



JANVIER 2015

VigipharmAmiens



Le CRPV d'Amiens-Picardie, qui fête le 20^{ème} anniversaire de son existence officielle, vous présente ses meilleurs vœux pour la nouvelle année, vœux à partager avec vos proches et vos collaborateurs

SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A- Mycophénolate mofétil (Cellcept®) et mycophénolate sodique (Myfortic®) : mise en garde vis-à-vis de risques d'hypogammaglobulinémie et de dilatation des bronches	2
B- Valproate de sodium et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®...) chez les femmes enceintes ou en âge de procréer : actualisation des recommandations	2
C- Diane 35® et ses génériques : mise à disposition de documents destinés à minimiser le risque de complications, thrombo-emboliques	3
D- Recommandations pour éviter le risque d'abus et de pharmacodépendance avec l'oxycodone	3
E- Thalidomide Celgène® bilan après 4 ans de commercialisation	4
F- Régadénoson (Rapiscan®) : risque d'AVC et de crises convulsives	4
G- Ivabradine (Procoralan®) : de nouvelles recommandations (avec de nouvelles contre-indications pour limiter les risques cardiovasculaires de cet anti-angineux	4
H- Mise en garde contre un usage détourné du baclofène : les troubles du comportement alimentaire (boulimie)	5
I- Pas de médicaments vétérinaires pour traiter les poux des enfants	5
2- QUELS SONT LES ANTIBIOTIQUES LES PLUS A RISQUE DE PROVOQUER DES HYPOGLYCÉMIES CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES AGÉS TRAITÉS PAR SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS	6
3- LES AINS UNE CLASSE THÉRAPEUTIQUE DONT L'UTILISATION PEUT ÊTRE A L'ORIGINE DE FIBRILLATION AURICULAIRE	6
4- RISQUES DE NEUROPATHIE PÉRIPHÉRIQUE SOUS FLUOROQUINOLONES	6
5- EVALUATIONS DU RISQUE HÉMORRAGIQUE D'UN ANTICOAGULANT ORAL DIRECT. LE DABIGATRAN (Pradaxa®) DANS LA VRAIE VIE	7
6- EVALUATION DES ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES ATTRIBUABLES A UNE INTERACTION MÉDICAMENTEUSE AVEC LE RIVAROXABAN, UN DES AOD	7
7- UNE META-ANALYSE RÉCENTE CONFIRME LE SUR-RISQUE D'ACCIDENT THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUX DES AINS	8
8- A PARTIR DE MAINTENANT LA RÈGLE EST DE PRESCRIRE EN DCI	8
9- SURRISQUE D'HYPOGLYCÉMIE SOUS TRAMADOL	9
10- 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 : G. Bricca, K. Masmoudi, E. Drignei, 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- Mycophénolate mofétil (Cellcept®) et mycophénolate sodique (Myfortic®) : mise en garde vis-à-vis de risques d'hypogammaglobulinémie et de dilatation des bronches

Le Cellcept® (mycophénolate mofétil) et ses génériques sont indiqués, en association à la ciclosporine et aux corticoïdes, pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique. Il s'agit d'un promédicament qui se transforme en sa forme active l'acide mycophénolique (effets cytostatiques sur les lymphocytes B et T).

Le Myfortic® (mycophénolate sodique) est indiqué, en association avec la ciclosporine et les corticoïdes, pour la prévention du rejet aigu d'organe chez les patients adultes ayant bénéficié d'une allogreffe rénale.

Avec ces immunosuppresseurs,

- des cas d'hypogammaglobulinémie associée à des infections récurrentes ont été rapportés chez des patients traités par ces médicaments en association avec d'autres immunosuppresseurs.

- chez les patients présentant des infections récurrentes, un dosage des immunoglobulines sériques doit donc être effectué

- en cas d'hypogammaglobulinémie cliniquement significative et prolongée, une prise en charge appropriée peut s'imposer. Dans certains des cas d'hypogammaglobulinémie rapportée, le remplacement du mycophénolate mofétil ou du mycophénolate sodique par un autre immunosuppresseur a conduit à une normalisation du taux sérique d'IgG.

- des cas de dilatation des bronches (bronchectasie) ont par ailleurs été rapportés chez des patients traités par le mycophénolate mofétil ou la mycophénolate sodique, en association avec d'autres immunosuppresseurs ;

- chez les patients présentant une toux productive et dyspnée, cette complication doit être envisagée.

- dans certains cas pour lesquels le diagnostic de bronchectasie a été confirmé, le remplacement du mycophénolate mofétil ou du mycophénolate sodique par un autre immunosuppresseur a permis une amélioration des symptômes respiratoires.

Par ailleurs, des cas de pneumopathie interstitielle ont été rapportés avec ces médicaments dont certains d'évolution fatale.

B- Valproate de sodium et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®...) chez les femmes enceintes ou en âge de procréer : actualisation des recommandations

Nous avons évoqué dans VigipharmAmiens de mai 2014 les résultats d'études récentes démontrant un risque non seulement de malformations (spina bifida, fente palatine), mais aussi de troubles autistiques ou d'autisme vrai et de troubles du développement neurologique chez les enfants exposés *in utero* au valproate de sodium, et chez des enfants de mères ayant interrompu ce traitement avant la grossesse. Depuis cette mise au point, une revue Cochrane a repris toutes les données publiées concernant la prise d'antiépileptiques chez la femme enceinte et l'évaluation du développement neurologique des enfants exposés *in utero* (Bromley R et coll. Treatment for epilepsy in pregnancy : neurodevelopmental outcomes in the child. Cochrane Database Syst Rev 2014 Oct 30;10:CD010236.DOI:10.1002/14651858.CD010236.pub2.). Cette étude a conclu tout d'abord que l'épilepsie par elle-même n'est pas associée à des troubles du développement neurologique par exemple en termes de QI (comparaison entre des groupes de femmes non épileptiques et de femmes épileptiques ne recevant pas de médicaments anti-épileptiques). Aucun risque ne ressort pour d'autres antiépileptiques anciens comme la carbamazépine ou la phénytoïne. Les données sont insuffisantes en ce qui concerne les anti-épileptiques les plus récents.

Après réévaluation de l'ensemble de ces données, il a été décidé au niveau européen de diffuser les recommandations suivantes :

- ne pas prescrire de médicaments contenant du valproate ou ses dérivés chez les femmes enceintes et chez les femmes et les jeunes filles en âge de procréer sauf si les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés ;

- s'assurer que les patientes sont informées des risques inhérent à la prise de valproate pendant la grossesse ;

- réévaluer régulièrement la nécessité d'un tel traitement chez les femmes susceptibles d'être enceintes ;

- réévaluer le rapport bénéfice/risque du traitement par valproate chez toute femme qui « tombe » enceinte ou qui a un projet de grossesse et chez les jeunes-filles au moment de leur puberté ;
- utiliser une contraception efficace si le valproate s'avère être la seule option thérapeutique.

Médicaments contenant du valproate et dérivés, PSUR worksharing : retour sur la réunion de novembre 2014 du CMDh – Point d'information. ANSM, 11 décembre 2014.

C- Diane 35® et ses génériques : mise à disposition de documents destinés à minimiser le risque de complications, thrombo-emboliques

La réintroduction sur le marché de Diane 35® (et ses génériques) dans le traitement de l'acnée est suivie de la mise à disposition d'un document d'aide à la prescription qui liste en particulier les facteurs de risque d'accident thrombo-embolique.

Ce document doit permettre :

- d'identifier les situations où l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol ne doit pas être prescrite (situations qui peuvent évoluer avec le temps).
- de vérifier la pertinence de prescrire cette association en fonction des facteurs de risque de la patiente.

Il doit aussi permettre au prescripteur de s'assurer :

- que la patiente a compris les risques liés à ce traitement ;
- que la patiente est capable d'identifier les situations pouvant augmenter le risque thrombotique ;
- que la patiente a compris les situations imposant une réévaluation du traitement.

La **carte-patiente** doit être remise à la patiente. Le document sera prochainement inséré dans la boîte de ces médicaments.

Outre les précautions d'emploi, ce document vise à :

- rappeler à la patiente les **différentes situations où le risque de formation d'un caillot sanguin est accru** ;
- préciser les **signes évocateurs** d'un événement thromboembolique ;
- la **marche à suivre** en présence de symptômes évoquant un événement thromboembolique.

Pour rappel, Diane 35® est indiqué dans le traitement :

- de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes (associée ou non à une séborrhée) **après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques**,
- et/ou de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer.

Dans la mesure où ce médicament est également un contraceptif hormonal, il ne doit pas être utilisé en association avec d'autres contraceptifs hormonaux.

D- Recommandations pour éviter le risque d'abus et de pharmacodépendance avec l'oxycodone

L'oxycodone est indiqué dans le traitement des douleurs sévères (antalgique de palier 3) en particulier des douleurs d'origine cancéreuse qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts. En France, l'oxycodone entre dans la composition de plusieurs spécialités classées médicaments stupéfiants (prescription sur ordonnance sécurisée, prescription et délivrance limitées à 28 jours) : il s'agit d'Oxycontin® comprimé pelliculé à libération prolongée, Oxynorm® gélules, Oxynorm® solution buvable et solution injectable et Oxynormoro® comprimés orodispersibles.

La consommation de ces spécialités est en augmentation régulière ce qui traduit surtout une meilleure prise en charge des douleurs sévères mais il existe également « une augmentation (dans une moindre mesure) de la notification de cas d'abus et de pharmacodépendance qui font suite majoritairement à un traitement de la douleur par l'oxycodone ».

L'ANSM rappelle aux professionnels de santé que l'usage des médicaments contenant de l'oxycodone doit être **réservé aux traitements des seules douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts, en particulier dans les douleurs**

d'origine cancéreuse. L'Agence souligne l'importance **d'instaurer, dès le début du traitement** par un antalgique opioïde de palier 3 (oxycodone, morphine et fentanyl), **une surveillance étroite** des patients afin de prévenir le risque de pharmacodépendance et d'abus.

ANSM : risques liés à l'utilisation de l'oxycodone, antalgique opioïde de palier III – Point d'information (ANSM, 30 octobre 2014).

E- Thalidomide Celgène® bilan après 4 ans de commercialisation

Ce médicament dont le risque malformatif en cas de prise lors d'une grossesse est bien connu a une AMM dans le myélome multiple mais également, de manière dérogatoire, dans diverses indications en dermatologie, rhumatologie et hématologie dont les aphtoses sévères en échec des traitements de 1^{ère} intention ou lupus érythémateux cutané sévère résistants. Les effets indésirables relevés au cours du suivi sont ceux attendus et aucune grossesse n'a été enregistrée chez des patientes traitées (efficacité du plan dit de prévention des grossesses), le seul cas de grossesse, d'évolution favorable, étant enregistré chez une partenaire d'un homme recevant ce médicament.

ANSM : point d'information novembre 2014.

F- Régadénoson (Rapiscan®) : risque d'AVC et de crises convulsives

Rapiscan® est un agoniste des récepteurs à l'adénosine, un vasodilatateur coronarien sélectif utilisé seulement à titre diagnostique comme agent de stress pharmacologique au cours d'une scintigraphie de perfusion myocardique chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort dans de bonnes conditions.

Des AVC ont été rapportés suite à son utilisation. Ils ont été attribués à des modifications cliniquement significatives de la pression artérielle (hyper ou hypotension) et l'aggravation ou la récurrence d'une fibrillation auriculaire. Ont également été rapportées des crises convulsives qui se sont avérées être prolongées par l'administration d'aminophylline (antagoniste des récepteurs à l'adénosine utilisé pour les faire disparaître).

G- Ivabradine (Procoralan®) : de nouvelles recommandations (avec de nouvelles contre-indications pour limiter les risques cardiovasculaires de cet anti-angineux

Nous avons évoqué précédemment la réévaluation du rapport bénéfice-risque du Procoralan® par l'ANSM et l'EMA dans le traitement de l'angor, suite aux résultats de l'étude SIGNIFY (VigipharmAmiens mai et sept-oct 2014).

Il vient d'être précisé par l'ANSM que le traitement par Procoralan® :

- ne doit être **initié que chez les patients avec une fréquence cardiaque supérieure à 70 battements par minute,**
- doit être interrompu **si les symptômes de l'angor ne s'améliorent pas au bout de 3 mois.**

La dose initiale ne doit pas dépasser **5 mg, 2 fois par jour.** Elle peut ensuite être **augmentée jusqu'à 7,5 mg 2 fois par jour :**

- si le patient reste symptomatique après 3 ou 4 semaines de traitement et que la dose initiale est bien tolérée,
- et si la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 battements par minute.

Cette posologie ne doit pas être dépassée. **L'augmentation posologique doit s'accompagner d'une surveillance cardiaque étroite en particulier de la fréquence cardiaque.**

Si celle-ci descend au dessous de 50/min, la posologie doit être réduite (2,5 mg x 2/j) et le traitement arrêté si la FC reste inférieure à 50/min ou s'il existe des symptômes attribuables à la bradycardie.

Une série de mesures de la fréquence cardiaque, un électrocardiogramme (ECG) ou un holter ECG sur 24 h doivent ainsi être systématiquement réalisés avant le début du traitement et lors des modifications posologiques.

L'utilisation concomitante de l'ivabradine avec les principes actifs suivants (bradycardisants) est désormais contre-indiquée :

- **diltiazem** (indiqué dans le traitement préventif des crises d'angor) ;
- **vérapamil** (indiqué dans l'hypertension artérielle et l'angor).

La consommation de jus de pamplemousse (effet inhibiteur enzymatique) doit être évitée lors d'un traitement par ivabradine (risque de majoration des concentrations).

Il est par ailleurs rappelé que dans l'étude SIGNIFY, un excès de survenue de fibrillation auriculaire avait été rapporté par rapport au groupe placebo. Dans une méta-analyse regroupant les données issues de toutes les études de phases II et III menées en double aveugle, d'une durée d'au moins trois mois et incluant plus de 40 000 patients traités par ivabradine, l'incidence est majorée significativement par rapport aux sujets des groupes contrôles. Il est prudent d'envisager d'interrompre le traitement par ivabradine en cas de survenue de fibrillation auriculaire.

H- Mise en garde contre un usage détourné du baclofène : les troubles du comportement alimentaire (boulimie)

Le baclofène (Liorésal®, Baclofène Zentiva® 10 mg) est indiqué dans le traitement de spasticité (en particulier au cours de la sclérose en plaques et des atteintes médullaires...). Cette molécule a depuis mars 2014 une recommandation temporaire d'utilisation dans le traitement de l'alcoolodépendance.

L'ANSM a identifié, à partir des données de pharmacovigilance, des utilisations du baclofène (Liorésal® 10 mg et Baclofène Zentiva® 10 mg) hors AMM « dans les troubles du comportement alimentaire et dans la prise en charge de régimes amaigrissants ». Un tel détournement d'usage apparaît confirmé sur certains sites internet et sur les réseaux sociaux qui évoquent un effet « coupe-faim » ou anti-« pulsions alimentaires ». Il n'existe, hormis deux petites études publiées il y a quelques années, aucune donnée d'évaluation de la réalité de cet effet ni du rapport bénéfice-risque dans cette situation.

« Considérant le risque de survenue d'effets indésirables potentiellement graves » et « en l'absence de démonstration d'un bénéfice », **l'ANSM déconseille « formellement » l'utilisation du baclofène dans ces indications ainsi que dans toutes les autres situations non couvertes par l'AMM ou la RTU.**

I- Pas de médicaments vétérinaires pour traiter les poux des enfants

C'est le message relayé par l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail).

