diabétique. Hospitalisé pour vomissements, douleurs abdominales avec la notion de polyurie-polydipsie depuis un mois. Mise en évidence d'une acidose métabolique avec cétonurie, d'une hyponatrémie avec troubles lipidiques majeurs dont hypertriglycémie sévère et hyperglycémie. Evolution favorable sous insulinothérapie. Observation particulière du fait de la sévérité des troubles du bilan lipidique.

Hepburn K et al. Diabetic ketoacidosis and severe hypertriglyceridaemia as a consequence of an atypical antipsychotic agent. BMJ Case Reports. 9 août 2016;bcr2016215413. DOI :10.1136/bcr-2016-215413

DABIGATRAN (Pradaxa®)

Œsophagite - Hépatogastro-entérologie

Chez une femme de 78 ans traitée depuis 1 an pour fibrillation auriculaire qui présente des épigastralgies non améliorées par l'oméprazole. A la FOGD, aspects de dépôts longitudinaux muqueux caractérisés comme correspondant à une œsophagite exfoliatrice. Amélioration rapide de la symptomatologie après arrêt du traitement.

Yoshimitsu M et al. Dabigatran-induced Exfoliative Esophagitis. Internal Medicine. 2016;55(13):1815-1815. DOI :10.2169/internalmedicine.55.6606

OXCARBAZEPINE (Trileptal®)

Syndrôme de Stevens Johnson/Lyell - Dermatologie

Chez une patiente de 81 ans traitée au long cours par carbamazépine pour névralgie du trijumeau. Dans les 11 jours qui suivent le passage de la carbamazépine à l'oxcarbazépine, apparition de bulles douloureuses et de lésions érythémateuses avec décollement du revêtement cutané au niveau du thorax puis extension progressive avec association à des lésions de la muqueuse buccale. Amélioration progressive après altération initiale marquée de l'état clinique sous corticothérapie, antihistaminiques et antibiothérapie.

Poletti-Jabbour J et al. Carbamazepine and oxcarbazepine: reflections after an oxcarbazepine-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis overlap. European Journal of Clinical Pharmacology. août 2016;72(8):1031-1032. DOI :10.1007/s00228-016-2066-5



VigipharmAmiens



SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA, de la FDA et de L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A- Topiramate (Epitomax® et génériques) : mise en garde de son utilisation hors AMM	2
B- Extension proposée au niveau européen de l'utilisation de la metformine en cas d'insuffisance rénale modérée	2
C- Idées et comportements suicidaires avec un nouveau traitement du psoriasis, l'aprémilast (Otezla®)	3
D- Rappel du risque d'erreur de prise (journalière et non hebdomadaire) de méthotrexate oral. Mise à disposition de feuillets destinés à réduire ce risque	3
E- Créon® et Eurobiol® ces deux médicaments de l'insuffisance pancréatique externe sont maintenant disponibles uniquement sur prescription médicale (et sur liste I)	3
F- Confirmation du risque de réactivation de l'hépatite B avec les nouveaux anti-hépatite C	4
G- Il est encore temps de se faire vacciner contre la grippe mais... pas avec un « vaccin homéopathique »	4
H- Des couleurs pour les patchs de Durogesic® pour réduire le risque d'erreur médicamenteuse et rappel de recommandations des autres mesures à prendre	4
2- NÉPHROPATHIE AUX PRODUITS DE CONTRASTE IODÉS : SAVOIR Y PENSER ET L'ANTICIPER	5
3- LES ANTIBIOTIQUES : UNE UTILISATION TOUJOURS TRÈS EXCESSIVE	6
4- LANCEMENT D'UN PROGRAMME INTERMINISTÉRIEL POUR UNE MEILLEURE UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES	7
5- LES AINS : UNE NOUVELLE ÉVALUATION DE LEUR RISQUE D'INDUIRE DES INSUFFISANCES CARDIAQUES	7
6- 14^{ème} JOURNÉE RÉGIONALE DE PHARMACOVIGILANCE	8
7 - REFLETS DE LA LITTÉRATURE	8

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

Les anciens numéros sont disponibles sur notre site web :

<http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-de-picardie>

Pour les références citées dans les reflets de la littérature : <https://www.zotero.org/vigipharmamiens/items>



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



Rédacteur en chef : Pr. M. ANDRÉJAK. Ont participé à ce numéro : K. Masmoudi, S.Chaplain, V. Gras, H. Masson, J. Moragny, C. Gonzalez.

Site internet et archives : www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-de-picardie

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

1- INFOS DE L'ANSM, L'HAS, L'EMA, ET DES AUTRES AGENCES DU MEDICAMENT

A- Topiramate (Epitomax® et génériques) : mise en garde de son utilisation hors AMM

Après constatation d'une assez grande utilisation de ce médicament hors AMM (AMM uniquement dans l'épilepsie et chez l'adulte dans le traitement préventif de la migraine), l'ANSM rappelle que l'utilisation de ce médicament dans la prise en charge des troubles de l'humeur est déconseillée en l'absence de démonstration d'efficacité dans cette pathologie et d'effets indésirables potentiellement graves. En particulier, les risques de malformations (incidence x 3 par rapport à la population jeune) en cas de prise pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse et une prévalence élevée de petits poids pour l'âge gestationnel et de faible poids à la naissance. Ceux-ci justifient la contre-indication chez la femme en âge de procréer dans les indications AMM en l'absence de contraception efficace et au cours de la grossesse.

Il existe également à côté d'une utilisation hors AMM dans les troubles de l'humeur des usages détournés en particulier à visée amaigrissante (alerte à ce sujet de l'ANSM en 2011).

ANSM octobre 2016. Lettre aux professionnels de santé

B- Extension proposée au niveau européen de l'utilisation de la metformine en cas d'insuffisance rénale modérée

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a mené une réévaluation concernant la nécessité ou non de maintenir dans le RCP de la metformine, la contre-indication qui y figure en cas d'insuffisance rénale modérée et qui est justifiée par un risque accru d'acidose lactique.

Après avoir analysé les données cliniques actuellement disponibles (dont celles provenant du Pr J.D LALAU et son équipe) et aussi épidémiologiques concernant cette problématique, l'EMA a conclu que les patients présentant un débit de filtration glomérulaire compris entre 30 et 44 ml/min pouvaient aussi être traités par metformine (à une posologie qui doit être réduite ; les adaptations de posologies n'ont pas encore été proposées). La contre-indication est cependant maintenue en dessous de 30 ml/min de filtration.