Il fait suite à des notifications de pharmaciens qui avaient été amenés à délivrer des médicaments vétérinaires pour les poux chez des enfants. Il est rappelé que les AMM des médicaments vétérinaires sont attribuées sur la base d'une évaluation du rapport bénéfice-risque spécifique de l'espèce animale destinée à recevoir le médicament mais qu'il n'existe pour ces médicaments aucune étude toxicologique et d'évaluation clinique chez l'homme (et qu'il existe des insecticides et des acaricides relevant du statut de médicament à usage humain pour cette indication). Au total, il est rappelé (s'il en était besoin) l'évidence **qu'aucun médicament antiparasitaire, insecticide ou acaricide destiné aux animaux de compagnie ne doit être administré à un humain, a fortiori à un enfant.**

2- QUELS SONT LES ANTIBIOTIQUES LES PLUS À RISQUE DE PROVOQUER DES HYPOGLYCÉMIES CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES ÂGÉS TRAITÉS PAR SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS ?

C'est la question posée par une étude récente menée sur une base de données des systèmes d'assurance au Texas (étude rétrospective de cohorte) menée chez des patients de 66 ans et plus chez qui étaient prescrits soit du glipizide, soit du glyburide et qui par ailleurs recevaient un des 16 antibiotiques les plus habituellement prescrits dans cette population. L'incidence des hypoglycémies était évaluée dans le groupe des patients chez qui étaient prescrits un des 7 antibiotiques connus comme pouvoir interagir avec les sulfamides hypoglycémiant, les patients ayant reçu un des autres antibiotiques servant de contrôles.

Les antibiotiques retrouvés responsables d'un excès d'hypoglycémies ont été par ordre la **clarithromycine** (risque x 3,96), la **lévofloxacine** (x 2,6), le **cotrimoxazole** (ou **sulfaméthoxazole-triméthoprime**) (x 2,56), le **métronidazole** (x 2,11) et enfin la **ciprofloxacine** (x 1,62). Le risque d'hypoglycémies avec ces associations est plus élevé chez les patients les plus âgés, les femmes, les patients ayant le plus de co-morbidités et ceux ayant déjà présenté des hypoglycémies sous sulfamides.

Attention donc aux médicaments associés à un traitement par un sulfamide hypoglycémiant. Cette étude rappelle (s'il en était besoin) que la survenue d'hypoglycémies avec ces associations est bien une réalité.

Parekh TM et coll. Hypoglycemia after antimicrobial drug prescription for older patients using sulfonyleureas. JAMA Int Med 2014; 174 : 1605-10.

3- LES AINS UNE CLASSE THERAPEUTIQUE DONT L'UTILISATION PEUT ÊTRE À L'ORIGINE DE FIBRILLATION AURICULAIRE

Une méta-analyse menée sur 5 grandes études cliniques (3 études cas-contrôle et 2 suivis de cohortes) répondant à des critères d'inclusion précis a recherché le rôle favorisant des AINS non salicylés dans l'apparition d'une fibrillation auriculaire. Globalement, il est mis en évidence dans cette méta-analyse, une augmentation significative de ce risque (risque relatif de 1,12 soit + 12 %, soit avec un IC95 % de 1,06 à 1,18). Ce risque apparaît plus particulièrement marqué chez les patients dont l'instauration du traitement était récente (+ 53 %). Ce risque ressort plus particulièrement chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque ou de néphropathie chronique. Le risque apparaît plus important pour les AINS de type coxibs (inhibiteurs sélectifs COX2) pour lesquels le risque de complications cardiovasculaires est bien défini et avait abouti au retrait du marché de l'un d'entre eux le rofécoxib ou Vioxx®.

Au total, **savoir considérer le risque de voir apparaître une fibrillation auriculaire sous AINS non salicylés chez les patients à fonction cardiaque ou rénale altérée.**

Liu G et coll. Meta-analysis of nonsteroidal antiinflammatory drug use and risk of atrial fibrillation Am J Cardiol 2014 ; 114 : 153-9.

4- RISQUE DE NEUROPATHIE PÉRIPHÉRIQUE SOUS FLUOROQUINOLONES

Les fluoroquinolones correspondent à une classe d'antibiotiques très largement utilisée. Au cours des dernières années, l'attention a été portée sur certains effets indésirables à type de neuropathies périphériques même si la prudence dans l'interprétation du rôle de ces médicaments doit être prudente ex : large utilisation de fluoroquinolones pour traiter des infections chez des diabétiques. Une étude (1) a été menée aux USA sous la forme d'une évaluation cas-contrôle à partir d'une cohorte d'hommes âgés de 45 à 80 ans entre 2001 et 2011. Les cas correspondaient à des premiers diagnostics intitulés « neuropathies périphériques », « polyneuropathies sans plus de précisions » ou « polyneuropathies médicamenteuses ». Chacun des 6226 cas étaient associés à 4 contrôles (soit 24904) de même âge et de même suivi ; le diabète ou l'existence de toute pathologie pouvant être responsable de neuropathies périphériques étant exclus de cette étude.

Le risque de neuropathies périphériques apparaît dans cette étude, augmenté de 83 % lors de la prise de fluoroquinolones. Ce risque était plus important chez les patients recevant pour la première fois une fluoroquinolone.

Cette étude (de population) de grande ampleur apparaît donc confirmer la réalité de ce risque qui jusque là n'était documenté que par des cas isolés publiés ou rapportés en pharmacovigilance. Récemment

une analyse des cas notifiés à la FDA entre 1997 et 2012 montrait que la ciprofloxacine et la lévofloxacine étaient associées à un nombre beaucoup plus important de neuropathies périphériques que les autres antibiotiques (2). Ceci doit être gardé à l'esprit avant toute prescription d'antibiotique, sachant que la consommation des antibiotiques repart à la hausse et que les fluoroquinolones prescrits de façon excessive (cf mise au point récente Vigipharm Amiens de mai 2014) sont l'une des classes les plus concernées.

(1) Etninan M et coll. Oral fluoroquinolone use and risk of peripheral neuropathy. *Neurology* 2014 ; 83 : 1261-3.

(2) Ali AK et coll. Peripheral neuropathy and Guillain Barré syndrome risks associated with exposure to systemic fluoroquinolones : a pharmacovigilance analysis. *Ann Epidemiol* 2014 ; 4 : 279-85.

5-EVALUATIONS DU RISQUE HÉMORRAGIQUE D'UN ANTICOAGULANT ORAL DIRECT. LE DABIGATRAN (Pradaxa®) DANS LA VRAIE VIE

Plusieurs études pharmacoépidémiologiques ont cherché à évaluer l'importance du risque hémorragique des AOD (anticoagulants oraux directs) et en particulier du plus ancien d'entre eux, le dabigatran.

Il s'agit d'analyses rétrospectives de suivis de cohortes. Dans l'étude d'I Hernandez (1) portant sur un échantillon tiré au sort parmi des patients américains bénéficiaires du Medicare traités entre 2010 et 2011 soit par warfarine ou dabigatran pour un premier diagnostic de fibrillation auriculaire fait dans les 2 mois précédents (1302 par dabigatran et 8102 par la warfarine). Cette étude conclut à un plus grand risque de saignements majeurs sous dabigatran (+ 58 %) par rapport à la warfarine. Après ajustement sur l'âge et la fonction rénale le risque reste à + 30 % (significatif). Le surrisque est plus marqué chez les afro-américains (+ 112 %) et les insuffisants rénaux chroniques (+ 107 %). Par contre, il faut prendre en compte le type d'hémorragies. Les hémorragies digestives sont plus fréquentes sous dabigatran (+ 85 %). Les hématuries sont également plus fréquentes sous dabigatran. Par contre, le risque d'hémorragies intracrâniennes est plus élevé avec l'AVK (3 fois plus fréquentes).

Dans la 2ème étude (2) menée chez des patients de plus de 65 ans avec un diagnostic de fibrillation auriculaire, il existe également un surrisque d'hémorragies digestives significatif seulement pour les patients les plus âgés après 75 ans chez les femmes et après 85 ans chez les hommes. Un sur-risque de saignement digestif et une moindre incidence d'hémorragies intracrâniennes ressortaient aussi de l'étude clinique de référence pour l'indication du dabigatran dans la FA, l'étude RE-LY.

Ce profil de type d'hémorragies peut être un élément dans le choix thérapeutique. Faut-il privilégier les AOD (dont le dabigatran) par rapport aux AVK dans le traitement de la FA chez les patients à haut risque d'hémorragies intracrâniennes (patients à définir ?).

Hernandez I et coll. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Int Med* on line le 3 nov 2014.

Graham DJ et coll. Cardiovascular, bleeding and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for non valvular atrial fibrillation *Circulation* AHA 114.0/201 on-line le 30 oct 2014.

6- EVALUATION DES ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES ATTRIBUABLES A UNE INTERACTION MÉDICAMENTEUSE AVEC LE RIVAROXABAN, UN DES AOD

Le rivaroxaban (Xarelto®) est l'un des AOD (anticoagulants oraux directs appelés précédemment NACO nouveaux anticoagulants oraux). Cette étude a repris les déclarations de pharmacovigilance enregistrées en Australie, Canada et USA. (244 notifications spontanées en Australie, 536 au Canada et 1638 aux USA) pour rechercher le rôle des associations médicamenteuses comme les facteurs de risque de ces accidents hémorragiques.

Les hémorragies digestives correspondaient aux hémorragies les plus souvent rapportées. Plus de 60 % des hémorragies rapportées sont, semble-t-il, dans le cadre d'associations médicamenteuses connues comme étant à risque, après l'association à un autre médicament anti-thrombotique (aspirine puis AVK, clopidogrel, HBPM). La classe thérapeutique la plus souvent en cause était constituée par les AINS (de 10 à 30 % dans les 3 séries de patients) suivie de celle des ISRS. Les médicaments responsables d'interactions pharmacocinétiques (expliquant l'augmentation des concentrations circulantes de médicament) : amiodarone, verapamil, diltiazem. L'incidence du risque hémorragique apparaît être plus fréquent dans le cadre de l'utilisation thérapeutique normale (dans la « vraie vie ») que dans les essais cliniques. La raison en est que

les patients des essais thérapeutiques sont différents de ceux de la « vraie vie », plus jeunes, ayant moins de co-morbidités (dont celles responsables d'altérations de la fonction rénale), moins de médicaments associés (ceux responsables d'interactions pharmacocinétiques étant généralement des critères de non-inclusion dans les essais cliniques).

Il faut enfin noter que dans certaines études, le risque inhérent à certaines associations médicamenteuses ressort clairement comme le montre une réanalyse récente de l'étude EINSTEIN menée chez des patients présentant un accident thrombo-embolique veineux (2). La prise d'AINS et d'aspirine augmente de 77 % le risque d'hémorragie cliniquement significative (en particulier les AINS : + 137 %). **Attention donc aux associations médicamenteuses et tout particulièrement celle d'AINS que les patients peuvent prendre que ce soit sur prescription ou en auto-médication.**

- (1) Mc Donald CJ et coll. A cross-country comparison of rivaroxaban spontaneous adverse event reports and concomitant medicine use with the potential to increase the risk of harm Drug Saf 2014 ; 37 : 1029-35.
- (2) Davidson BL et coll. Bleeding risk of patients with acute venous thromboembolism taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs or aspirin. JAMA Int Med 2014 ; 174 : 947-53.

7- UNE META-ANALYSE RÉCENTE CONFIRME LE SUR-RISQUE D'ACCIDENT THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUX DES AINS

Le risque thrombo-embolique artériel des AINS est connu en particulier avec les coxibs (avec survenue en particulier d'infarctus du myocarde avec le rofecoxib comme évoqué dans la mise au point précédente). Ce risque quoique nettement moindre a aussi été démontré avec les AINS non spécifiques. Par contre, les données concernant un éventuel risque thrombo-embolique veineux (TEV) sont limitées, voire contradictoires. Les auteurs ont de ce fait réalisé une méta-analyse, a priori la première sur le sujet afin d'évaluer l'existence ou non d'une association entre prise d'AINS et survenue de TEV.

Ils ont retenu six études observationnelles apportant des informations sur la survenue de TEV parmi les utilisateurs d'AINS. Celles-ci rassemblaient 21 401 événements de TEV. Le risque de TEV ressort significativement augmenté (+ 80 %) parmi les utilisateurs d'AINS par rapport aux non-utilisateurs. Il était encore plus élevé pour les anti-COX2 sélectifs (+ de 99 %) mais sans différence statistiquement significative avec le sur-risque associé aux AINS dans leur ensemble.

Les auteurs soulignent les limites de leur méta-analyse, qui est basée sur des études observationnelles et qui ne peut que démontrer une association mais pas une relation de cause à effet. En outre, les AINS ont été évalués dans leur ensemble et non individuellement. Tous n'augmentent pas nécessairement le risque de TEV.

Au total, prudence dans l'utilisation des AINS chez les patients dont le risque de base de TEV est élevé.

Unprasert P et coll. Non steroidal anti-inflammatory drugs and risk of venous thromboembolism : a systematic review and meta-analysis, publication avancée on-line le 24/09/2014.

8- A PARTIR DE MAINTENANT LA RÈGLE EST DE PRESCRIRE EN DCI

Celle-ci s'impose en effet depuis le 1^{er} janvier 2015 pour toute prescription médicamenteuse par un professionnel de santé autorisé à le faire (obligation définie par l'article 19 de la loi du 29 décembre 2014), loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé dite loi Bertrand, confirmée par un décret le 18/11/14 et associée à une certification HAS des logiciels d'aide à la prescription). Cette dernière n'est encore effective que pour 39 de ces logiciels dits LAP. Il a été précisé que pour les praticiens qui disposent d'un ancien logiciel qui ne transpose pas le nom de spécialité en dci qu'il conviendra alors de prescrire manuellement. Il n'est prévu aucune sanction en cas de non respect de cette obligation. De plus, il est bien précisé que le prescripteur pourra indiquer à côté de la dci un nom de spécialité. Cette règle s'applique également aux associations de plusieurs principes actifs ex : acide clavulanique 125 mg + amoxicilline 1 g poudre pour susp. buv. (Augmentin®). Il peut s'avérer nécessaire de préciser le nom de spécialité dans certains cas, en cas d'excipients à effet notoire, de dispositifs particuliers (ex système d'inhalation utilisés dans l'asthme), présentations différentes d'un même produit (ex : flacons ou unidoses, seringue pré-remplie ou solution à reconstituer...).

Il existe par ailleurs une liste de produits pour laquelle la prescription en dci est complexe ou impossible en particulier via les LAP (liste établie par la HAS).

- 1- Les spécialités comportant plus de 3 principes actifs (associations d'acides aminés et/ou de vitamines par exemple)
- 2- Les médicaments dont le RCP mentionne une difficulté en cas de prescription en dc
- 3- Les produits radio-pharmaceutiques
- 4- Les médicaments homéopathiques
- 5- Les médicaments de phytothérapie
- 6- Les produits d'origine biologique (exemples : insuline injectables, hormones de croissance)
- 7- Les spécialités comportant des unités de prescription de composition différente (exemple : certaines pilules contraceptives, comme Trinordiol®, dont le dosage en estrogènes et progestérone diffère selon le jour de prise)

9- SURRISQUE D'HYPOGLYCÉMIE SOUS TRAMADOL

Le tramadol est un opioïde faible (médicament de la douleur de palier 2 dont l'utilisation est maintenant très large). Très récemment (1), l'équipe du CRPV de Toulouse que dirige le Pr JL Montastruc a mis en place une importante étude pharmaco-épidémiologique à la suite de la notification de cas d'hypoglycémies sévères sous ce médicament, généralement dans les 10 premiers jours plutôt chez des patients et avec les posologies recommandées et ceci hors contexte de diabète..

Il s'agit d'une étude cas-contrôle réalisée dans la base de données de la cohorte prospective des médecins anglais. Ont été évalués les patients ayant une première prescription de tramadol ou de codéine (autre opioïde de palier 2) avant une hospitalisation pour hypoglycémie. Ces cas étaient comparés à des contrôles (10 par cas) en fonction du sexe, de l'âge et de la durée de suivi.

Le risque apparaît très faible mais indiscutable. Une prescription récente de tramadol est bien associée à un surrisque hypoglycémique par rapport à la codéine : incidence brute à 3,0 (IC 95 % 1,3-6,0) pour 10 000 patients/année contre 0,7 (IC 95 % 0,4 – 1,1) avec la codéine. Après ajustement, la fréquence des hypoglycémies sous tramadol apparaît trois fois supérieure à celle sous codéine (HR ajusté à 3,60).

Par rapport à la prescription de codéine, une prescription de tramadol est associée à un risque d'hospitalisation pour hypoglycémie augmenté de 52 % (OR 1,52, IC 95 % 1,09-2,10). Ce risque apparaît plus important encore si le traitement a été institué moins de 30 jours auparavant (OR 2,61, IC 95 % 1,61-4,23). Ce risque est également doublé en l'absence de traitement anti-diabétique (OR 2,10, IC 95 % 1,18-3,79).

Plusieurs hypothèses peuvent être formulées quant au mécanisme de ces hypoglycémies. Sont discutés les rôles d'une part de la stimulation du récepteur mu aux opiacés, d'autre part l'inhibition du recapture de la noradrénaline et de la sérotonine.

Fournier JP, Azonlay L, Hui Y, Montastruc JL, Suissa S. Tramadol use and the risk of hospitalisation for hypoglycemia in patients with noncancer pain. *JAMA Intern Med.* Published online December 08, 2014. doi : 10.1001/jamainternmed.2014.6512.

10- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ARIPRAZOLE (Abilify*)

Dyskinésies tardives - Neurologie

Chez une femme de 52 ans traitée pour troubles bipolaires mais sans antécédent de prise de neuroleptiques. Apparition dans les deux mois de manifestations de type dyskinésies tardives avec en particulier mouvements anormaux de la langue et grincements involontaires, douloureux des mâchoires. Persistance à l'arrêt du médicament de ces troubles neurologiques.

Goyal R et al. A Case of Aripiprazole Induced Tardive Dyskinesia in a Neuroleptic-Naïve Patient with Two Years of Follow Up. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience. 2014;12(1):69.

DOI :10.9758/cpn.2014.12.1.69

BACLOFENE (Lioréal*)

Syndrome de sevrage - Neurologie

Chez 3 hommes traités hors AMM dans le cadre d'une dépendance à l'alcool ; survenue après arrêt brutal de doses élevées 2 fois à l'occasion d'une hospitalisation. Tableaux variés avec en commun syndrome confusionnel et selon les cas délire, rhabdomyolyse, vomissements, hyperthermie... Evolution rapidement favorable après réintroduction de baclofène.

CEFEPIME (Axepim*...)

Néphropathie tubulo-interstitielle - Néphrologie

Chez une femme de 62 ans dont la fonction rénale avant traitement était normale. Mise en route de ce traitement pour ostéomyélite. Après 6 semaines de traitement, insuffisance rénale aiguë. Atteinte tubulo-interstitielle aiguë à la biopsie rénale. Récupération (incomplète) de la fonction rénale après arrêt.

Mac K et coll. Cefepime - Springer. *Nephrol [Internet]*. 2014 [cited 2015 Jan 13];19 (suppl 4) : 90(abstr 280.). Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s40278-014-3116-3/fulltext.html> DOI:10.1007/s40278-014-3116-3

CIPROFLOXACINE (Ciflox*...)

Erythème pigmenté fixe - Dermatologie

Description chez un patient de 81 ans d'une éruption survenue 24 h après introduction d'un traitement par cette quinolone avec des plaques érythémateuses bien délimitées dont certaines avaient un aspect violacé avec des décollements cutanés. Evolution favorable à l'arrêt. Aspect de type éruption bulleuse fixe à l'histologie avec nécrose épidermique, pustules contenant des neutrophiles et des éosinophiles, infiltrats périvasculaires... Evolution favorable dans les 2 semaines suivant l'arrêt avec pigmentation résiduelle.

Mendes-Bastos P, Carvalho R, Cunha D, Cardoso J. Ciprofloxacin: an uncommon drug reaction to a commonly used drug. *Korean J Intern Med*. 2014 Mar;29(2):263–264. DOI:10.3904/kjim.2014.29.2.263

COTRIMOXAZOLE (Bactrim*)

Cristallurie - Néphrologie

Décrite chez 2 femmes (37, 63 ans recevant ce traitement au long cours pour infection urinaire) sans altération de la fonction rénale. Disparition à l'arrêt du traitement.

Verdesca S, Cucchiari D, Podestà M, Badalamenti S. SP335 "SHOCKS OF WHEAT" CRYSTALLURIA: A COMMON FEATURE OF DIFFERENT SULPHONAMIDES? *Nephrol Dial Transplant*. 2014 May 1;29(suppl 3):iii178–iii185. DOI:10.1093/ndt/gfu150

CYPROTERONE (Androcur*...)

Méningiome - Neurologie

Chez un transsexuel de 35 ans qui prenait (dans un but de féminisation) 50 mg d'acétate de cyprotérone 2 fois par jour et des patches d'estradiol depuis 4 ans. Survenue brutale de céphalées intenses et de troubles visuels. Mise en évidence d'une atrophie du nerf optique droit et d'une amputation du champ visuel temporal inférieur avec à l'IRM une image en faveur d'un méningiome, opéré et confirmé histologiquement.

Bergoglio MT et al. Symptomatic meningioma induced by cross-sex hormone treatment in a male-to-female transsexual. *Endocrinología y Nutrición*. 2013 May;60(5):264–267. DOI:10.1016/j.endonu.2012.07.004

DRONEDARONE (Multaq*)

Vascularite leucocytoclasique - Dermatologie

Chez un homme de 71 ans aux antécédents de BPCO et d'insuffisance cardiaque congestive, éruption avec sensation de brûlure au niveau des extrémités avec oedème puis purpura et décollements cutanés 13 jours après mise en route du traitement pour fibrillation auriculaire paroxystique. Diagnostic affirmé histologiquement. Pour rappel, cet anti-arythmique a fait l'objet d'importantes restrictions du fait d'un rapport bénéfice-risque défavorable dans la plupart de ses indications initiales.

Smith SM, Al-Bataineh M, Iorfido SB, Macfarlane J. A Case Report: Multaq-Induced Leukocytoclastic Vasculitis. *American Journal of Therapeutics*. 2014;21(3):e69–e70. DOI:10.1097/MJT.0b013e3182459c72

DULOXETINE (Cymbalta*)

Aménorrhée - gynécologie

Associée à une hyperprolactinémie dans 2 cas (femmes de 41 ans et 47 ans) une fois dans les suites d'une augmentation de dose (cas pour lequel le retour à la dose antérieure a permis la réapparition des règles)

Çam B, Karldere T. Amenorrhea Associated With Duloxetine: Two Case Reports. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2014 Aug;34(4):522–523. DOI:10.1097/JCP.000000000000123

ENALAPRIL (Rénitec*...)

Angio-œdème - Vasculaire

Cas d'un patient de 77 ans hospitalisé pour angioœdème avec gonflement de la langue, difficultés à parler et troubles respiratoires. Ce patient recevait cet IEC depuis 23 ans et aucune modification thérapeutique n'a précédé cet angioœdème. La reconnaissance du rôle de l'IEC a été tardive (étant donné sa prise très ancienne sans problème). Le délai de survenue de l'angioœdème est ici particulièrement long.

Howarth D et al. ACE inhibitor angioedema: A very late presentation. Aust Fam Phys 2013. 2013 Dec;42:860-862.

FLUOXETINE (Prozac*)

Angio-œdème - Vasculaire

Chez un garçon de 11 ans traité pour troubles dépressifs majeurs depuis 4 jours, œdème de la face, de la langue, des régions périorbitaires, des mains et du scrotum ainsi qu'une gêne respiratoire. Evolution rapidement favorable à l'arrêt.

Tuman TC et al. Angioedema Probably Related to Fluoxetine in a Preadolescent Being Followed Up for Major Depressive Disorder. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. 2013 Dec;23(10):697-698. DOI:10.1089/cap.2013.0035

INDAPAMIDE (Fludex*)

Myopie - Ophtalmologie

Chez une femme de 39 ans par œdème et paralysie des corps ciliaires après 3 jours de traitement pour HTA. Quatrième cas rapporté de myopie imputable à ce médicament avec ici, biomicroscopie par ultrason mettant en évidence les anomalies des corps ciliaires.

Végh M et al. Indapamide-induced transient myopia with supraciliary effusion: case report. BMC Ophthalmology. 2013;13(1):58. DOI:10.1186/1471-2415-13-58

LISINOPRIL (Prinivil*, Zestril*)

Douleurs abdominales diffuses - Hépto-gastro-entérologie

Chez une femme de 47 ans hospitalisée en urgence pour douleurs abdominales diffuses et vomissements. A l'examen, abdomen tendu sans signe d'ascite. Au scanner, épaississement très important circonférentiel du jéjunum relié à la prise de l'IEC depuis 3 jours. Forme isolée d'angioœdème intestinal.

Gonçalves BM et al. A Rare Cause of Abdominal Pain. Gastroenterology. 2013 Nov;145(5):e11-e12. DOI:10.1053/j.gastro.2013.07.002

MELOXICAM (Mobic*)

Thrombopénie - Hématologie

Chez une femme de 84 ans recevant cet AINS pour des douleurs du dos. Après la 3ème prise, méléna. Arrêt du traitement pendant 3 jours puis reprise. Mise en évidence alors d'une thrombopénie. Pétéchies au niveau des bras. Evolution rapidement favorable.

Ranieri MM, Bradley EF, Simon AB. Meloxicam-Induced Thrombocytopenia. Pharmacotherapy. 2014;34(2):e14-e17. DOI:10.1002/phar.1372

MINOCYCLINE (Mynocine*, Mestacine*...)

Péri-artérite noueuse - Médecine Interne

Chez une femme de 18 ans traitée au long cours (25 mois) pour acné. Apparition de lésions bulleuses de la peau, de polyarthralgies, de myalgies diffuses, de paresthésies. Pas d'effet d'un traitement corticoïde. Mise en évidence d'anticorps anti-nucléaires de type nucléolaire. A la biopsie, inflammation périvasculaire et panniculite avec infiltrat par des neutrophiles et par de la fibrine des parois vasculaires. Evolution clinique et biologique favorable à l'arrêt.

Odhav A et al. Rare Adverse Effect of Treatment With Minocycline. JAMA Pediatrics. 2014 Mar 1;168(3):287. DOI:10.1001/jamapediatrics.2013.3763

NICORANDIL (Adancor*, Ikorel*)

Méthémoglobine - Hématologie

Chez un patient de 75 ans traité pour angine de poitrine et amené en consultation par sa fille qui avait constaté une coloration bleuâtre au niveau de ces ongles. Mise en évidence d'une méthémoglobinémie qui a persisté malgré l'arrêt de la prise d'isosorbide mononitrate. Le rôle du nicorandil (qui est aussi un dérivé nitré) est alors suspecté. Disparition de la méthémoglobinémie après arrêt du traitement.

NITROFURANTOINE (Furadantine*, Furadoïne*...)

Atteinte hépatique - Hépto-gastro-entérologie

Deux cas chez des femmes de 50 et 75 ans avec ictère après respectivement 12 et 6 mois de traitement. Sur le plan biologique, atteinte hépatique à prédominance cytolytique. Aspect d'hépatite chronique auto-immune.

Hydes T et al. Nitrofurantoin immune-mediated drug-induced liver injury: a serious complication of a commonly prescribed medication. Case Reports. 2014 Mar 5;2014(mar05 1):bcr2013203136–bcr2013203136. DOI :10.1136/bcr-2013-203136

NITROFURANTOINE (Furadantine*. Furadoïne...)

Pneumopathie interstitielle - Pneumologie

De type granulomateuse rapportée chez une femme de 69 ans, diagnostiquée devant une dyspnée d'aggravation progressive se manifestant à l'occasion d'efforts minimes et d'une sensation de fatigue intense. Traitée depuis 2 ans et demi pour infections urinaires récidivantes. A la radio et au scanner, infiltrats intersitiels, opacités en verre dépoli. Lavage broncho-alvéolaire stérile. Aggravation progressive de la fonction respiratoire. Biopsie : confirmation de la pneumopathie interstitielle avec granulomes non nécrosants faits de cellules géantes. Evolution favorable à l'arrêt (et après 3 mois d'oxygénothérapie à domicile)

Sakata KK et al. Nitrofurantoin-Induced Granulomatous Interstitial Pneumonia. International Journal of Surgical Pathology. 2014 Jun 1;22(4):352–357. DOI :10.1177/1066896913492849

PAROXETINE (Déroxat*...)

Malformation congénitale cardiaque - Cardiovasculaire

Après exposition in utero à cet antidépresseur tout au long de la grossesse. Avec des anomalies craniofaciales correspondant à un syndrome de Treacher Collins. A l'échographie cardiaque atrésie pulmonaire et anomalies auriculaires et ventriculaires et de la veine cave.

Dinlen N et al. Treacher Collins syndrome with multiple congenital heart defects after paroxetine exposure: case report. Genet Couns. 2013 Dec;25(1):7–11.

PRUCALOPRIDE (Résolor*)

Insuffisance rénale aiguë - Néphrologie

Patient de 75 ans traité depuis 4 mois. Mise en évidence d'une élévation de la créatininémie de 103 à 285 µmol/l. Initialement traité par corticoïdes en raison d'une suspicion de néphropathie tubulo-interstielle du fait d'une leucocyturie. En l'absence d'efficacité, réalisation d'une biopsie rénale qui met en évidence une fibrose interstitielle avec nécrose tubulaire aiguë. Cristaux urinaires d'oxalate et de phosphate de calcium.

Sivabalasundaram V et al. Prucalopride-associated acute tubular necrosis. World J Clin Cases. 2014 Aug 16;2(8):380–384. DOI :10.12998/wjcc.v2.i8.380

QUETIAPINE (Xeroquel LP*)

Pancréatite aiguë - Hépto-gastro-entérologie

Chez un homme de 27 ans traité depuis un an avec augmentation récente de posologie. Apparition de vomissements, douleurs abdominales. Mise en évidence d'une pancréatite aiguë avec acido-cétose, hyperglycémie. Rôle vraisemblable d'une hypertriglycéridémie majeure dans un tableau clinique de défaillance hémodynamique et respiratoire d'évolution fatale.

Madsen KR. Fatal hypertriglyceridaemia, acute pancreatitis and diabetic ketoacidosis possibly induced by quetiapine. Case Reports. 2014 Jan 8;2014(jan08 1):bcr2013202039–bcr2013202039. DOI :10.1136/bcr-2013-202039



VigipharmAmiens



SOMMAIRE	PAGE
1- DE NOUVELLES ADRESSES POUR NOS ARCHIVES	2
2- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A- Un nouvel anorexigène autorisé au niveau européen avec un avis négatif de l'ANSM	2
B- Risque (modéré) de réactions allergiques et cutanées sévères sous ambroxol et bromhexine (Surbronc®, Bisolvon®)	2
C- Une série de déremboursements annoncés en janvier 2015 : Protelos®, Ketum gel®, Omacor® et anti-arthrosiques d'action lente à base de glucosamine	2
D- Lettre aux professionnels de santé à la suite de la réévaluation du rapport bénéfice-risque de la bromocriptine dans l'inhibition de la lactation en post-partum	3
E- Mise à disposition d'un carnet de surveillance pour les patients relatif au risque hépatotoxique de l'agomélatipe (Valdoxan®)	3
3- AGONISTES DOPAMINERGIQUES ET TROUBLES DU CONTRÔLE DES IMPULSIONS, LESQUELS SONT LE PLUS SOUVENT EN CAUSE ? INTÉRÊT DE COMMUNIQUER SUR LE SUJET	4
4- PRISE DE MÉDICAMENTS ANTICHOLINERGIQUES ET RISQUE DE DÉVELOPPER UNE MALADIE D'ALZHEIMER : DE NOUVELLES PREUVES	5
5- LA POLYMÉDICATION : CONSTATS CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES ET OBJECTIFS	6
6- FAUT-IL FAIRE UNE ÉVALUATION GÉNÉTIQUE DES PATIENTS AVANT DE LEUR PRESCRIRE LA CARBAMAZÉPINE ?	8
7- LA PLEVRE : UNE LOCALISATION NON ENCORE RECONNUE DU RISQUE FIBROTIQUE DU BENFLOREX (Médiator®)	8
8- DE NOUVELLES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES AJOUTÉES AU THÉSAURUS DE L'ANSM EN JANVIER 2015	9
9- DIGOXINE ET SURMORTALITÉ EN CAS D'UTILISATION POUR FIBRILLATION AURICULAIRE	9
10- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	11

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



1- DE NOUVELLES ADRESSES POUR NOS ARCHIVES

A l'occasion de la mise à jour du site du CHU d'Amiens, les archives de VigipharmAmiens sont maintenant disponibles à l'adresse suivante :

<http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-de-picardie> rubrique « VIGIPHARM AMIENS : l'actualité du médicament ».