European Medicines Agency (EMA). Use of metformin to treat diabetes now expanded to patients with moderately reduced kidney function. 14 octobre 2016.

C- Idées et comportements suicidaires avec un nouveau traitement du psoriasis, l'aprémilast (Otezla®)

Il ressort de l'analyse des essais cliniques et des données post commercialisation de ce nouveau traitement du psoriasis qu'il peut induire (fréquence 1/1000 à 1/100) des idées suicidaires avec ou sans antécédent de dépression (avec des cas de suicides et de tentatives de suicides) notifiés depuis la commercialisation de ce médicament.

Cette notion doit être prise en compte chez des patients avec des antécédents dépressifs. En cas d'apparition ou d'aggravation de tels troubles, il est recommandé d'arrêter le traitement.

Le médicament est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements de fond dont la ciclosporine, le méthotrexate, la PUVA thérapie ainsi que dans le rhumatisme psoriasique (en cas d'échec à un traitement de fond antérieur). Sa prescription est réservée aux spécialités en dermatologie, rhumatologie ou médecine interne.

Ce médicament utilisé per os est le premier d'une nouvelle classe, son mécanisme d'action fait intervenir une inhibition de la phosphodiesterase 4 (PDE4) responsable d'une augmentation des taux d'AMP cyclique permettant la modulation de l'expression du TNF α , de l'IL-23, de l'IL-17 et d'autres cytokines avec pour effet une diminution de la réponse inflammatoire.

OTEZLA® (aprélimast) : nouvelles recommandations importantes concernant les idées et comportements suicidaires (ANSM, 24 novembre 2016).

D- Rappel du risque d'erreur de prise (journalière et non hebdomadaire) de méthotrexate oral. Mise à disposition de feuillets destinés à réduire ce risque

Nous avons évoqué récemment ce risque (signalé depuis 2007) vis-à-vis duquel plusieurs mises en garde ont été formulées (avec recommandation de bien faire figurer sur l'ordonnance le jour de la semaine où le médicament doit être pris, avertissement explicite et encadré en rouge sur le conditionnement).

Malgré ces mesures, des erreurs sont toujours signalées (en particulier en EHPAD). Celles-ci sont donc rappelées. De plus, des feuillets sont mis à disposition, l'un remis par le pharmacien d'officine aux patients et l'autre aux EHPAD et aux établissements de santé. Ces feuillets rappellent les principales règles de bon usage du méthotrexate par voie orale et permettent de cocher avec le patient le jour de prise des comprimés.

Le pharmacien d'officine doit s'assurer que le patient comprend les modalités de prise du méthotrexate (notamment sa fréquence) et **indiquer** sur le feuillet destiné au patient et sur la boîte, le jour de prise et lui **remettre le feuillet à chaque délivrance**.

Le pharmacien d'établissements de santé doit diffuser aux services de soins, **à chaque dispensation de méthotrexate**, le 2^e feuillet.

Les directeurs d'EHPAD doivent **diffuser le feuillet au personnel** prenant en charge des **personnes âgées** sous méthotrexate.

Spécialités : Methotrexate Bellon® 2,5 mg, Novatrex® 2,5 mg, Imeth® 10 mg, Imeth® Gé 2,5 mg.

Indication du méthotrexate oral : polyarthrite rhumatoïde active, le psoriasis de l'adulte et traitement d'entretien des leucémies aiguës lymphoblastiques.

Méthotrexate par voie orale = une seule prise par semaine : attention aux erreurs – Point d'information (ANSM, 14 novembre 2016).

Lettre aux professionnels de santé – Méthotrexate par voie orale : décès liés à des erreurs de prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire (sur le site de l'ANSM, novembre 2016).

E- CREON® et EUROBIOL® ces deux médicaments de l'insuffisance pancréatique externe sont maintenant disponibles uniquement sur prescription médicale (et sur liste I)

Cette décision est justifiée par un mésusage de ces extraits d'enzymes pancréatiques utilisés pour traiter des troubles dyspeptiques en dehors des indications reconnues, l'insuffisance pancréatique exocrine au cours (avec des posologies adaptées selon l'indication) de la mucoviscidose, de la pancréatite chronique documentée avec stéatorrhée > 6 g /24 h et après résection pancréatique céphalique ou totale. Il est précisé que ces médicaments nécessitent un diagnostic préalable et un suivi médical.

F- Confirmation du risque de réactivation de l'hépatite B avec les nouveaux antiviraux anti-hépatite C

Cette confirmation émane du PRAC (Comité de Pharmacovigilance Européen) après réévaluation de cette problématique déjà évoquée dans cette brochure.

Les médicaments concernés sont le sofosbuvir en monothérapie (Sovaldi®) ou en association avec le lédipasvir (Harvoni®), le siméprévir (Olysio®), le daclastasvir (Daklinza®) et les associations triples comme Viekirax® (ombitasvir, paritaprévir, ritonavir).

Selon l'Agence européenne, environ 30 cas de réactivation du VHB ont été rapportés à ce jour chez les milliers de patients traités. Le PRAC a reconnu l'existence d'un risque malgré une fréquence « faible » des cas de réactivation.

Ces cas, qui peuvent être mortels, ont été signalés chez des patients sous antiviraux d'action directe co-infectés par le VHB et le VHC.

Ce risque devrait être inscrit dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ces médicaments.

Avant toute initiation de traitement, il convient de tester les patients pour le VHB. Les patients co-infectés devraient par ailleurs être surveillés en fonction des recommandations cliniques actuelles.

Les autres points de vigilance concernant ces nouveaux antiviraux concernent la possibilité de survenue d'HTAP et des troubles du rythme rapportés avec la sofosbuvir.

G- Il est encore temps de se faire vacciner contre la grippe mais... pas avec un « vaccin homéopathique »

Il est rappelé dans un communiqué de l'ANSM qu'« aucun médicament homéopathique ne peut être considéré comme un vaccin ».

Ce communiqué de l'ANSM fait suite à un avis récent du Conseil supérieur d'hygiène publique de France qui relève ce risque de confusion et les conséquences sanitaires susceptibles d'en découler. Il y est indiqué que l'utilisation des médicaments homéopathiques à la place du vaccin anti-grippal constitue une perte de chances, notamment chez les personnes à risque de complications. Il n'existe aucune preuve scientifique de l'efficacité de ces formulations homéopathiques.