Vous y retrouverez les numéros individuels pour l'année en cours et un fichier unique de l'année pour les précédentes.

De même, les reflets de la littérature sont disponibles à l'adresse <https://www.zotero.org/vigipharmamiens/items> ; cette nouvelle interface vous permet, en plus du moteur de recherche, d'exporter les citations vers un logiciel de bibliographie ou de les formater dans un style particulier.

2- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA, DE LA FDA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A- Un nouvel anorexigène autorisé au niveau européen avec un avis négatif de l'ANSM

Il s'agit d'un médicament ayant eu une AMM sous le nom de Contrave® en septembre 2014 aux USA (après beaucoup d'hésitation) Mysimba® associant du bupropion (ou amfébutamone, dérivé amphétaminique ayant une indication dans l'aide au sevrage tabagique sous le nom de Zyban) et naltrexone, (antagoniste morphinique utilisé dans la prise en charge de l'alcoodépendance sous le nom de Révia®). Le Comité des Médicaments à Usage Humain au niveau européen (CMUH) a proposé une AMM pour cette association en décembre 2014. Deux votes négatifs ont été émis par l'Irlande et la France. Le médicament devrait être réservé aux adultes obèses ou en surpoids présentant une ou plusieurs complications liées au surpoids (hypertension, diabète, taux élevé de cholestérol) en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique.

La crainte concerne en particulier le risque cardiovasculaire à côté du risque d'effets indésirables neurologiques (dont idées suicidaires) et digestifs. Si elle reconnaît des incertitudes sur le plan cardiovasculaire de ce médicament à long terme, l'Agence Européenne indique que des résultats intermédiaires d'un essai (essai LIGHT STUDY sur 8900 patients) sur les effets cardiovasculaires du médicament étaient « rassurants » et qu'un second essai était prévu pour « continuer à surveiller » d'éventuels effets cardiovasculaires à long terme.

L'avis positif du CMUH doit être confirmé par la Commission Européenne, ce qui est habituellement une simple formalité. Dans le cas présent, du fait de la position négative de la France, une réunion spécifique sera mise en place à ce sujet.

B- Risque (modéré) de réactions allergiques et cutanées sévères sous ambroxol et bromhexine (Surbronc®), (Bisolvon®)

Ces médicaments amroxol et bromhexine (dont l'un des métabolites est l'ambroxol) sont utilisés dans les troubles de la sécrétion bronchique et les « maux de gorge ». Ils peuvent être responsables de réactions d'hypersensibilité immédiate des réactions anaphylactiques, et de réactions cutanées graves dont les érythèmes polymorphes, syndromes de Stevens Johnson. Le traitement doit être immédiatement interrompu en cas d'apparition de réactions cutanées.

Le PRAC a considéré que le rapport bénéfice-risque de ces substances restait favorable. Le RCP sera seulement modifié. Plusieurs pays dont la France, ont fait valoir le fait que l'efficacité de ces médicaments restait mal démontrée. La Commission européenne tranchera.

L'ambroxol est le principe actif de Surbronc expectorant® et ses génériques, et est présent dans Lysopaïne® maux de gorge. La bromhexine est commercialisée sous le nom de Bisolvon®.

C- Une série de déremboursements annoncés en janvier 2015 : Protelos®, Ketum gel®, Omacor® et anti-arthrosiques d'action lente à base de glucosamine

Le JO du 21 janvier 2015 a annoncé la radiation du remboursement aux assurés sociaux ainsi que de l'agrément aux collectivités de ces médicaments pour faire suite des avis de la Commission de Transparence (CT) à l'HAS. Ces décisions entreront en vigueur le 1^{er} mars. Il s'agit :

- du strontium (Protélos®) dont les indications avaient été restreintes récemment. La CT indiquait qu'elle ne pouvait affirmer le maintien à long terme de son efficacité antifracturaire alors que des risques cardiovasculaires étaient observés

- des gels de kétoprofène (Ketum gel® et génériques) avec un SMR jugé insuffisant (très faible efficacité versus placebo) et risque significatif d'accidents de photo-sensibilité

- d'Omacor® (acides oméga 3 polyinsaturés) indiqué dans l'hypertriglycéridémie endogène et comme traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en association aux traitements de référence, la CT a pris en compte des données observationnelles, montrant une absence de baisse de la mortalité.

- De la glucosamine présente dans les spécialités Dolenio®, Fléxéa®, Osaflexan®, Structoflex® et Voltaflex®. Dans un avis daté de novembre 2013, la CT s'était prononcée en faveur de leur déremboursement, estimant que ces médicaments étaient « très peu efficaces ».

Le déremboursement concerne également les visco-supplémentations par acide hyaluronique.

L'AFLAR (Association Française de Lutte Anti-Rhumatismale) a fait état de sa forte déception quant à ces dernières décisions (avec en particulier d'une pétition qu'elle a lancé à ce sujet et qui a recueilli plus de 148 000 signatures). Il est fait état par cette Association du risque de transfert vers d'autres traitements et actes médicaux plus chers et avec des risques d'effets indésirables (dont AINS).

D- Lettre aux professionnels de santé à la suite de la réévaluation du rapport bénéfice-risque de la bromocriptine dans l'inhibition de la lactation en post-partum

Elle fait suite à l'analyse du rapport bénéfice-risque par l'Agence Européenne (EMA) (cf VigipharmAmiens de juillet-août 2014). **La bromocriptine doit uniquement être utilisée pour prévenir ou supprimer la lactation pour raison médicale après l'accouchement (comme en cas de décès intra-utérin, de décès néonatal, d'infection VIH de la mère,...)**. L'utilisation de la bromocriptine n'est par contre pas recommandée en routine pour l'inhibition de la lactation ou pour le soulagement des douleurs après l'accouchement et les douleurs de l'engorgement, qui peuvent être traitées de manière non médicamenteuse (par exemple à l'aide d'un support ferme de la poitrine ou par l'application de glace) et/ou par des médicaments antidouleurs simples.

La bromocriptine est maintenant **contre-indiquée** chez les patientes présentant une **hypertension non contrôlée, des troubles hypertensifs de la grossesse (tels que l'éclampsie, la pré-éclampsie ou l'hypertension liée à la grossesse)** et une **hypertension survenant au moment de l'accouchement ou peu après**. Elle est aussi contre-indiquée chez les patientes présentant des **antécédents de maladie coronarienne ou d'autres affections cardiovasculaires graves**, ou des **symptômes/antécédents de troubles psychiatriques graves**.

En cas d'hypertension artérielle, de douleur thoracique, de céphalée sévère, progressive ou sans rémission (avec ou sans troubles visuels) ou dans le cas de troubles neurologiques centraux, il est recommandé d'arrêter le traitement et d'examiner rapidement la patiente.

ANSM 17 février 2015

E- Mise à disposition d'un carnet de surveillance pour les patients relatif au risque hépatotoxique de l'agomélatipe (Valdoxan®)

Celle-ci est justifiée par le fait que malgré les mesures déjà mises en place (guide d'information à destination des prescripteurs, lettres aux professionnels de santé), « **les recommandations concernant la surveillance de la fonction hépatique ne sont pas suffisamment respectées dans la pratique clinique** », indique l'ANSM.

Un carnet pratique de suivi et d'information pour les patients :

Ce carnet doit être remis au patient par le prescripteur (généraliste ou psychiatre). Il se compose :

- d'un agenda de suivi des dosages des enzymes hépatiques, à présenter lors de la consultation médicale

- d'une partie d'information concernant notamment les signes ou symptômes pouvant faire évoquer une atteinte hépatique

Pour mémoire, le contrôle de la fonction hépatique doit être réalisé :

- chez tous les patients à l'instauration du traitement

- puis périodiquement : après environ 3 semaines, 6 semaines (fin de la phase aiguë), après environ 12 et 24 semaines (fin de la phase de maintien) à chaque fois et 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 48h 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

3- AGONISTES DOPAMINERGIQUES ET TROUBLES DU CONTRÔLE DES IMPULSIONS. LESQUELS SONT LE PLUS SOUVENT EN CAUSE? INTÉRÊT DE COMMUNIQUER SUR LE SUJET

Cette problématique a été évoquée à plusieurs reprises dans VigipharmAmiens (dont celui de nov 2007 où avait été évoqué un procès dans lequel avait été discuté le rôle d'un manque d'information d'un patient par son neurologue dont la responsabilité avait été retenue). Les troubles du contrôle des impulsions (TCI) ont des traductions variées dont la plus connue correspond au jeu pathologique (1) avec des conséquences qui peuvent être dramatiques. D'autres formes de TCI sont possibles et très variées comme propension incontrôlée à faire des achats multiples, inutiles et coûteux (achats compulsifs), des préoccupations sexuelles exacerbées pouvant déboucher sur des actes inadéquats, voire des déviances sexuelles (hypersexualité, paraphilie), des comportements addictifs à certaines activités récréatives (bricolage, sport, internet), des troubles du comportement alimentaire de type boulimique, ou d'autres troubles comportementaux à caractère répétitif et compulsif.

Des formes particulières de TCI ont fait l'objet de publications de cas clinique : quelques exemples :

- patients se mettant à fumer de façon compulsive alors qu'auparavant ils étaient non fumeurs (2)
- cleptomanie
- accès impulsifs de chant à tue-tête pendant des périodes d'une trentaine de minutes et dans des endroits parfaitement inappropriés (attention aux voisins !) (3)
- accélérations brutales sur l'autoroute (une série de plus de plusieurs cas rapportés au cours d'un congrès) (4)

Une publication récente (5) a repris les notifications à la FDA des cas de troubles sévères du contrôle des impulsions (essentiellement jeu pathologique et hypersexualité). **Les médicaments les plus souvent en cause et avec l'imputabilité la plus forte sont le pramipexole** (Sifrol® et ses génériques) et le **ropinirole** (Requip®, Adartel® et génériques). La probabilité d'avoir ce type de notification par rapport à celle d'autres effets indésirables est multipliée respectivement par 456 et 152. Cependant, tous les agonistes dopaminergiques peuvent être impliqués. De plus, un **neuroleptique atypique, l'aripiprazole** (Abilify®) ressort également dans les cas de troubles du contrôle des impulsions enregistrés à la FDA. Parmi les deux premiers (agonistes dopaminergiques), il existe une **affinité préférentielle pour les récepteurs dopaminergiques D3** lesquels sembleraient en cause de façon privilégiée dans le contrôle des impulsions car essentiellement localisés au niveau du striatum ventral (noyau accumbens) plus particulièrement impliqué dans les processus motivationnels et dans les mécanismes de récompense. Quant à l'aripiprazole, antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT_{2A}, il a également des effets **agonistes partiels D3**. A noter une série de 8 cas français provenant d'un centre d'addictologie spécialisé dans le jeu pathologique (voir rubrique Reflets de la littérature de ce numéro).

Dans un des éditoriaux qui accompagnent cette publication, il est souligné que les médecins devraient **informer systématiquement les patients de ce type d'effets indésirables** avant de prescrire un agoniste dopaminergique et, **durant le traitement**, devraient **les questionner sur ces comportements**. L'association France-Parkinson a également fait état en octobre 2014 de son souhait que davantage d'information soit formulée auprès des patients et des médecins généralistes sur le risque de ces troubles d'après les résultats d'une enquête financée par l'ANSM.

- (1) Lenglet A, Gras V, Krystkowiak P, Smail A, Andréjak M. Le jeu pathologique et les médicaments dopaminergiques. Pharmactuel 2010 ; 43 : 102-7.
- (2) Bienfait KL et al. Impulsive smoking in a patient with Parkinson's disease treated with dopamine agonists. Journal of Clinical Neuroscience 17 : 539-540.

- (3) Kataoka H et al. compulsive singing associated with a dopamine agonist in Parkinson disease. *Cognitive and Behavioral Neurology* 2010. 23 : 140-141. No.2. Jun.
- (4) Griffith AF et coll. Reckless driving associated with dopamine agonist use : a case series. 62nd Ann Meeting. Am Acad Neurol 2010.
- (5) TJ Moore et coll Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. *JAMA Int Med* 2014 ; 174 : 1930-3.

Mise au point du CRPV relue par le Pr P. Kryskowiak.

4- PRISE DE MÉDICAMENTS ANTICHOLINERGIQUES ET RISQUE DE DÉVELOPPER UNE MALADIE D'ALZHEIMER : DE NOUVELLES PREUVES

Il est bien établi que les médicaments anticholinergiques altèrent les capacités de mémorisation et les fonctions cognitives lors de leur prise.

Leurs effets sur le développement à long terme d'une démence sont suspectés mais moins bien établis. En 2009, une étude française, l'étude des 3 cités (étude dite 3C) (1) avait conclu que le risque d'apparition d'une démence ou d'une maladie d'Alzheimer semblait plus important chez les patients ayant pris de façon prolongée et continue des médicaments anticholinergiques, ce surrisque disparaissant après interruption du traitement, les résultats étant les plus nets chez les patients les plus âgés (risque plus net chez les femmes que chez les hommes et les porteurs d'un allèle ApoE 4).

Le rôle d'un déficit cholinergique du système nerveux central dans les troubles de la mémoire liés à la maladie d'Alzheimer a été montré dès les années 70 (par la corrélation entre déficit mnésique et mort neuronale du noyau basal de Meynert consécutive à la maladie) d'où le développement de médicaments destinés à augmenter la quantité d'acétylcholine dans les synapses cérébrales avec les inhibiteurs centraux d'acétylcholinestérase, d'abord la tacrine (abandonnée ensuite du fait de son risque hépatotoxique) puis de médicaments largement utilisés actuellement pour traiter la maladie d'Alzheimer, rivastigmine, galantamine, donépézil dont l'efficacité a pu être récemment confirmée par des études indépendantes (2). Il a été proposé par certains que l'efficacité de ces médicaments était au moins pour une part liée au contrebalancement de la prise cachée fréquente de médicaments anticholinergiques. Par ailleurs, et de façon manifestement totalement illogique, **l'utilisation d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase et d'un médicament anticholinergique serait fréquente** (3) ce qui a été confirmé tout récemment dans des établissements aux USA type EHPAD prenant en charge des personnes âgées dépendantes : 7 % des patients déments avaient au moins une prescription d'un médicament classé dans la liste des médicaments à effet anticholinergique important dont la moitié en association avec un inhibiteur d'acétylcholinestase (4).

Vient d'être publiée (4) les résultats d'une vaste étude menée sous l'égide de l'Institut National de Santé des USA (NIH) (accessible on line depuis fin janvier 2015) sur le sujet qui apporte un éclairage plus inquiétant puisqu'il suggère que **la maladie d'Alzheimer et les troubles cognitifs majeurs (nouveau terme remplaçant celui de démence) sont associés à la prise prolongée de médicaments ayant des effets anticholinergiques** et perdurent donc après l'arrêt de ceux-ci.

Il s'agit d'une **étude prospective** portant sur 3434 participants âgés de plus de 65 ans sélectionnés comme ne présentant pas de démence et dont l'ensemble des dispensations pharmaceutiques pouvaient être analysés permettant de calculer les doses totales cumulées de médicaments anticholinergiques pendant 10 ans. Parmi ces patients, 23 % ont développé un **trouble cognitif majeur** (correspondant dans 82% des cas à une maladie d'Alzheimer). Il était retrouvé une **relation très significative entre l'exposition (dose cumulée) de médicaments anticholinergiques et l'apparition d'une maladie d'Alzheimer**. C'est la première étude qui met en évidence de manière aussi nette cette relation.

Les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques les plus mis en cause étaient les **antidépresseurs tricycliques**, les **anti-histaminiques H1 de première génération** et les **anticholinergiques indiqués dans les troubles de la vidange vésicale** (« strong anticholinergics »). Bien que la causalité entre prise de ces traitements et survenue d'un trouble cognitif majeur ne soit pas encore établie de façon certaine, les auteurs estiment d'après ces résultats qu'un patient prenant au moins 10 mg par jour de doxépine (Quitaxon®), 4 mg par jour de diphénhydramine (1 cp de Nautamine = 90 mg, 1 cp d'Actifed Nuit = 25 mg) ou 5 mg par jour d'oxybutynine (Ditropan®) pendant plus de 3 ans, aurait un risque majoré de développement d'une démence.

Cette étude confirme (s'il en était besoin) la nécessité de **réduire au maximum le recours aux anticholinergiques et si leur utilisation s'avère indispensable, de recourir aux plus faibles doses**

possibles. Se pose également le problème des médicaments disponibles en auto-médication et ayant des effets anticholinergiques significatifs.

Au total, voici des arguments majeurs s'il en était besoin pour réinsister sur **les recommandations d'éviter dans la mesure du possible la prescription (et l'automédication) de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques importantes chez les personnes âgées et si leur utilisation ne peut être évitée, de réduire au maximum les doses utilisées et les durées de traitement.**

- (1) Carriere I et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline and dementia in elderly general population. The 3-city study Arch Intern Med 2009 ; 169 : 1317-24.
- (2) Howard R et al. Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. NEJM 2012; 366:893-903
- (3) Modi A et al. Concomitant use of anticholinergics with acetylcholinesterase inhibitors in MEDICAID recipients with dementia and residing in nursing homes. J Am Ger Soc 2009 ; 57 : 1238-44.
- (4) Palmer JB et al. Use of drugs with anticholinergic properties among nursing home residents with dementia : a national analysis of Medicare beneficiaries from 2007 to 2008. Drug Aging 2015 ; 32 : 79-86.
- (4) Gray SL et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia : a prospective cohort study. JAMA Intern Med. 2015 Jan 26. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.7663.

Mise au point du CRPV relue par le Pr O. Godefroy.

5- LA POLYMEDICATION : CONSTATS CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES ET OBJECTIFS

L'IRDES (Institut de Recherche et Documentation en Economie de Santé) vient de publier une mise au point sur la polymédication et sur les indicateurs permettant de la définir. Ils ont évalué celle-ci en utilisant une base de données tirée d'IMS-Health permettant l'analyse des prescriptions de 687 médecins français volontaires (1). En fonction des indicateurs (que cette étude visait à évaluer), **il existe une polymédication chez 14 à 49 % des patients âgés de plus de 75 ans.**

D'abord, qu'est-ce que la polymédication ? Selon l'OMS, elle est définie comme « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou l'administration d'un nombre excessif de médicaments ». La polymédication se distingue donc de la iatrogénie, qui recouvre les conséquences indésirables sur l'état de santé de tout acte pratiqué ou prescrit par un professionnel visant à préserver, améliorer ou rétablir la santé.

De cette définition de la polymédication découlent trois types d'indicateurs :

- 1- la polymédication simultanée, nombre de médicaments pris un jour donné. Cela permet d'étudier la complexité des schémas posologiques, le risque d'interactions et d'effets indésirables pouvant en résulter.
- 2- La polymédication cumulative définie comme la somme de tous les médicaments administrés au cours d'une période donnée. Le plus souvent, les études cliniques utilisent cet indicateur sur une période de 3 mois, ce qui correspond à 95 % des prescriptions à renouvellement standard
- 3- La polymédication continue est un troisième type d'indicateur qui s'apparente à la polymédication cumulative mais ne s'intéresse qu'aux prescriptions prolongées régulières.

L'IRDES a donc utilisé ces indicateurs pour analyser les prescriptions de ces 687 médecins généralistes volontaires et cette analyse a concerné 69324 patients de 75 ans et plus ayant eu au moins une prescription médicamenteuse entre le 01/04/2012 et le 31/03/2013.

L'analyse des données a été effectuée en prenant un seuil de polymédication à 5 médicaments (en termes de spécialités lesquelles peuvent contenir plusieurs principes actifs par exemple dans le cadre de combinaisons fixes de principes actifs, source par ailleurs de certains risques cumulatifs avec par exemple : paracétamol et tramadol-paracétamol pris simultanément en ignorant la présence de paracétamol dans le cadre de son association au tramadol, ce qui n'apparaît pas dans le nom de spécialité) et plus. La prévalence de la polymédication varie en fonction des indicateurs utilisés :

- Polymédication simultanée retrouvée chez 14 à 23 % des patients de 75 ans et plus : 14% en utilisant l'indicateur simultané « un jour moyen » ou « 20 jours espacés de 2 semaines, 23% en utilisant l'indicateur simultané « un jour au hasard ».

- Polymédication cumulative retrouvée chez 49 % des patients âgés de plus de 75 ans.
- Polymédication continue retrouvée pour 39 % de ces patients.

Ces différences substantielles entre ces indicateurs montrent la **difficulté qu'il y a d'évaluer la polymédication**. Les chiffres retrouvés dans cette étude sont plus bas que ceux retrouvés dans d'autres études. L'une des explications en est que seuls les médicaments sur prescription ou remboursés ont été pris en compte.

Par ailleurs, les données analysées par l'IRDES proviennent de consultations au cabinet médical, alors que 40 % des consultations de personnes âgées se font par visites au domicile. Or les patients vus au cabinet sont a priori moins malades que ceux faisant l'objet de visite, et donc nécessitent moins de prescriptions de médicaments.

De plus, les prescriptions des confrères, spécialistes de ville ou hospitaliers ne sont pas prises en compte dans cette étude. Il en est bien évidemment également de même pour les médicaments d'auto-médication.

L'association entre polymédication et effets indésirables, interactions médicamenteuses, chutes, voire décès, a été largement documentée.

Chaque nouvelle spécialité ajoutée à l'ordonnance majorerait de 12 à 18 % les effets indésirables et seraient à l'origine de 5 à 25 % des admissions hospitalières et de 10 % des admissions aux urgences.

Face à ces risques de mieux en mieux documentés, **des actions ont été mises en place** : Programme « Prescription médicamenteuse chez le sujet âgé » dans le plan Bien Vieillir, diverses actions dans les EHPAD, programme « Parcours santé des aînés (PAERPA) » avec notion d'éducation thérapeutique sur la polymédication et la polyopathie, rédaction d'un guide de Prescriptions médicamenteuses Adaptées aux Personnes Agées sous l'égide de la société française de Gériatrie et Gérontologie (2); d'actions pour réévaluer en permanence les prescriptions et savoir « déprescrire »...

Dans cette démarche de réduction de la polymédication, même si celle-ci peut avoir une légitimité du fait des polyopathologies, **une réflexion s'impose et toute rédaction d'ordonnance ne doit pas correspondre à un renouvellement systématique des traitements mais à une réévaluation systématique de ceux-ci** en hiérarchisant les objectifs thérapeutiques en fonction des bénéfices et des risques et en cherchant à limiter les problèmes d'observance qui sont attendues du fait de schéma d'administration trop complexe. Une notion à prendre également en considération est celle des **médicaments dits « inappropriés chez les personnes âgées »**, notion d'abord développée aux USA et au Canada (listes de Beers et ses adaptations) (3). Une version française de cette liste a été proposée par M-L Laroche et a été appropriée et adaptée par différents OMEDIT et établissements de soins (dont le CHU et plusieurs centres hospitaliers de la région). La liste était adaptée aux pratiques des établissements concernés.

Les médicaments sont jugés inappropriés en fonction de leur rapport bénéfice-risque chez la personne âgée (au premier de ceux-ci les médicaments **ayant des effets anticholinergiques et de nombreux médicaments psychotropes ayant des effets sédatifs ou pouvant induire des troubles cognitifs**).

L'UFC « Que choisir » a publié dans son numéro de février les résultats d'une analyse menée avec l'aide du CRPV de Toulouse de 347 ordonnances de personnes âgées (plus de 75 ans) polymédicamentées (au moins 5 lignes de prescription), au cours du deuxième trimestre 2014 (4, 5, 6). Il est fait état du fait **qu'en moyenne, les ordonnances collectées dans notre échantillon contenaient 8,6 médicaments, avec un maximum de 21 pour un seul patient !**

Les ordonnances ainsi collectées ont de plus été passées au crible de la liste de ML Laroche. Les résultats sont jugés alarmants, puisque **40 % d'entre elles contiennent au moins un médicament « déconseillé aux personnes âgées »**. L'association presse les pouvoirs publics d'inscrire la « déprescription » pour les personnes âgées dans les indicateurs de rémunération à la performance des médecins (ROSP).

L'objectif au total est de **réduire le nombre de prescriptions médicamenteuses de façon personnalisée en fonction de la polyopathie, de la dépendance et de l'espérance de vie du patient** (à prendre en compte pour les traitements à visée préventive), **de les réévaluer régulièrement** en reconsidérant systématiquement les bénéfices et les risques de chaque médicament prescrit **en sachant qu'à l'opposé, l'absence de prescription d'un médicament qui aurait toute justification pour un patient donné peut être tout aussi préjudiciable**

- 1- La polymédication : définitions, mesures et enjeux Revue de la littérature et tests de mesure, Monégat et Sermet, Questions d'Economie de la Santé n°204, IRDES, décembre 2014.
- 2- Prescriptions médicamenteuses Adaptées aux Personnes Agées, sous la direction des professeurs O.Hanon et C. Jeandel ; nov 2014 ; édition Frison Roche
- 3- Laroche M.L. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. La Revue de Médecine Interne 2009 ; 30 : 592-601.
- 4- Quatre ordonnances sur 10 potentiellement dangereuses pour les personnes âgées Que choisir Santé février 2015.
- 5- Ordonnances pour personnes âgées : stop à l'empilement. Que choisir fév 2015 : 58-59.
- 6- Personnes âgées : il est temps d'alléger les ordonnances ! Le Point, 12 février 2015.

Mise au point du CRPV relue par le Dr I Defouilloy.

6- FAUT-IL FAIRE UNE ÉVALUATION GÉNÉTIQUE DES PATIENTS AVANT DE LEUR PRESCRIRE LA CARBAMAZÉPINE ?

C'est ce que suggère une étude menée à Hong Kong chez des patients asiatiques. Celle-ci montre qu'une recherche de l'allèle HLA-B*15:02 avant la mise en route de ce traitement permet de réduire fortement l'incidence des syndromes de Stevens-Johnson-syndromes de Lyell. Les auteurs de cette étude ont comparé l'incidence de ces effets indésirables particulièrement sévères les 3 ans précédant ce screening génétique puis les 3 ans qui lui ont suivi (pendant lesquels la prescription de carbamazépine n'était faite que chez des patients pour lesquels l'absence de mutation génétique était documentée).

D'abord, entre les 2 périodes, la prescription de carbamazépine a fortement diminué avec davantage de prescriptions des autres anti-épileptiques. Ensuite, et cela démontre l'intérêt de rechercher la mutation génétique, le taux d'effets indésirables cutanés sévères de type Lyell et Stevens Johnson est passé de 0,24 % à 0 %.

Chen Z et al. Effects of HLA-B*15:02 screening policy on antiepileptic drug use and severe skin reactions. Neurology 2014 ; 83 : 2077-84.

7- LA PLEVRE : UNE LOCALISATION NON ENCORE RECONNUE DU RISQUE FIBROTIQUE DU BENFLOREX (Médiator®)

Lors du dernier Congrès de pneumologie de langue française qui s'est tenu fin janvier à Lille a été présentée une série de 5 cas de pathologies pleurale chez des patients qui avaient pris un traitement par benfluorex (Médiator®).

Ces patients ont présenté une atteinte bilatérale, deux fois des épaissements pleuraux et dans trois autres cas, des épanchements, dont deux ont nécessité une prise en charge chirurgicale. Au plan histologique, trois patients avaient sur le plan histologique un aspect fibro-inflammatoire non granulomateux et sans vascularite au niveau de leur plèvre....

Tous ont eu un bilan auto-immun négatif. Aucun ne présentait dans leur bilan angiographique d'embolie pulmonaire. A l'échographie cardiaque, trois patients avaient une valvulopathie aortique. Les différents bilans immunologiques, bactériologiques... étaient négatifs. A noter cependant la notion dans 3 des 5 cas d'une exposition à l'amiant.

Le benfluorex pourrait être associé au développement d'une fibrose pleurale chronique, indépendamment d'une HTAP et d'une valvulopathie cardiaque. Un argument en est le rôle de la stimulation des récepteurs 5HT_{2B} à la sérotonine de la norfenfluramine métabolite du benfluorex, lequel expliquer les atteintes valvulaires et l'HTAP qui peuvent résulter de la prise de benfluorex. D'autres médicaments agonistes de ces récepteurs en particulier des dérivés ergotés comme la bromocriptine (Parlodel®), le méthysergide (Désernil®), la nicergoline (Sermion®) sont connus comme pouvant être à l'origine des lésions de fibrose pleurale et/ou pulmonaire.

8- DE NOUVELLES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES AJOUTÉES AU THESAURUS DE L'ANSM EN JANVIER 2015

L'ANSM vient de **mettre à jour sa base de données (thesaurus) des interactions médicamenteuses** validées par un groupe de travail spécifique comme ayant un niveau de preuve suffisant et à prendre en compte pour une bonne prescription (et délivrance) des médicaments car pouvant avoir des conséquences cliniques. Ce document qui inclut des **interactions documentées** mais qui **peuvent ne pas encore figurer dans le RCP** des médicaments est mis à jour pour 1 à 2 fois par an (dernière mise à jour en janvier 2015). Le thesaurus peut être consulté sur le site de l'ANSM [www://ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

Les interactions sont définies selon les termes « Associations contre-indiquées, déconseillées, faisant l'objet d'une précaution d'emploi ». Sont individualisés par ailleurs spécifiquement les **inducteurs enzymatiques**, les **inhibiteurs puissants du CYP 3A4**, les **médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique**, d'une **hypotension orthostatique**, les produits **néphrotoxiques, ototoxiques, abaissant le seuil épileptogène**, ou **susceptible de donner des torsades de pointes...**

Les substances ou les classes thérapeutiques interagissant avec le produit recherché sont ensuite déclinées. Chaque interaction est mentionnée deux fois, selon que la recherche porte sur l'un ou l'autre des médicaments concernés dans l'interaction. La consultation du site peut se faire par dci (index des substances) ou par classe thérapeutique (index « des classes thérapeutiques »).