L'ANSM rappelle qu'aucun médicament homéopathique ne peut être considéré comme un vaccin contre la grippe Point d'information (ANSM, 24 novembre 2016) ;

Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif aux vaccins anti-grippaux (DGS, 24 novembre 2016).

H- Des couleurs pour les patchs de Durogésic® pour réduire le risque d'erreur médicamenteuse et rappel des recommandations des autres mesures à prendre

En raison d'expositions accidentelles à des patchs de fentanyl (Durogésic®) avec des cas d'évolution fatale, il a été décidé d'améliorer la visibilité de ces patchs (qui sont actuellement transparents avec liseré de couleur). Chaque dosage de Durogésic® aura une couleur spécifique.

Il est de plus rappelé qu'il faut :

- privilégier les sites d'application couverts et difficilement accessibles,
- s'assurer régulièrement de la bonne adhérence du patch
- d'être attentifs à des situations à risque (pendant le sommeil, lors de contacts physiques rapprochés)
- de replier sur lui-même le patch après utilisation (qui contient encore des quantités non négligeables de principe actif)
- de le mettre dans le système de récupération fourni, lequel est placé hors de portée des enfants et à retourner à la pharmacie.

DUROGESIC®, dispositif transdermique (Fentanyl) : Changement de l'aspect visuel des patchs pour améliorer leur visibilité – Lettre aux professionnels de santé (15/12/2016)

Fentanyl – Dispositifs Transdermiques : risque d'exposition accidentelle pouvant mettre en jeu le pronostic vital – Lettre aux professionnels de santé (25/06/2014).

2- NÉPHROPATHIE AUX PRODUITS DE CONTRASTE IODÉS : SAVOIR Y PENSER ET L'ANTICIPER

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) induite par les produits de contraste iodés n'est pas exceptionnelle et tend même à augmenter du fait de l'augmentation du nombre de procédures angiographiques. Du fait des risques de morbidité et mortalité attribuables à cet effet, il convient de mettre en place des mesures de prévention lorsqu'existent des facteurs de risque de sa survenue.

Son mécanisme fait intervenir plusieurs facteurs :

- une hypoxie de la médulla rénale par vasoconstriction, celle-ci dépendant de médiateurs vaso-actifs comme l'endothéline ou l'angiotensine II

- une hypoperfusion rénale liée à l'osmolarité des produits
- un effet direct des produits de contraste responsables de la génération de radicaux libres.

De nombreuses études se sont intéressées aux facteurs de risque d'une telle complication (1). Parmi ceux-ci, est en général d'abord citée l'existence d'une insuffisance rénale chronique à partir d'un DFG < 45 ml/min/1,73 m², puis l'existence d'une hypovolémie efficace (déshydratation, insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique, décompensation oedémato-ascitique d'une cirrhose). Les autres facteurs de risque répertoriés sont :

- l'existence d'un diabète avec néphropathie
- une instabilité hémodynamique
- la prise de différents médicaments comme les AINS, les diurétiques de l'anse, l'aciclovir, le cisplatine.

Il est recommandé d'interrompre si cela est possible ces médicaments quelques jours avant la procédure (en particulier les diurétiques). Il en est de même pour la metformine car, en cas d'insuffisance rénale aiguë, existe le risque de son accumulation avec acidose lactique. Le rôle de la prise d'IEC a été évalué par plusieurs études. Celles-ci sont plutôt négatives quant à un risque lié à leur utilisation (donc pas de risque à priori). Il existe même des données en faveur d'une prévention, démontrée en fait, seulement dans une étude avec le captopril.

Une étude récente s'est attachée à évaluer si l'existence d'un rein unique est un facteur de risque en soi du développement d'une néphropathie aiguë aux produits de contraste. Cette étude qui a porté sur 247 patients ayant un rein unique comparés à 691 témoins est négative : pas de sur-risque chez ces patients (2).

Dans les situations à risque, il est recommandé de doser la créatininémie avant l'utilisation de produits de contraste iodés puis de la reconstrôler 24 à 72 h plus tard.

Parmi les « stratégies » de prévention, celle qui présente le meilleur niveau de preuve de son efficacité est l'expansion volémique par du sérum salé NaCl 0,9 % isotonique ou par bicarbonate de sodium (certaines études privilégiant cette 2^{ème} forme de solution). En cas d'injection de produit de contraste iodé en ambulatoire, il a été recommandé une hydratation orale avec apport d'eau et de sel (1 g/10 kg de poids corporel). La N-acétylcystéine, qui avait été préconisée, n'a aucune efficacité préventive et ne saurait donc se substituer à l'expansion volémique.

Une autre étude récente (3) s'est attachée à décrire de manière prospective le devenir à 3 ans de patients ayant présenté une IRA après injection de produits de contraste à développer ensuite une insuffisance rénale persistante et des événements cardiovasculaires. Le niveau d'insuffisance rénale aiguë sous produit de contraste susceptible d'être associée au risque le plus important d'événements à long terme (mortalité, infarctus du myocarde, passage en dialyse) était défini dans cette étude par une augmentation de plus de 3 mg/l de la créatininémie.

1- Silver SA et coll. Risk prediction models for contrast induced nephropathy : systematic review. B M J 2015 ; 351 : doi:<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h4395>.

2- Mc Donald JS et coll. Is the presence of a solitary kidney an independant risk factor for acute kidney injury after contrast-enhanced CT ? Radiology 2016 ; 278 : 78-81.

3- Pesarini G et coll. Long-term (3 years) prognosis of contrast-induced acute kidney injury after coronary angiography. Am J Cardiol 2016 ; 17 : 1741-6.

3- LES ANTIBIOTIQUES : UNE UTILISATION TOUJOURS TRÈS EXCESSIVE

Un rapport de l'ANSM, de l'ANSES et Santé Publique en France vient de faire état du niveau de consommation des antibiotiques (ATB) actuellement en France avec la publication des chiffres actuels d'utilisation d'antibiotiques.