Ce **thesaurus** est présenté par l'ANSM comme « un **guide pharmaco-thérapeutique d'aide à la prescription** ». Plusieurs associations jusque là déconseillées sont désormais contre-indiquées : à titre d'exemple :

- **acide fusidique : contre-indiqué avec les inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase** (statines) indépendamment de l'indication de l'acide fusidique
- **association des vaccins vivants atténués** avec les **glucocorticoïdes** : désormais contre-indiquée et non plus déconseillée. De même, cette contre-indication s'applique pour l'association avec les **immunosuppresseurs**, mycophénolate mofetil et sodique inclus. Idem pour les **anti-TNF α** . Pour tous ces médicaments, contre-indication de co-administration et pendant les 3 mois suivant l'arrêt de ces médicaments avant de vacciner
- association de ces mêmes vaccins avec les cytotoxiques et jusque 6 mois après l'arrêt de ces traitements
- association de l'ivabradine avec le diltiazem ou le vérapamil : contre-indiquée et non plus déconseillée (cf VigipharmAmiens de janvier 2015)

Parmi les nouvelles associations contre-indiquées, on peut également citer (liste non exhaustive)

- agomélatine (Valdoxan®) et ciprofloxacine
- avanafil (Spedra® inh PDE 5 pour troubles de la dysfonction érectile) avec téli-thromycine, clarithromycine, télaprévir (Incivo®)
- daclatasvir (Daklinza® nouveau tt de l'hépatite C) et inducteurs enzymatiques dont millepertuis (⚠ des taux)
- éplérenone (Inspra®) et inhibiteurs enzymatiques puissants du GYP3A4 (surtout les antifongiques azotés)

Communiqué : l'ANSM publie son nouveau thesaurus des interactions médicamenteuses (ANSM, 22 janvier 2015).

9- DIGOXINE ET SURMORTALITE EN CAS D'UTILISATION POUR FIBRILLATION AURICULAIRE

La question d'une **surmortalité associée au traitement digitalique** a été posée de longue date et ceci tout d'abord dans le cadre de l'insuffisance cardiaque. Un grand essai clinique (étude DIG) mené sur un nombre de patients important a pu montrer versus placebo l'absence d'effet (ni favorable, ni défavorable) sur la mortalité mais avait permis de mettre en évidence un bénéfice clinique indiscutable de la digoxine via une baisse significative du nombre d'hospitalisation pour poussée d'insuffisance cardiaque.

La digoxine est également indiquée dans les troubles du rythme supraventriculaire pour ralentir la fibrillation auriculaire (FA) ou le flutter auriculaire sans que des essais cliniques randomisés de taille

suffisantes n'aient été mis en place pour valider le bénéfice clinique de ce traitement. Il doit du reste être noté que dans l'étude DIG, la FA était un critère de non inclusion.

Dans le RCP, la digoxine a une indication (à côté de l'insuffisance cardiaque) « dans les troubles du rythme supraventriculaire : ralentissement ou réduction de la fibrillation auriculaire ou du flutter auriculaire ».

Une analyse rétrospective de l'étude AFFIRM (1) (dont le but était la comparaison d'une stratégie basée sur le ralentissement de la fréquence cardiaque versus le contrôle du rythme avec retour à un rythme sinusal mais qui n'a pu mettre en évidence de différence d'efficacité entre ces deux stratégies) a comparé la mortalité des patients selon qu'ils prenaient ou non de la digoxine. Après analyses multivariées, la digoxine s'est avérée associée à une **augmentation de la mortalité totale (+ 41%) et en particulier par trouble du rythme cardiaque.**

Cette augmentation de la mortalité n'était pas liée à la présence d'une insuffisance cardiaque et était la même dans les deux sexes. Il était en pratique considéré que dans cette étude, était demandé un contrôle trop strict de la fréquence cardiaque de repos (<80/min) alors qu'on sait qu'un contrôle moins strict (<110 min) est préférable. De plus, le taux sérique de digoxine recommandé était jugé peut-être trop haut (systématiquement > 1 ng/ml).

Dans l'étude TREAT-AF (2) publiée récemment, ont été rassemblées les données de 122 465 vétérans américains avec un diagnostic de FA posé entre 2003 et 2008 (âge moyen 72 ans), 23,4 % d'entre eux ont reçu un traitement précoce par digoxine. La mortalité dans cette étude après 3 ans de suivi était de 23,5%. La mortalité totale était de 95/1000 patients-années (PA) chez les patients traités par digoxine contre 67/1000 PA par les patients ne recevant pas de digoxine ($p < 0,001$). Après ajustement, **le risque relatif de mortalité était de 1,26 (IC 95% : 1,23 à 1,29 $p < 0,001$) pour les patients qui avaient reçu la digoxine** (soit + 26 %). Après appariement sur les scores de propension, le risque relatif était tout à fait significatif de 1,21 (IC 95% : 1,17 à 1,25, $p < 0,001$). Ce sur-risque était indépendant de l'âge, du sexe, de l'existence ou non d'une insuffisance cardiaque, de la fonction rénale ou de l'usage concomitant de bêtabloquants, d'amiodarone ou d'AVK.

Une autre étude, là aussi observationnelle (3) va aussi dans le sens d'une augmentation de la mortalité sous digoxine dans la FA. Celle-ci correspond à une évaluation rétrospective d'une cohorte de 14 787 patients provenant de la base de données du système d'assurance maladie Kaiser Permanente de Californie et présentant une FA sans insuffisance cardiaque, dont 4.858 ont reçu de la digoxine. Le risque de décès durant 1,2 an de suivi était de 8,3 pour 100 PA chez les patients qui prenaient de la digoxine contre seulement 4,9 pour 100 PA chez ceux qui n'en prenaient pas, ce qui correspondait à une **augmentation de 71% du risque de décès**. Il y avait également une élévation de **63% du risque d'hospitalisation** avec la digoxine. La majoration de ces risques était observée à tous les âges et pour les deux sexes.

L'ensemble de ces données confortent la notion que **d'autres approches thérapeutiques devraient être privilégiées dans la FA**. Dans ce sens, on peut citer la récente réactualisation des recommandations de traitement de la FA publiée en 2013 (4). Celle-ci recommande l'emploi des bêtabloquants et des inhibiteurs calciques non-dihydropyridiniques mais ne mentionne pas la digoxine. **En France, la Haute Autorité de Santé recommande la digoxine « seulement quand la monothérapie par bêtabloquant est insuffisante, avec symptômes persistants »** (cf guide parcours de soins Fibrillation auriculaire HAS février 2014).

(1) Whitbeck MG et al. Increased mortality among patients taking digoxin. Analysis from the AFFIRM study Eur Heart J 2013 ; 34 : 1481-8.

(2) Turakhia MP et al. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation : findings from the TREAT-AF study. J. Am. Coll. Cardiol. 2014 ; 64 : 660-71.

(3) Freeman J. et al. Digoxin and risk of death in adults with actual fibrillation the ATRIA-CVRN study are arrhythm electrophysiol 2014 nov 20. pii : CIRCEP, 119, 0022 92

(4) Anderson JL et al. Management of patients with actual fibrillation. J. Am. Coll. Cardiol. 2013 ; 61 : 1935-44.

Mise au point du CRPV relue par le Pr M. Peltier.

10 - REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ACAMPROSATE (Aotal*)

Troubles extrapyramidaux - Neurologie

Survenus dans les jours suivant l'instauration de ce traitement chez un patient pris en charge pour un éthylysme chronique et ayant disparu en une semaine après l'arrêt du traitement.

Woo J et al. Acamprosate-induced Extrapyramidal Symptoms in an Elderly Patient with Alcohol Dependence. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience. 2014;12(2):166. DOI :10.9758/cpn.2014.12.2.166

ADALIMUMAB (Humira*)

Psoriasis - Dermatologie

Série de 6 patients qui ont développé un psoriasis sous cet anti TNFalpha qu'ils recevaient pour une maladie de Crohn (effet dit paradoxal des anti TNFalpha)

Sartini A et al. Letter: TNF α blockers and psoriasis: a "reasonable paradox" - the role of TH-17 cells. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2014 May;39(10):1244-1246. DOI :10.1111/apt.12705

AGOMELATINE (Valdoxan*)

Thrombopénie - Hématologie

Signal mis en avant à partir des données de la base de pharmacovigilance de l'OMS regroupant les notifications au niveau international. 12 cas rapportés de thrombopénie avec ce médicament jugé suspect dans sa survenue. Délai de survenue variant entre 6 j et 10 mois. Seul médicament suspect dans 10 cas. Pas de donnée en ce sens dans les enquêtes toxicologiques et les essais cliniques. A surveiller. Echanges à ce sujet dans la brochure d'actualités pharmaceutique de l'OMS.

Agomelatine-associated thrombocytopenia - Springer. [cited 2015 Feb 20]; Available from:

http://link.springer.com/article/10.1007/s40278-014-5812-4/fulltext.htmlDOI :10.1007/s40278-014-5812-4

AMIKACINE

Ototoxicité - ORL

Série de 11 enfants - adolescents traités pour une tuberculose multi-résistante (20 mg/kg/j). Pas d'amélioration de la perte auditive après l'arrêt.

Seddon JA et al. Hearing loss in children treated for multidrug-resistant tuberculosis. Journal of Infection. 2013 Apr;66(4):320-329. DOI :10.1016/j.jinf.2012.09.002

AMIODARONE (Cordarone*...)

Epididymite - Urologie

Chez un homme de 77 ans traité par amiodarone depuis 20 mois. Gonflement testiculaire douloureux. Mise en évidence en échographie d'un hydrocèle testiculaire bilatéral avec épидидymite. Pas d'effet de différents traitements symptomatiques et douleurs invalidantes. Réalisation de ce fait d'une épидидymectomie bilatérale laquelle va mettre en évidence des cristaux bleuâtres et la présence de particules dans les histiocytes. Les cristaux se sont avérés correspondre à des micro dépôts de métabolites de l'amiodarone. Il est noté dans le RCP de l'amiodarone : "très rares épидидymites. La relation avec le produit n'apparaît pas établie".

Shen Y et al. Amiodarone-Induced Epididymitis: A Pathologically Confirmed Case Report and Review of the Literature. Cardiology. 2014;128(4):349-351. DOI :10.1159/000361038

ANASTROZOLE (Arimidex*)

Hépatite auto-immune - Hépatogastro-entérologie

Chez une femme de 66 ans traitée pour un cancer du sein positif pour les récepteurs aux œstrogènes. Après 6 mois de traitement, altération importante du bilan hépatique. Anticorps antinucléaires présents de même que anticorps anti-muscles lisses. Amélioration après arrêt (et sous acide ursodésoxycholique) puis corticothérapie.

Islam MS et al. A case of anastrozole-related drug-induced autoimmune hepatitis. Clinical Journal of Gastroenterology. 2014 Oct;7(5):414-417. DOI :10.1007/s12328-014-0512-4

ARIPIPRAZOLE (Abilify*)

Jeu pathologique - Psychiatrie

Série de 8 cas (7 hommes et 1 femme) ayant développé ou aggravé des comportements de type jeu pathologique. Patients relativement jeunes (6 de 32 ans ou moins recevant ce médicament pour des troubles bipolaires ou une schizophrénie paranoïde). Dans 7 cas sur 8, évolution favorable à l'arrêt ou après réduction posologique.

Gaboriau L et al. Aripiprazole: A new risk factor for pathological gambling? A report of 8 case reports. Addictive Behaviors. 2014 Mar;39(3):562-565. DOI :10.1016/j.addbeh.2013.11.005

ATORVASTATINE (Tahor*)

Rhabdomyolyse, interaction - Rhumatologie

Chez un patient de 45 ans traité depuis 3 ans par cette statine, après consommation importante de jus de canneberge (après avoir entendu à la télévision parler de son intérêt pour faire monter les taux de "bon cholestérol"). Douleurs musculaires intenses avec faiblesse mise en évidence, élévation des CPK et des transaminases. Evolution favorable après arrêt du jus de canneberge, prise ensuite d'atorvastatine sans problème.

Gj D et al. Cranberry juice, atorvastatin and back pain. J Med Assoc Ga. 2013 Dec;103(1):14-14.

ATORVASTATIN (Tahor*...)

Pemphigus érythémateux - Dermatologie

Patient de 60 ans qui avait présenté une dizaine d'années auparavant ce type d'atteinte cutanée et qui était depuis resté asymptomatique. Trois mois après prise d'atorvastatine en raison de la mise en évidence d'une hypercholestérolémie, réapparition du même type d'atteinte.

Lo Schiavo A et al. Pemphigus erythematous relapse associated with atorvastatin intake. Drug Des Devel Ther. 2014 Sep 18;8:1463–1465. DOI:10.2147/DDDT.S66666

BEVACIZUMAB (Avastin*)

Nécrose des cordes vocales - ORL

Décrite chez une patiente d'une soixantaine d'années traitée pour cancer du colon métastatique. Apparition 1 semaine après la 3ème cure avec cet anti-VEGF, d'un enrouement s'aggravant rapidement et d'une dyspnée. Mise en évidence d'une destruction presque complète du revêtement muqueux au niveau des cordes vocales.

Caruso AM et al. Hoarseness After Metastatic Colon Cancer Treatment. JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery. 2014 Sep 1;140(9):881. DOI:10.1001/jamaoto.2014.1766

BROMOCRIPTINE (Parlodel*)

Valvulopathie - Cardiovasculaire

Chez un homme de 76 ans traité depuis plus de 7 ans (30 mg/j) pour maladie de Parkinson. Hospitalisé en urgence pour insuffisance cardiaque sévère. Valves mitrales et aortiques épaissies avec aspect en "baguettes de tambour".

Régurgitation au niveau de ces valves de même qu'au niveau des tricuspides.

Cautres T et al. Multiple valvular regurgitation associated with bromocriptine therapy. Archives of Cardiovascular Diseases. 2014 Oct;107(10):579–580. DOI:10.1016/j.acvd.2012.06.007

CARBAMAZEPINE (Tégréto*...)

Glomérulonéphrite extramembraneuse - Néphrologie

Chez un homme de 35 ans traité depuis 2 ans pour épilepsie partielle. Urines devenues mousseuses et oedèmes des chevilles et de la face amenant à réaliser un bilan mettant en évidence un syndrome néphrotique (protéine à 6800 mg/l, hypoalbuminémie sévère 37 g/l). Diagnostic de glomérulonéphrite extramembraneuse posé à la biopsie rénale avec dépôts granuleux d'IgG de façon diffuse. Evolution lentement favorable après l'arrêt. Deux ans plus tard, patient asymptomatique avec protéinurie < 1 g/j.

Sangeetha B et al. Membranous nephropathy and carbamazepine. Indian J Nephrol. 2014;24(3):201–202. DOI:10.4103/0971-4065.132030

CEFEPIME (Axépi*...)

Convulsions - Neurologie

Série de 5 cas (22 - 74 ans) de patients dont certains à fonction rénale normale (1 gr 2 ou 3 fois par jour). Troubles neurologiques dont crises convulsives myocloniques avec altération de la conscience après 2 à 7 jours de traitement. Dans ces cas, il n'y a pas eu de mesure de concentrations circulantes de l'antibiotique (contrairement aux cas enregistrés à Amiens).

Tanaka A et al. Comparison of the prevalence of convulsions associated with the use of cefepime and meropenem. Int J Clin Pharm. 2013 Jun 4;35(5):683–687. DOI:10.1007/s11096-013-9799-3

CEFEPIME (Axepim*)

Etat de mal épileptique - Neurologie

Chez une femme de 59 ans transplantée rénale sous ciclosporine, mycophénolate et corticoïdes. Traitée par céfépime 2 gr i.v. toutes les 12 heures pour infection urinaire et bactérienne à *Klesiella pneumoniae*. Après 4 jours de traitement, détérioration de l'état clinique avec syndrome confusionnel et mise en évidence d'un état de mal épileptique non convulsivant. Evolution favorable après remplacement du céfépime par la ceftriaxone. Rôle favorisant de la ciclosporine sur la neurotoxicité du céfépime ?

Aristizábal-Alzate A et al. Severe neurotoxicity due to cefepime in a kidney transplanted patient: Case report. Iatreia. 2014 Dec;27(4):460–464.

CHLOROQUINE (Nivaquine*)

Cardiomyopathie - Cardiovasculaire

Dans le cadre d'un lupus chez une femme de 36 ans traitée pendant 14 ans par chloroquine. Bloc auriculoventriculaire justifiant un pace maker puis insuffisance cardiaque. Diagnostic confirmé par biopsie myocardique. Récupération d'une fonction systolique correcte après l'arrêt du traitement.

Lopez-Ruiz N et al. Chloroquine cardiomyopathy: beyond ocular adverse effects. Case Reports. 2014 Sep 15;2014(sep15 1):bcr2014205751–bcr2014205751. DOI:10.1136/bcr-2014-205751

CIPROFLOXACINE (Ciflox*...)

Pancréatite aiguë - Hépto-gastro-entérologie

7 cas chez des patients traités pour colite infectieuse. Age compris entre 24 et 71 ans. Les délais de survenue dans ces cas étaient relativement courts : entre 3 et 8 jours.

Sunga HY et al. Acute Pancreatitis Secondary to Ciprofloxacin Therapy in Patients with Infectious Colitis. Gut and Liver. 2014 May 15;8(3):265–270. DOI:10.5009/gnl.2014.8.3.265

COTRIMOXAZOLE (Bactrim*...)

Hyperkaliémie - Métabolisme

Chez une femme de 76 ans par ailleurs traitée pour HTA par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (autre facteur de risque d'hyperkaliémie). Sous cotrimoxazole depuis 2 semaines. Avec anomalies ECG évocatrices.

Lee S-W et al. Intraoperative hyperkalemia induced by administration of trimethoprim-sulfamethoxazole in a patient receiving angiotensin receptor blockers. Journal of Clinical Anesthesia. 2014 Aug;26(5):427–428.

DOI : 10.1016/j.jclinane.2014.03.003

COTRIMOXAZOLE (Bactrim*...)

Hyperkaliémie - Métabolisme

Chez une femme de 83 ans diabétique (facteur de risque d'hyperkaliémie) traitée depuis une dizaine de jours pour cellulite. Kaliémie à 7,5 mEq/l.

Jenkins TC et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole for skin and soft tissue infections--let us not forget the risks. Ann Emerg Med. 2014 Jun;63(6):783–784. DOI : 10.1016/j.annemergmed.2014.02.018

FLUOXETINE (Prozac*)

Torsades de pointes - Cardiovasculaire

Mise en évidence chez une femme de 62 ans traitée depuis plus de 2 ans par cet antidépresseur d'un allongement du QT sur un ECG réalisé du fait de syncopes à répétition puis d'épisodes caractérisés de torsades de pointe et des épisodes de fibrillation ventriculaire. Chez cette patiente, mise en évidence de taux élevés de norfluoxétine du fait dans le cas présent de mutations génétiques qui ont pu être mise en évidence (portant à la fois sur le cytochrome CYP2D6 et sur les canaux potassiques).

Veerman CC et al. Slow Delayed Rectifier Potassium Current Blockade Contributes Importantly to Drug-Induced Long QT Syndrome. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2013 Oct 1;6(5):1002–1009.

DOI : 10.1161/CIRCEP.113.000239

HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquénil*)

Rétinopathie - Ophtalmologie

Cas clinique caractéristique chez un patient de 68 ans traité depuis 15 ans pour une pathologie rhumatismale non définie. Apparition d'éclairs dans le champ visuel et de vision floue. Mise en évidence d'une diminution marquée de l'acuité visuelle et d'une dyschromatopsie. Au fond d'oeil, altérations rétinienne pigmentaires, cataracte.

Buscombe CP et al. Blurred vision: targeting a diagnosis. BMJ. 2013 Sep 12;347(sep12 1):f5209–f5209.

DOI : 10.1136/bmj.f5209

LISINAPRIL (Zestril*)

Hépatite cholestatique - Hépatogastro-entérologie

Chez une femme de 47 ans ayant un diabète de type 2 et traitée pour HTA depuis 2 ans. Ictère. Biopsie : cholestase avec infiltration lymphocytaire et fibrose portale modérée. Evolution favorable à l'arrêt.

Singh G et al. Cholestatic hepatitis: An unusual presentation of lisinopril induced hepatotoxicity. British Journal of Medical Practitioners. 2014 Sep;7(3):1–3.

MESALAZINE (Pentasa*)

Pneumopathie à éosinophiles - Pneumologie

Série trois cas chez une fille de 16 ans et deux femmes de 49 et 50 ans dans le cadre de traitement de maladie de Crohn. Mise en évidence dans les 3 cas par une toux sèche avec fièvre associée dans 2 cas. Hyperéosinophilie dans les 3 cas (2 fois sup à 4000/μl). Infiltrations pulmonaires au scanner. Evolution favorable à l'arrêt en 2-3 semaines avec cependant dans un cas, survenue d'un pneumothorax 2 semaines plus tard (après amélioration initiale). Après sa prise en charge, évolution ultérieure satisfaisante.

Inoue M et al. Three cases of mesalazine-induced pneumonitis with eosinophilia. Respiratory Investigation. 2014 May;52(3):209–212. DOI : 10.1016/j.resinv.2013.12.002

METFORMINE (Glucophage*, Stagid*)

Anémie macrocytaire - Hématologie

Patiente de 76 ans hospitalisée pour exploration d'une anémie macrocytaire symptomatique (Hb à 6,7 g/l) traitée depuis 7 ans par 3 g/j de metformine. Le bilan a confirmé un déficit sévère en vitamine B12. Mise en évidence au myélogramme d'une anomalie de maturation des lignées érythroïdes et myéloïdes. Evolution favorable après recharge en vitamine B12 et réduction de moitié de la dose de metformine.

Tung ML et al. Long term use of metformin leading to vitamin B12 deficiency. Diabetes Research and Clinical Practice. 2014 Jun;104(3):e75–e76. DOI : 10.1016/j.diabres.2013.12.054

METRONIDAZOLE (Flagyl*)

Erythème pigmenté fixe - Dermatologie

Chez un patient de 67 ans traité depuis une journée par métronidazole par voie orale, apparition d'une lésion érythémateuse de forme ovale, prurigineuse au niveau d'un mollet. Quatre mois plus tôt, le même type d'éruption était survenu au même endroit 3 jours après mise en route d'un traitement par le même médicament puis avait disparu en laissant une zone pigmentée résiduelle.

Kumar N et al. Metronidazole-induced fixed drug eruption. Case Reports. 2013 Nov 11;2013(nov11 1):bcr2013200470–bcr2013200470. DOI : 10.1136/bcr-2013-200470

OLANZAPINE (Zyprexa*)

Pleurésie à éosinophiles - Pneumologie

Après 12 mois de traitement, dyspnée d'aggravation progressive. Aspect d'exsudat du liquide pleural avec de nombreux éosinophiles. Avec hyperéosinophilie, thoracoscopie sous anesthésie locale mettant en évidence des épaissements de plèvre sans nodules ou plaques. A l'histologie, prolifération mésothéliale avec infiltration par des éosinophiles. Evolution favorable avec disparition des anomalies pleurales à 6 mois de l'arrêt.

Evison M et al. Olanzapine-induced eosinophilic pleuritis. Respiratory Medicine Case Reports. 2015;14:24–26.

DOI :10.1016/j.rmcr.2014.11.007

OMEPRAZOLE (Mopral*...)

Rhabdomyolyse - Rhumatologie

Chez un homme de 20 ans traité par oméprazole i.v pour un ulcère duodénal actif. Après 14 jours, douleurs musculaires avec élévation des CPK et myoglobulinémie. Les taux d'oméprazole alors mesurés sont dans la zone thérapeutique.

Tanaka K, Nakada T-A, Abe R, Itoga S, Nomura F, Oda S. Omeprazole-associated rhabdomyolysis. Crit Care. 2014 Jul 24;18(4):1–2. DOI :10.1186/s13054-014-0462-8

PARACETAMOL (...)

Insuffisance hépato-cellulaire aiguë - Hépato-gastro-entérologie

Série de 14 cas chez des enfants avec pour 10 d'entre eux notion d'erreurs médicamenteuses (erreurs de doses, dans 7 cas dose supérieure à 120 mg/kg/j ou erreurs de rythme des prises). Dans 3 cas doses doubles de paracétamol du fait de la prise de 2 spécialités l'une à base de paracétamol seul et l'autre de paracétamol en association. La durée du traitement variait entre 2 et 24 jours. Paracétamolémie entre 16 et 775 µmol/l. INR moyen 5,4, ALAT en moyenne à 6600 UI/l. Encéphalopathie hépatique dans 10 cas. Evolution favorable sans transplantation 10 fois, 3 transplantations et 1 décès.

Rajanayagam J et al. Paracetamol-associated acute liver failure in Australian and New Zealand children: high rate of medication errors. Arch Dis Child. 2015 Jan 1;100(1):77–80. DOI :10.1136/archdischild-2013-304902

PHENYLEPHRINE (Hexarhume*...)

Hémorragie cérébrale - Neurologie

Chez un homme de 59 ans suite à une vasoconstriction cérébrale. Prise 4 jours plus tôt de phényléphrine comme décongestionnant nasal dans le cadre d'un syndrome pseudogrippal. Confirmation d'une vasoconstriction cérébrale diffuse en angiographie.

Tark BE et al. Intracerebral Hemorrhage Associated with Oral Phenylephrine Use: A Case Report and Review of the Literature. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2014 Oct;23(9):2296–2300.

DOI :10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.04.018

RALTEGRAVIR (Isentress*)

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) - Dermatologie

Chez une jeune femme de 18 ans qui recevait pour une infection HIV de diagnostic récent une association lamivudine - zidovudine lopinavir - ritonavir. Six semaines après l'ajout à ce traitement de raltegravir, fièvre et éruption d'aggravation rapide avec hypotension, tachypnée, tachycardie. A l'examen, polyadénopathie, éruption prurigineuse des pieds, des mains et de la face avec oedème. Mise en évidence d'une anémie et d'une hyperéosinophilie puis d'une atteinte hépatique. Evolution favorable à l'arrêt.

Yee BE. Extensive pulmonary involvement with raltegravir-induced DRESS syndrome in a postpartum woman with HIV. BMJ case reports. 2014;2014:bcr2013201545.

RANITIDINE (Raniplex*)

Réaction anaphylactique - Allergie

Chez une jeune fille de 14 ans à l'occasion d'un geste chirurgical orthopédique. Au cours de l'induction, hypotension, bronchospasme, angioedème. Prick test et intradermoréaction réalisés à distance positifs pour la ranitidine.

Makris M et al. High baseline blood histamine levels and lack of cross-reactivity in a patient with ranitidine-induced anaphylaxis. J Investig Allergol Clin Immunol. 2014;24(5):361–363.

RIFAMPICINE (Rifadine*)

Thrombopénie - Hématologie

Purpura thrombopénique chez un homme de 25 ans traité pour tuberculose pulmonaire par isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol. Au 9ème jour du traitement, purpura thrombopénique avec 30 000 plaquettes/mm³. Arrêt des quatre antituberculeux et normalisation de la numération plaquettaire en 10 jours. Réintroduction des 3 autres antituberculeux sans problème.

Neino Mourtala Mohamed A et al. Purpura thrombopénique induit par la rifampicine chez une patiente non sensibilisée : à propos d'un cas. Revue des Maladies Respiratoires. 2013 Nov;30(9):785–788.

DOI :10.1016/j.rmr.2013.03.009

RIVAROXABAN (Xarelto*)

Angio-oedème - Allergie

Avec mise en évidence d'un mécanisme IgE-dépendant chez une patiente de 66 ans ayant une cardiopathie ischémique. Mise sous ce traitement pour un accès de fibrillation auriculaire paroxystique. Après la 4ème prise, prurit intense et apparition de lésions urticariennes diffuses et d'un angio-oedème (lèvres et paupières) et dyspnée brutale. Prise en charge (anti-H1, corticoïdes et oxygénothérapie) et arrêt du traitement. Pas de réapparition ultérieure de manifestations "de type allergique".

Altin C et al. Angioedema due to the new oral anticoagulant rivaroxaban. Annals of Cardiac Anaesthesia. 2014;17(2):173. DOI:10.4103/0971-9784.129888

SIMVASTATINE (Zocor*, Lodales*)

Interactions Rhabdomyolyse - Rhumatologie

Série de 14 cas rapportés à la pharmacovigilance néo-zélandaise de rhabdomyolyse sévère d'évolution fatale (7 fois) ou ayant pu indirectement être à l'origine d'un décès (7). Ces cas étaient survenus dans le cadre d'associations avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (macrolides : érythromycine, clarithromycine, antifongiques azolés : itraconazole, kétoconazole, inhibiteurs de protéase : ritonavir, ciclosporine. Il est rappelé à ce sujet que si l'utilisation d'un inhibiteur de CYP3A4 comme l'un de ceux énumérés précédemment, il importe d'arrêter la simvastatine. Cette règle ne s'applique pas à d'autres statines comme la fluvastatine, la pravastatine ou la rosuvastatine. Le risque de mise en jeu du pronostic vital tel qu'il semble ressortir de cette série de cas sont, un âge ≥ 65 ans, le sexe féminin, une hypothyroïdie mal contrôlée ou une altération préalable de la fonction rénale.

Medsafe. Simvastatin Interactions and Fatal Reports. Prescriber Update. 2014 décembre;35(4):55-56.

TELAPREVIR (Incivo*)

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse - Dermatologie

Deux cas dans le cas d'une trithérapie pour hépatite C. S'étant manifesté initialement par une éruption prurigineuse maculopapuleuse diffuse avec hyperthermie, polyadénopathie, hyperéosinophilie... Evolution rapidement favorable dans les 2 cas.

Mousa OYS et al. Telaprevir: DRESS syndrome: 2 case reports. Reactions Weekly. 2014 Oct;1524(1):179-179. DOI:10.1007/s40278-014-4501-7

VALPROATE DE SODIUM (Dépakine*...)

Iléus paralytique - Hépatogastro-entérologie

Chez un patient de 51 ans traité depuis 6 jours par valproate de sodium i.v, survenue brutale de vomissements et d'une distension de l'abdomen. Au scanner, iléus et ascite. Laparotomie en urgence. Il est conclu à un iléus paralytique. Evolution favorable à l'arrêt de la perfusion de valproate. Réapparition abdominale dans les 24 heures suivant la reprise de la perfusion. A priori, effet non encore décrit.

Mo J et al. Paralytic Ileus Associated With Sodium Valproate: A Case Report. Journal of Clinical Psychopharmacology. 2014 Oct;34(5):664-665. DOI:10.1097/JCP.000000000000188

VANCOMYCINE

Dermatose bulleuse à dépôts linéaires d'IgA - Dermatologie

Chez un patient de 62 ans traité pour endocardite, après 10 jours de traitement, érythème avec oedème au niveau du tronc puis 2 jours plus tard apparition de bulles et de lésions érosives au niveau du thorax, des épaules, des fesses, des cuisses... Aggravation progressive malgré l'arrêt de plusieurs médicaments associés jugés suspects. Diagnostic ensuite porté avec une biopsie mettant en évidence des bulles sous épidermiques avec infiltration par des lymphocytes et des neutrophiles et surtout dépôts linéaires d'IgA au niveau de la membrane basale IgA augmentée dans le sérum. Dans le cas présent, la publication est originale dans la mesure où elle fait état d'anticorps de type IgA dirigés contre des sous-unités de la laminine 332.