En 2015, il a été vendu 786 tonnes d'antibiotiques destinés à la santé humaine (et 514 pour la santé animale). En santé humaine, 90 % des antibiotiques sont consommés en ville où cette consommation est estimée à 29,9 doses/1000 habitants et par jour (en moyenne 22 pour l'ensemble de l'Europe, en France 28,9 en 2005), la France étant au 3^{ème} rang des pays consommateurs (derrière la Grèce et la Roumanie). Dans ce rapport, il est fait état de la répartition régionale de la consommation d'antibiotiques, **la région Hauts de France est celle où la consommation est la plus importante (la**

seule > 32 doses/1000 hbts/j). La consommation en établissement est plutôt stable (et au 7^e rang européen). Ces chiffres sont inquiétants même si la consommation reste inférieure à celle observée en 2001, date du premier plan d'alerte sur les antibiotiques.

En ville, **l'amoxicilline représente 37,6 % de la consommation d'antibiotiques, l'association amoxicille-acide clavulanique 24,1 % et les tétracyclines 10,9 %** (fluoroquinolones 5,3 %, céphalosporines de 3^e et 4^e génération 5,3 %, ces deux classes étant en baisse depuis 2005).

En termes de résistance, il est noté que la France reste parmi les pays européens ayant la plus forte proportion de mise en évidence **d'infections bactériennes à plus forte résistance** (baisse de résistance de certaines bactéries mais augmentation nette pour les céphalosporines de 3^e génération pour *Escherichia Coli*).

A l'occasion de la Journée européenne de sensibilisation au bon usage des antibiotiques le 18 novembre dernier, la HAS (Haute Autorité de Santé) et la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française) ont mis à disposition des médecins **9 fiches mémos** pour les accompagner quotidiennement à mieux prescrire les antibiotiques. Deux types d'infection sont plus ciblés :

- les infections respiratoires hautes (6 fiches : rhinopharyngite et angine aiguës, sinusite et otite à la fois, adultes et enfants) Il y est plus particulièrement rappelé l'intérêt du test de diagnostic rapide en cas d'angine, la prescription d'antibiotiques ne se justifie que si l'angine est d'origine bactérienne (seulement 10-25 % des cas l'adulte et 25-40 % chez l'enfant)
- les infections urinaires chez la femme (3 fiches).

Consommation d'antibiotiques et résistance : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable (ANSM, ANSES, Sante Publique France 18 novembre 2016).

Communiqué de presse – Mieux prescrire les antibiotiques pour les infections respiratoires hautes et les infections urinaires (HAS, 18 novembre 2016).

4- LANCEMENT D'UN PROGRAMME INTERMINISTÉRIEL POUR UNE MEILLEURE UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES

Un communiqué fait état du lancement d'un nouveau programme visant à une meilleure maîtrise de l'antibiorésistance. Les ministères concernés sont les ministères chargés de la santé, l'environnement, l'éducation nationale, l'agriculture et le secrétariat d'Etat chargé de l'enseignement supérieur.

Il est d'abord rappelé l'amplitude du problème avec 12 500 décès liés à une infection à bactéries résistantes aux antibiotiques (700 000 morts par an sur le plan mondial ?) d'où la mobilisation de l'OMS et une prise de position dans le même sens de l'Union Européenne.

Le but du plan présenté le 17 novembre a décliné des mesures visant à diminuer la consommation d'antibiotiques de 25 % d'ici 2018 et à réduire ainsi les conséquences sanitaires et environnementales de l'antibiorésistance :

- sensibilisation et communication auprès du grand public et des personnels de santé
- formation des professionnels de santé (humaine et animale) au bon usage des antibiotiques
- recherche pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques
- mesure et surveillance de l'antibiorésistance.

Différentes mesures pourraient être mises en place avec par exemple, une ordonnance dédiée à la prescription des antibiotiques, un « message de mise en garde » sur les boîtes de ces médicaments contre les risques de mésusage, des conditionnements mieux adaptés aux durées de traitement, la promotion des tests rapides d'orientation diagnostique pour les angines, prescriptions limitées à 7 jours...

Communiqué de presse – Maîtrise de l'antibiorésistance : lancement d'un programme interministériel (Ministère de la santé, 17 novembre 2016).

5- LES AINS : UNE NOUVELLE ÉVALUATION DE LEUR RISQUE D'INDUIRE DES INSUFFISANCES CARDIAQUES

Des mises en garde concernant les effets indésirables cardiovasculaires des anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été lancées dès 2002-2003. Elles ont d'abord concerné les inhibiteurs sélectifs de la COX2 (coxib) mais très rapidement des méta-analyses d'essais randomisés et d'études observationnelles ont montré que le risque n'était pas limité à ces seules molécules mais pouvait impliquer aussi certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs.

Une équipe italienne vient de rapporter les résultats d'une étude cas-contrôle évaluant le risque d'hospitalisation pour défaillance cardiaque associée à la prise d'AINS. L'étude a été menée entre 2000 et 2010 et a concerné 92 163 admissions hospitalières de patients adultes dans 4 pays européens (Pays Bas, Italie, Allemagne et Royaume Uni) pour insuffisance cardiaque. L'objectif était de préciser l'existence ou non d'une relation entre l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et la prise d'AINS. Cela concernait 23 AINS « non sélectifs » et 4 inhibiteurs sélectifs de la COX 2. Les patients étaient comparés à 8 246 403 témoins de même âge, de durée de suivi, sexe et année d'entrée dans la cohorte. Parmi les 92 163 patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque, une prise récente d'AINS (dans les 14 jours précédents) a été retrouvée chez 17,4 % d'entre eux ce qui correspond à une augmentation de 19 % du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (Odds Ratio : 1,19 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,17 à 1,22). Le risque d'hospitalisation varie toutefois et augmente significativement pour 7 AINS non cox-sélectifs : le diclofénac, l'ibuprofène, l'indométacine, le kétorolac, le naproxène, le nimésulide et le piroxicam et 2 inhibiteurs de la COX-2 (étoricoxib et rofécoxib, le viox dont le retrait du marché sera largement médiatisé) allant d'une élévation de 16 % pour le naproxène à 83 % pour le kétorolac. Le risque d'insuffisance cardiaque augmente avec la dose prescrite, et peut aller jusqu'à doubler en cas de dépassement des doses recommandées. C'est le cas notamment pour le diclofénac, l'indométacine ou encore le piroxicam qui, à très fortes doses, doublent le risque d'insuffisance cardiaque.

Les auteurs soulignent qu'il est possible que toutes les prises d'AINS n'aient pas été comptabilisées, en raison de la vente en libre accès de certains d'entre eux, comme l'ibuprofène, dans ces pays européens (comme en France).

Au total, le sur-risque d'insuffisance cardiaque après prise d'AINS existe même s'il est relativement faible dans l'absolu et mérite d'être pris en considération.

Arfé A et coll. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries : nested case-control study. BMJ 2016 ; 354 : i4857.

6- 14^{ème} JOURNÉE RÉGIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Vous avez encore été nombreux à participer à la Journée de Pharmacovigilance (la 14^{ème}) dont le thème principal était la nécessité de **savoir déprescrire certains traitements pris au long cours**.

Parmi les thèmes choisis figuraient d'abord les **benzodiazépines**. Le Pr Bernard BEGAUD, notre invité d'honneur, a abordé le délicat problème qui est celui de savoir arrêter un traitement par benzodiazépine dont on sait qu'il ne doit pas dépasser 4 semaines pour un usage en temps qu'hypnotique et 12 semaines pour un usage comme anxiolytique. En pratique, les traitements par benzodiazépines durent trop souvent beaucoup plus longtemps, des mois voire des années. La présentation du Pr BEGAUD a plus particulièrement porté sur le risque de voir se développer une démence chez ces patients traités au long cours par des benzodiazépines. Il faut savoir que si une majorité des études visant à répondre à cette question sont positives, toutes ne le sont pas. En pratique, le risque accru de démence ne découle que de traitements très prolongés bien au-delà des recommandations et sans justification médicale.

Le risque de **céphalées quotidiennes chroniques par abus d'antalgiques et de médicaments de la crise migraineuse** a été illustré par des cas cliniques particulièrement démonstratifs décrits par le Dr Kamel MASMOUDI. Pour rappel, on parle d'abus d'antalgiques de la crise migraineuse pour une consommation sur 3 mois et au moins 15 j/mois pour les non-opioïdes, au moins 10 j/mois pour les opioïdes, ergotés, triptases et les associations. Le sevrage peut se faire en hospitalisation (brutale) ou en ambulatoire (progressif) sous amitriptyline (Laroxyl). En pratique, ces

céphalées par abus d'antalgiques antimigraineux doivent être anticipées et faire l'objet d'une stratégie de prévention.

Le Pr Michel ANDRÉJAK a abordé les risques d'un usage au long (ou très long) cours des **IPP** qui sont maintenant de mieux en mieux connus. Ils sont à connaître pour ces médicaments qui figurent largement parmi les médicaments les plus consommés en France. Il s'agit d'un risque accru d'infections digestives en particulier à *Clostridium difficile*, de pneumopathies, de fractures (avec un rôle pour un défaut d'absorption du calcium), d'anémies par déficit en vit B12, de néphropathies interstitielles... et d'hypomagnésémies parfois très sévères.

Le Dr Sandra BODEAU a fait un point sur **l'intérêt du suivi thérapeutique des immunosuppresseurs** et ses justifications (marge thérapeutique étroite, interactions médicamenteuses, variabilités inter et intra-individuelle).

Le Pr Jean GONDROY a fait un point sur le **traitement hormonal de la ménopause**, lequel n'est recommandé que lorsque celle-ci est symptomatique avec des troubles climatiques gênants en tenant compte du rapport bénéfice-risque.

La problématique de la **déprescription chez la personne âgée** a été abordée avec le point de vue du **gériatre** (Dr Isabelle DEFOUILLOY et Dr Bénédicte MARQUANT) et du **médecin généraliste** (Dr Céline BOUFFLET). Il convient tout particulièrement de savoir reconnaître les médicaments inappropriés (rapport bénéfice/risque) de tenir compte de la « fragilité » de la personne âgée (concept sur lequel on insiste de plus en plus), de savoir hiérarchiser les pathologies à traiter ou prévenir en tenant compte d'objectifs qu'il convient de bien définir en fonction du pronostic vital et fonctionnel du patient et de ses souhaits.

Parmi les cas cliniques qui ont été présentés, outre ceux illustrant des thématiques évoquées précédemment :

- syndrome des jambes sans repos sous Théralène® (pris pendant une trentaine d'années...)
- une dysphonie inquiétante chez une chanteuse professionnelle avec œdème des cordes vocales... tout va s'arranger après l'arrêt d'un traitement Zanextra® (énalapril – lercanidipine)
- une grossesse sous pilule... et oxcarbazépine (Trileptal®) (induction enzymatique)
- une série d'effets indésirables successifs sous différents anti-épileptiques dont une hyponatrémie sous Tégrétol® puis Keppra®
- des convulsions révélatrices d'un surdosage en théophylline (confirmé par les dosages)
- des phénomènes d'hyperpigmentation avec lipodystrophie aux points d'injections d'insulines
- une allergie croisée entre céphalosporines et carbamazépine
- un psoriasis paradoxal sous tocilizumab (RoActemra®) prescrit pour polyarthrite rhumatoïde
- une colite ischémique après injection d'un anti-VEGF en intravitréen pour DMLA (aflibercept Eylea®)
- des erreurs médicamenteuses dont :
 - o erreurs de transmission d'une prescription de colchicine où les premiers signes de surdosage (digestifs +++) n'ont pas été reconnus
 - o une confusion entre Cozaar et Corgard...

7- REFLET DE LA LITTÉRATURE

ACITRETINE (Soriatane*)

Angioedème, urticaire - Dermatologie

Chez une femme de 61 ans chez qui ce médicament venait d'être instauré pour le traitement d'un psoriasis. Après 3 jours, œdème des lèvres associé à une urticaire du tronc et des membres. Evolution favorable après arrêt du traitement sous corticothérapie et anti-histaminiques. Mise en évidence de taux élevés d'IgE. Un mois plus tard, test de provocation par voie orale (avec 1/3 de la dose). Le lendemain, réapparition d'un angioedème des lèvres et d'une urticaire diffuse. Arrêt définitif sans réapparition de ces manifestations cliniques dans les 6 mois de suivi.

Solak B et al. Angioedema-Urticaria Due to Acitretin: American Journal of Therapeutics. 2016;23(4):e1116-e1117. DOI:10.1097/MJT.0000000000000081

ALLOPURINOL (Zyloric*)

DRESS syndrome - Dermatologie

Patient de 40 ans ayant été traité pour crise de goutte et ayant développé une éruption du dos et des membres 3 semaines après l'initiation du traitement avec fièvre, arthralgies et lombalgies. Arrêt du traitement et hospitalisation. Aggravation initiale de la symptomatologie malgré un traitement antibiotique, puis, défaillance multiviscérale avec rhabdomyolyse, insuffisance rénale aiguë, lymphocytose, thrombopénie, élévation des transaminases. Biopsie cutanée confirmant la notion de DRESS, antigène B*5801 positif. Nécessité d'une séance d'hémodialyse.

*Mugwagwa A et al. N. HLA-B*5801: a genetic susceptibility to allopurinol-induced DRESS. Medical Journal of Australia. 7 mars 2016;204(4):159-160. DOI :10.5694/mja15.01113*

AZATHIOPRINE (Imurel*)

Erythème noueux - Dermatologie

Chez un patient chez qui ce traitement avait été introduit dans un contexte d'hépatite auto-immune avec polyarthralgies (après vérification d'une activité TPMT normale). Au bout de 10 jours de traitement, survenue d'une éruption érythémateuse papulo nodulaire sur la face extensive des jambes et des bras avec tension douloureuse au niveau des genoux. Hyperleucocytose et syndrome inflammatoire biologique. Après 2 semaines d'arrêt du traitement, disparition de la symptomatologie, l'azathioprine étant remplacée par le mycophénolate.

Ardalan ZS et al. Arthralgia and Fevers in a Patient With Autoimmune Hepatitis. JAMA. 5 juill 2016;316(1):91-92. DOI :10.1001/jama.2016.6818

BROMHEXINE (Surbronc*, Vicks*, Muxol*)

Eruption bulleuse - Dermatologie

Chez un patient de 60 ans recevant ce médicament pour toux grasse. Apparition de multiples plaques violacées bien démarquées avec décollement du tronc, des membres inférieurs. Il est alors signalé la survenue à 5 reprises des mêmes lésions à l'occasion de symptômes pulmonaires avec, a priori, à chaque fois, prise du même médicament. Mise en évidence à la biopsie d'infiltrats par éosinophiles. Patch test positif à la bromhexine. Arrêt définitif de ce traitement. Pas de réapparition des éruptions. *Vide J et al. Generalized bullous fixed drug eruption due to bromhexine. Dermatology. 2016;22(7).*

CAPECITABINE (Xeloda*)

Fibrillation ventriculaire - Cardiovasculaire

Chez un patient de 30 ans traité dans le cadre d'une radio-chimiothérapie après hémicolectomie pour cancer colorectal. Après une semaine de traitement, apparition de douleurs thoraciques puis arrêt cardiaque sur fibrillation ventriculaire qui a pu être réanimé et suivi de l'implantation d'un défibrillateur. Dysfonction systolique ventriculaire gauche qui s'est corrigée ensuite sur une échocardiographie réalisée 2 ans après l'arrêt du traitement. La capecitabine se transforme en fluorouracil dont la cardiotoxicité est connue.

De Gennaro L et al. Cardiac arrest and ventricular fibrillation in a young man treated with capecitabine: Case report and literature review. International Journal of Cardiology. oct 2016;220:280-283. DOI :10.1016/j.ijcard.2016.06.117

DAPTOMYCINE (Cubicin*)

Angio-oedème - Dermatologie

Cas rapporté chez une patiente de 60 ans traitée pour infection staphylococcique pour laquelle différents antibiotiques ont dû être successivement utilisés. Une heure après la fin de la 1ère perfusion de daptomycine, dyspnée, oedème des lèvres et de la langue. Evolution favorable sous adrénaline, anti-H1 et corticoïdes. Effet indésirable non encore rapporté jusqu'à maintenant.

Gisler V et al. Acute Angioedema Triggered by Daptomycin. Infectious Diseases and Therapy. juin 2016;5(2):201-205. DOI :10.1007/s40121-016-0111-4

DULOXETINE (Cymbalta*)

Névrite optique rétrobulbaire - Ophtalmologie

Chez une patiente de 44 ans adressée pour perte brutale d'acuité visuelle de l'oeil gauche. Etait traitée depuis 28 jours pour dépression avec majoration depuis 2 jours de posologie du fait d'une réponse insuffisante au traitement, perte de vue avec violentes céphalées. Déficit de réflexe pupillaire à la lumière. Disparition des phénomènes douloureux à l'arrêt de la duloxétine mais persistance des troubles visuels et anomalies des potentiels évoqués visuels qui ne se corrigent que sous corticothérapie.

Bicer T et al. A case of retrobulbar optic neuritis caused by duloxetine. Cutaneous and Ocular Toxicology. 2 juill 2016;35(3):251-253. DOI :10.3109/15569527.2015.1076435

ERYTHROMYCINE (Erythrocin*)

Cauchemars - Neurologie

Chez une jeune femme de 19 ans, apparition au bout d'une semaine de traitement de cauchemars presque toutes les nuits perturbant fortement la patiente. Disparition rapide à l'arrêt du traitement et réapparition rapide après la réintroduction du traitement.

Møller ME et al. *Erythromycin Induced Nightmares. Journal of Neurogastroenterology and Motility.* 28 juin 2016;22(3):539-540. DOI :10.5056/jnm16046

FENTANYL patch (Durogésic*)

Décès avec ingestion -

D'un enfant de 15 mois qui était allongé dans les bras de sa mère pendant que celle-ci sommeillait. Lorsque la mère s'est réveillée, elle a retrouvé son enfant inanimé, se précipite à l'hôpital où les efforts de réanimation seront vains... Elle se rend alors compte que son patch de fentanyl avait disparu... Observation particulièrement dramatique illustrant bien un risque encore trop négligé... Voir dans ce numéro dans les « informations » (patch de Durogésic®).

Grissinger M. *Fentanyl patch fatalities : We ALL have a role in prevention ! P and T.* 2016;41:405 406.

FLUCONAZOLE (Triflucan*)

Interaction médicamenteuse -

Responsable de rhabdomyolyse chez une femme de 70 ans traitée depuis 4 ans par atorvastatine 20 mg/j. Une semaine après introduction d'un traitement par fluconazole i.v. (infection systémique à Candida) douleurs musculaires et coloration des urines. Malgré réduction de la dose d'atorvastatine, persistance de la symptomatologie avec installation d'une insuffisance rénale aiguë. Mise en évidence d'une élévation des CPK avec myoglobulinurie et myoglobulinémie (25 320 ng/ml). Evolution favorable après arrêt de la statine.

Hsiao S-H et al. *Rhabdomyolysis caused by the moderate CYP3A4 inhibitor fluconazole in a patient on stable atorvastatin therapy: a case report and literature review. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* oct 2016;41(5):575-578. DOI :10.1111/jcpt.12425

HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquénil*)

Cardiomyopathie - Cardiovasculaire

Dans le cadre de la prise au très long cours de ce médicament pour un lupus (17 ans), mise en évidence à la suite d'un accident ischémique cérébral d'une atteinte particulièrement sévère diagnostiquée comme myocardite avec un certain degré d'amélioration sous corticothérapie mais persistance de taux de troponines particulièrement élevés. A la biopsie myocardique, vacuolisation majeure du cytoplasme des cardiomyocytes sous signe de vascularite ou d'amylose. Globalement aspect pouvant être rapproché de celui d'une maladie de Fabry (responsable d'un déficit en alpha-galactosidase A).

Chatre C et al. *Heart Involvement in a Woman Treated with Hydroxychloroquine for Systemic Lupus Erythematosus Revealing Fabry Disease. The Journal of Rheumatology.* 1 mai 2016;43(5):997-998. DOI :10.3899/jrheum.151357

HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquénil*)

Allongement de l'intervalle QT - Cardiovasculaire

Chez une femme de 50 ans traitée depuis 2 ans pour un lupus systémique (200 mg/j). Hospitalisée en urgence pour épisode syncopal. Elle avait auparavant ressenti des palpitations et une oppression thoracique. A l'ECG, BAV du 1er degré associé à un allongement marqué du QTc (689 msec).

Traitement par mexilétine et arrêt de l'hydroxychloroquine. A 7 jours, réduction progressive du QTc jusqu'à 500 msec (correspondant à la valeur enregistrée sur un ECG juste avant le début du traitement par hydroxychloroquine 2 ans plus tôt, valeur restant excessive attribuée à une cardiomyopathie dans le cadre de son lupus, valeur de QTc inchangée 2 mois plus tard, majoration de cet allongement lors d'une reprise (à faible dose) de l'hydroxychloroquine qui sera alors arrêté définitivement.

O'Laughlin JP et al. *Life Threatening Severe QTc Prolongation in Patient with Systemic Lupus Erythematosus due to Hydroxychloroquine. Case Reports in Cardiology.* 2016;2016:1-4. DOI :10.1155/2016/4626279

ISOTRETINOINE (Contracné*, Curacné*, Procuta*)**Erosions de la cornée** - Ophtalmologie

Survenues chez une femme de 38 ans traitée depuis 18 mois pour acné. Oeil rouge, humide avec photophobie. A l'examen, mise en évidence d'une zone de disparition de l'épithélium cornéen.

Evolution favorable sous traitement antibiotique par voie locale. Puis réapparition un mois plus tard avec à l'examen de la cornée, mise en évidence de microkystes épithéliaux et à nouveau perte localisée d'épithélium cornéen. Evolution favorable après réduction de dose de l'isotrétinoïne.

Johnson M et al. Recurrent corneal erosion syndrome associated with oral isotretinoin: a cautionary tale. Clinical and Experimental Dermatology. juill 2016;41(5):564. DOI :10.1111/ced.12825

LEVOFLOXACINE (Tavanic*)**Rhabdomyolyse** - Rhumatologie

Chez un patient de 52 ans traité pour une infection bronchique. Après la 3ème prise de ce médicament, sensation de fatigue et de raideur musculaire. Coloration des urines, augmentation très importante des CPK (93000 UI/l) et modérée des transaminases. Evolution favorable à l'arrêt. Notion d'une rhabdomyolyse 4 ans plus tôt déjà avec la lévofloxacine.

John F et al. Levofloxacin-induced rhabdomyolysis: a case report. Journal of Medical Case Reports. août 2016;10(1):1-3. DOI :10.1186/s13256-016-1004-6

LOPERAMIDE (Imodium*)**Torsades de pointes** - Cardiovasculaire

Observation de mésusage très particulier d'un patient présentant une diarrhée chronique dans le cadre du syndrome de l'intestin irritable qui prenait plus de 50 cp de loperamide/jour depuis environ 5 ans. Dose majorée à 100 cp/j depuis 2 jours. Malaise brutal pour fibrillation ventriculaire récupérée par 2 chocs électriques. Ensuite, enregistrement de 2 épisodes de torsades de pointes sur un fond de rythme sinusal avec QT allongé (QTc 620 msec). Arrêt cardiaque lors d'une coronarographie.

Traitement par lidocaïne, magnésium, métoprolol... Diminution progressive du QTc avec persistance à long terme d'un certain degré d'allongement de celui-ci.

Upadhyay A et al. Loperamide Induced Life Threatening Ventricular Arrhythmia. Case Reports in Cardiology. 2016;2016:1-3. DOI :10.1155/2016/5040176

METHYLPHENIDATE (Concerta*, Ritaline*....)**Extrasystoles ventriculaires** - Cardiovasculaire

Chez un homme de 45 ans traité depuis 2 mois (36 mg/j). Quelques jours après le début du traitement, ressent des palpitations. Mise en évidence d'ESV sur un ECG puis réalisation d'un holter retrouvant 3429 ESV sur les 24 h. Arrêt du traitement et disparition rapide des ESV confirmée par un holter ECG. Complication bien décrite chez l'enfant et les jeunes adultes.

Montastruc F et al. Cardiovascular safety of methylphenidate should also be considered in adults. BMJ. 22 juin 2016;353:i3418. DOI :10.1136/bmj.i3418

MICONAZOLE (Daktarin*)**Interaction médicamenteuse** -

Série de 6 cas d'interactions miconazole - AVK, warfarine (association normalement contre-indiquée) avec complications hémorragiques. Dans les 6 cas avec la forme de gel buccal prise pour candidose de la cavité buccale. Dans l'ensemble de ce cas, l'INR est resté élevé de façon prolongée malgré la réduction importante de la dose de warfarine.

Murakami S et al. Prolonged effects of miconazole oral gel on warfarin anticoagulation even after treatment withdrawal. Int Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1 juin 2016;54(6):474-476. DOI :10.5414/CP202597

MYCOPHENOLATE MOFETIL (Cellcept*)**Pneumopathie interstitielle** - Pneumologie

Chez une femme de 37 ans recevant ce traitement pour une dermatose atopique sévère. Après passage de 500 mg/j à 1000 mg 2 fois par jour, dyspnée avec toux sèche et douleur thoracique. Biologiquement augmentation des IgA. Au scanner, images en verre dépoli au niveau des deux champs pulmonaires.

Histologiquement : infiltration diffuse de l'interstitium pulmonaire par des lymphocytes et des histocytes. Arrêt du mycophénolate mofetil et corticothérapie. Disparition rapide de la dyspnée et amélioration rapide de la tolérance à l'effort.

Tull TJ et al. Reversible interstitial lung disease following treatment of atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. Clinical and Experimental Dermatology. août 2016;41(6):702-703. DOI :10.1111/ced.12843

NITROFURANTOINE (Furadantine*)

Epanchement pleural - Pneumologie

Chez une femme de 82 ans traitée pour infections urinaires récidivantes (traitement préventif au long cours = mésusage). Dyspnée et douleur thoracique unilatérale. Mise en évidence d'un épanchement pleural confirmé à la radio. La ponction a ramené 600 ml de liquide clair. Amélioration de la symptomatologie. On conclut à une atteinte pleurale idiopathique. La patiente rentre chez elle. La dyspnée et la douleur thoracique réapparaissent un mois plus tard. Nouvelle ponction deux semaines plus tard, infection urinaire amenant à remplacer la nitrofurantoïne par le co-trimoxazole (Bactrim*). Pas de reprise de nitrofurantoïne dans les 3 mois qui suivent. Puis reprise de la nitrofurantoïne et, 3 semaines plus tard, réapparition d'un épanchement pleural. Relation faite alors seulement avec la reprise de nitrofurantoïne alors définitivement arrêtée. Dans le suivi ultérieur, plus aucun épisode d'épanchement pleural.

Davis JW et al. Pleural effusion: An uncommon manifestation of nitrofurantoin-induced pulmonary injury. Respiratory Medicine Case Reports. 2016;19:65-67. DOI :10.1016/j.rmcr.2016.07.009

NIVOLUMAB (Opdivo*)

Myasthénie - Neurologie

Rapportée chez un homme de 65 ans traité pour un cancer pulmonaire non à petites cellules. Après 3 administrations, vision floue et chute des paupières, diplopie. Disparition progressive des symptômes (pas de reprise du traitement). Anticorps négatifs.

Polat P et al. Myasthenia gravis induced by nivolumab therapy in a patient with non-small-cell lung cancer: Noteworthy Cases. Muscle & Nerve. sept 2016;54(3):507-507. DOI :10.1002/mus.25163

PHLOROGLUCINOL (Spasfon*)

Hypersensibilité immédiate - Dermatologie

A l'occasion d'une prise en auto-médication par un patient de 17 ans (ayant des antécédents d'asthme et de rhinite saisonnière) pour troubles digestifs au décours d'une infection virale, douleurs abdominales et diarrhée. Deux heures après la 1ère prise de ce médicament qu'il avait déjà pris auparavant, éruption généralisée papuleuse prurigineuse. Régression de la symptomatologie sous corticoïdes et anti H1. Tests cutanés négatifs mais test de réintroduction par voie orale avec déclenchement d'une urticaire. Réactions cutanées négatives expliquées par le fait que l'épitope en cause ne se situerait pas sur la molécule mère mais sur l'un de ses métabolites.

Kiefet S et al. Réaction d'hypersensibilité immédiate au phloroglucinol (Spasfon). Thérapie. 2016;71:343-345.*

RIFAMPICINE (Rifadine*, Rimactan*)

Hypocalcémie - Métabolisme

Chez un enfant de 12 ans traité pour tuberculose depuis 9 mois avec augmentation de dose depuis 1 mois, mouvements incontrôlés, myalgies, sensation de faiblesse. Signes de Chvostek et Trousseau. Biologiquement hypocalcémie, hypophosphorémie, augmentation des taux de PTH et des phosphatases alcalines. Taux de 25-OH vit D faibles. Evolution favorable sous calcium et calcipotriol.

Leung C et al. Symptomatic Hypocalcemia Secondary to Rifampicin-induced Hypovitaminosis D. The Pediatric Infectious Disease Journal. juill 2016;35(7):822-823. DOI :10.1097/INF.0000000000001169

SITAGLIPTINE (Januvia*, Xeluvia*, Janumet*, Velmetia*)

Néphropathie tubulo-interstitielle aiguë - Néphrologie

Chez un patient ayant commencé ce traitement deux semaines plus tôt, sensation de fatigue, nausées, vomissements. Mise en évidence d'une protéinurie. Biopsie rénale : lésions inflammatoires de l'interstitium renal avec infiltration par éosinophiles, oedème interstitiel, atteinte tubulaire. Présence d'éosinophiles dans les urines. Par ailleurs, glomérulopathie diabétique. Arrêt de sitagliptine et introduction d'une insulinothérapie. Evolution favorable sous corticothérapie.

Alsaad AA et al. Rare allergic reaction of the kidney: sitagliptin-induced acute tubulointerstitial nephritis. BMJ Case Reports. 19 juill 2016;bcr2016216297. DOI :10.1136/bcr-2016-216297

SITAGLIPTINE (Januvia*, Xelevia*, Janumet*, Velmetia*)**Interaction - Rhumatologie**

Responsable a priori d'une rhabdomyolyse après son introduction chez une patiente de 60 ans traitée depuis de nombreuses années par atorvastatine. Myalgies, faiblesse musculaire, élévation des CPK et dégradation de la fonction rénale. Evolution favorable après arrêt des deux médicaments. Interaction non actuellement répertoriée. Les gliptines sont au contraire considérées comme n'ayant que peu ou pas d'effet inducteur ou inhibiteurs des cytochromes P450.

Khan MW et al. Acute-onset rhabdomyolysis secondary to sitagliptin and atorvastatin interaction.

International Journal of General Medicine. avr 2016;9:103-106. DOI:10.2147/IJGM.S98543

SOFOSBUVIR (Sovaldi*, Harvoni*)**Hypertension artérielle pulmonaire - Pneumologie**

Trois cas rapportés chez des patients de 48 - 60 ans d'apparition ou d'aggravation d'HTAP. Patients traités pour infection VHC (2 fois dans le cadre d'une co-infection avec le VIH). Diagnostic posé au bout de quelques semaines de traitement du fait de l'apparition d'une dyspnée sévère avec amélioration seulement partielle après traitement par bosentan, époprosténol, sildénafil.

Renard S et al. Severe pulmonary arterial hypertension in patients treated for hepatitis C with sofosbuvir. Chest. 149(3):e69-73.