Zenke Y et al. A case of vancomycin-associated linear IgA bullous dermatosis and IgA antibodies to the alpha 3 subunit of laminin- 332. British Journal of Dermatology. 2014;170(4):965-969. DOI:10.1007/s40278-014-3966-8



VigipharmAmiens



SOMMAIRE	PAGE
1- ALERTE : IL NE FAUT PAS BANALISER LA PRESCRIPTION DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (AOD)	2
2- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A- Risque d'abus et de dépendance avec les médicaments antinaupathiques à base de dimenhydratate et de diphenhydramine (Nausicalm®, Mercalm®)	2
B- Rappel sur le fait que l'halopéridol (Haldol®) ne doit plus être administré par voie i.v.	2
C- Risque de torsade de pointes avec l'hydroxyzine (Atarax®)	2
D- Prudence avec la testostérone même si l'augmentation du risque cardiaque n'est pas clairement démontrée	3
E- Troubles du rythme et nouveaux traitements de l'hépatite C (sofosbuvir : Sovaldi® et daclastavir : Daklinza®)	3
3- GLIPTINES DANS LE DIABETE DE TYPE 2 : UN POINT DE SECURITE ET MAINTIEN DE LA VIGILANCE	3
4- GROSSESSE ET MEDICAMENTS : ATTENTION AUX INFORMATIONS QUI CIRCULENT SUR INTERNET	4
5- DE NOUVELLES DONNEES JUSTIFIANT LA NON PRESCRIPTION DE COXIBS CHEZ LES PATIENTS A RISQUE CARDIOVASCULAIRE	4
6- LE RISQUE HEMORRAGIQUE SOUS AVK EST MAJORE CHEZ L'INSUFFISANT RENAL	5
7- DEMONSTRATION D'UNE RELATION ENTRE THS (TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF DE LA MENOPAUSE) ET CANCER DE L'OVAIRE	5
8- LA BAISSSE DE LA PRESSION ARTERIELLE CHEZ LES HYPERTENDUS : OUI MAIS PAS TROP	6
9- INHIBITEURS DE POMPE A PROTONS : ENCORE UNE DEMONSTRATION DES LIMITES DE LEUR UTILISATION	7
10- 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>

1- ALERTE : IL NE FAUT PAS BANALISER LA PRESCRIPTION DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (AOD)

Cette alerte fait suite à la remontée à partir de pharmacies d'officine de la région de prescriptions de rivaroxaban dans des indications pour le moins contestables (avec refus justifié de délivrance !) : prise en charge d'une crise hémorroïdaire (20 mg X 2/j) d'une part, entorse bénigne de cheville d'autre part (15 mg X 2/j).

CE N'EST PAS PARCE QUE CES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (AOD) NE PEUVENT ACTUELLEMENT PAS FAIRE L'OBJET D'UN SUIVI BIOLOGIQUE QU'IL S'AGIT DE MEDICAMENTS QUE L'ON PEUT UTILISER DE FAÇON BANALISEE hors de toute indication validée par démonstration d'un bénéfice (sans parler des schémas posologiques !). Il faut rappeler **QU'IL S'AGIT BIEN DE MEDICAMENTS ANTICOAGULANTS C'EST-A-DIRE CAPABLES DE FAIRE SAIGNER COMME LES AUTRES ANTICOAGULANTS**. Ils ne doivent être utilisés que si l'effet anticoagulant est **ASSOCIE A UN BENEFICE DEMONTRE SUR UNE THROMBOSE OU UNE SITUATION A RISQUE AVERE DE THROMBOSE DANS UNE INDICATION RECONNUE OU CE BENEFICE A ETE DEMONTRE AVEC UN SCHEMA THERAPEUTIQUE VALIDE**.

2- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA, DE LA FDA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A- Risque d'abus et de dépendance avec les médicaments antinaupathiques à base de dimenhydratate et de diphenhydramine (Nausicalm®, Mercalm®)

La Commission des Stupéfiants et Psychotropes de l'ANSM a proposé le 12/02 l'ajout d'une mise en garde dans le RCP de ces médicaments utilisés dans le « mal des transports » (médicaments anti-naupathiques) sur le risque d'abus et de dépendance. Ceci est justifié par la remontée de 59 cas (entre 2003 et 2014) dont 11 cas de dépendance avérée et 1 cas de syndrome de sevrage. A noter un cas de décès de cause inconnue chez un homme faisant une consommation abusive de Mercalm®. Quatre cas de soumission chimique dans un contexte d'agression sexuelle ont aussi été rapportés. Des cas ont été rapportés en Europe et aux USA dont certains ont été publiés. A noter que ces anti histaminiques H1 (dits de 1^{ère} génération) ont une structure proche des neuroleptiques ainsi que des propriétés α -bloquantes et surtout anticholinergiques (expliquant leurs actions dans le mal des transports) mais également responsables de différents effets indésirables : troubles cognitifs, troubles de la mémoire, hallucinations, tremblements, tachycardie...

Nausicalm® et Mercalm® ne sont pas des médicaments anodins et pourraient être radiés de la liste des médicaments en accès direct dans les officines.

B- Rappel sur le fait que l'halopéridol (Haldol®) ne doit plus être administré par voie i.v.

Cette voie a été supprimée pour la spécialité Haldol 5mg/ml solution injectable en ampoule en février 2011 (risques de torsades de pointes). Des utilisations i.v. de ce neuroleptique sont toujours pratiquées d'où ce rappel. La voie i.m. est toujours autorisée dans deux indications :

- le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).
- les vomissements lors de traitements antimétaboliques post-radiothérapeutiques.

C- Risque de torsade de pointes avec l'hydroxyzine (Atarax®)

Le PRAC (Comité européen des risques en matière de pharmacovigilance) saisi par des signaux venant de Hongrie a évalué un risque cardiaque de ce médicament largement utilisé dans le traitement des troubles de l'anxiété mais aussi dans le soulagement du prurit, dans les troubles du sommeil ou dans la prémédication pré-chirurgie.

Il est confirmé un risque avec ce médicament d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes.

Il a pour cette raison été conseillé d'utiliser l'hydroxyzine à la dose efficace la plus faible, pour une durée aussi courte que possible. Le produit n'est pas recommandé chez les personnes âgées. Il devrait être évité chez les personnes à risques d'arythmie cardiaque ou prenant un autre traitement ayant un impact sur l'intervalle QT.

La dose quotidienne maximale ne devrait pas dépasser 100 mg chez l'adulte (50 mg chez les personnes âgées), si un traitement par hydroxyzine ne peut être évité (ce médicament fait partie des thérapeutiques inappropriées chez les patients âgés du fait de ses propriétés anticholinergiques). La dose à ne pas dépasser est de 2 mg/kg chez l'enfant jusqu'à 40 kg.

Les patients recevant un traitement bradycardisant ou potentiellement hypokaliémiant devront faire l'objet d'une surveillance particulière.

D- Prudence avec la testostérone même si l'augmentation du risque cardiaque n'est pas clairement démontrée

Un risque accru de complications cardiovasculaires en particulier d'infarctus en cas de traitement par testostérone a été suggéré par plusieurs études récentes.

Cependant, l'analyse globale des données issues d'autres études ainsi que des méta-analyses sont en contradiction avec ces conclusions. Le PRAC en a conclu que **les preuves en faveur d'une augmentation d'effets indésirables cardiaques restent insuffisantes**. En outre, le déficit en testostérone lui-même pourrait accroître le risque de troubles cardiaques.

Les instances européennes concluent à l'utilisation possible de testostérone chez les hommes présentant un déficit hormonal. Il est conclu **qu'un traitement par testostérone ne doit débuter qu'en présence de signes et de symptômes en lien avec un déficit en testostérone et qu'après confirmation par les dosages biologiques**.

La testostérone ne doit pas être utilisée chez les patients âgés non diagnostiqués comme ayant un hypogonadisme.

Une mise en garde a été ajoutée chez les hommes atteints d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévères.

Chez ces patients, un traitement par testostérone pourrait entraîner un syndrome œdémateux accompagné ou non d'insuffisance cardiaque congestive. Dans ce cas, le traitement doit être arrêté immédiatement. De plus des élévations de pression artérielle peuvent être observées d'où une attention particulière chez les hypertendus.

Le 03/03, la FDA a dans un communiqué fait état d'une prise de position quelque peu différente de celle de l'Agence européenne sur cette question. La réalité du risque est reconnue et figurera dans les RCP (sous forme en particulier d'une mise en garde). De plus, il sera précisé que les indications devront être strictement limitées à des pathologies où le rôle d'un déficit androgénique est avéré et après bilan biologique préalable à la prescription.

Point d'information ANSM 11/12/2014 (retour réunion CMDh).

E- Troubles du rythme et nouveaux traitements de l'hépatite C (Sofosbuvir : Sovaldi® et daclastavir : Daklinza®)

Il s'agit d'accès de bradycardie sinusale et de troubles de la conduction auriculoventriculaire rapportés chez des patients traités par ces deux nouveaux agents antiviraux indiqués dans l'hépatite C à un stade avancé (et qui ont permis de transformer le pronostic de celle-ci). Des cas ont également été rapportés dans le cadre d'associations du sofosbuvir avec d'autres antiviraux. Un facteur favorisant pourrait être l'association à l'amiodarone. Ce point fait l'objet d'une évaluation spécifique au niveau européen (à partir du signal enregistré par l'ANSM).

Dans l'immédiat, les recommandations sont :

- d'être particulièrement vigilant lors de toute initiation de sofosbuvir et/ou de daclastavir chez les patients ayant des troubles du rythme cardiaque, en particulier s'ils sont traités par amiodarone, une potentielle majoration de l'effet bradycardisant ne pouvant être exclue.
- d'alerter ces patients sur la nécessité de consulter immédiatement en cas de survenue de symptômes pouvant faire évoquer un trouble du rythme (malaise, dyspnée, vertiges...).

3- GLIPTINES DANS LE DIABETE DE TYPE 2 : UN POINT DE SECURITE ET MAINTIEN DE LA VIGILANCE

Nous avons évoqué dans notre numéro d'octobre 2012, le risque d'angioedème associé aux gliptines (vildagliptine, sitagliptine, alogliptine, saxagliptine) antidiabétiques oraux de la classe des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP4) qui amplifient la sécrétion d'insuline induite par la prise alimentaire. Nous notions surtout l'augmentation du risque d'angio-œdème lorsque ces médicaments sont associés aux IEC souvent co-prescrits chez ces patients hypertendus ou présentant une néphropathie. Plusieurs grands essais cliniques et plusieurs études épidémiologiques et la pharmacovigilance permettent de mieux préciser les risques associés à ces médicaments. Outre l'angioedème déjà évoqué, plusieurs signaux d'alerte (diffusés jusque dans la grande presse) ont été émis concernant le risque de pancréatite et de cancer du pancréas mais aussi les recommandations de la FDA concernant la sécurité cardiovasculaire des médicaments antidiabétiques.

Le risque de pancréatite et cancer du pancréas s'appuie sur des résultats expérimentaux chez l'animal et sur les notifications post marketing. Il a fait l'objet d'un point d'information de l'ANSM le 27/03/2013 et d'une surveillance particulière du comité technique de pharmacovigilance en juin 2013 qui ont été résumés dans les

numéros de juin, juillet et août 2013 de VigipharmAmiens. Les données issues des grands essais cliniques et des études épidémiologiques semblent rassurantes, mais il est toujours difficile de conclure pour un effet indésirable relativement rare, qui peut être favorisé par le diabète. Le risque de pancréatite fait maintenant l'objet d'une mise en garde dans le RCP de ces produits et des antécédents de pancréatite doivent faire reconsidérer la prescription de ces médicaments.

Sur le plan cardiovasculaire, les exigences de la FDA ont abouti à un certain nombre d'études prenant pour critères de jugement les effets cardiovasculaire.

Si la sécurité des gliptines quant aux risques d'infarctus du myocarde, de mortalité cardiovasculaire semble établie. Toutefois, on attend malgré tout d'un antidiabétique qu'il réduise le risque macrovasculaire. Les gliptines pourraient même diminuer leur incidence.

Plusieurs méta-analyses regroupant les différents gliptines et une étude clinique, SAVOR – TIMI 53, suggèrent une augmentation du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et un risque d'insuffisance cardiaque, sans qu'il puisse être encore clairement établi s'il s'agit d'un effet réel ou d'un hasard. Toutefois, on peut rapprocher cet effet des effets musculo-squelettiques, en particulier des rhabdomyolyses rapportées par la pharmacovigilance française pour la sitagliptine.

Prudence et vigilance avec cette classe d'antidiabétiques peut être pleine de promesses mais avec un potentiel d'effets indésirables bien établi (angio-oedèmes) ou suspecté (pancréatites, cancer du pancréas, insuffisance cardiaque) qui justifient le maintien d'une vigilance particulière.

ANSM. Réunion du comité technique de pharmacovigilance, séance du 8 juin 2013.

Egan et al. N Engl J Med 2014 ; 370, 9 : 794-7. Doi:10.1056/NEJMp1314078

Scheen. Expert Opinion. Drug Safety 2015 : 14 (4). Doi:10.1517/14740338.2015.1006625

4- GROSSESSE ET MEDICAMENTS: ATTENTION AUX INFORMATIONS QUI CIRCULENT SUR INTERNET

Le nombre de patients utilisant internet pour répondre, sans consulter un professionnel de santé, à des questions médicales qu'ils se posent augmente régulièrement. C'est en particulier le cas des femmes enceintes et l'on peut légitimement se poser la question de la qualité des informations retrouvées sur internet.

Le CRPV de Toulouse a évalué la qualité des informations médicales que l'on peut trouver sur internet en ce qui concerne les médicaments au cours de la grossesse. Pour cela, ils ont sélectionné après interrogation du moteur de recherche « Google® » une dizaine de sites populaires avec forums. Ils ont analysé 115 questions et les 214 réponses associées dès lors qu'elles concernaient la prise de médicament durant la grossesse. Ils ont évalué la qualité des informations données et le niveau de risque à l'aide d'une échelle de la FDA qui cote de A (aucun risque pour le fœtus comme pour la mère) à B, C, D et enfin X (contre indication formelle).

Un nombre important (36,5%) des questions émanait de femmes en premier trimestre de grossesse. Parmi les 130 médicaments évoqués, les principaux étaient des médicaments du Système Nerveux Central (SNC) et des antalgiques, des agents anti-infectieux, antibiotiques et vaccins, des médicaments à visée digestive et métabolique. Le paracétamol et l'aspirine étaient les plus fréquemment mentionnés.

Sur les 214 réponses, seulement 7% étaient formulées par des professionnels de santé. S'agissant des réponses, 25,6% renvoyaient à un avis médical, 21,2% encourageaient la prise d'un médicament et 13,1% au contraire suggéraient de suspendre un traitement en cours. Parmi les 47 médicaments « recommandés », 32% étaient du ressort de l'homéopathie et 23,4% contenaient du paracétamol. Enfin 34,1% des médicaments conseillés étaient classés dans les catégories à risque C et D de la FDA. Au total, 20% des réponses apportées aux femmes enceintes étaient inexactes au regard des données validées et 12% étaient considérées à risque.

Les professionnels de santé ont un rôle essentiel à jouer pour limiter les risques potentiels, soit en investissant la toile afin d'apporter des conseils avisés soit en informant leurs patients de l'importance de ne consulter, s'agissant des questions de santé, que les sites certifiés par le code HON (Health On the Net) qui atteste de leur crédibilité tout en gardant à l'esprit que cette certification concerne la partie rédactionnelle du site et n'est pas une garantie de la qualité des intervenants dans les espaces de discussion.

Palosse-Cantaloube et coll. : Analysis of chats on French internet forum about drugs and pregnancy. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2014;23:1330-3.

5- DE NOUVELLES DONNEES JUSTIFIANT LA NON PRESCRIPTION DE COXIBS CHEZ LES PATIENTS A RISQUE CARDIOVASCULAIRE

A la suite du retrait d'AMM du rofécoxib (Vioxx*) et de la mise en évidence d'un sur-risque de complications cardiovasculaires correspondant à des phénomènes de thrombose artérielle avec les AINS sélectifs

de la COX₂ (coxibs...), des mises en garde ont été émises vis-à-vis de ce risque (contre-indications en cas de cardiopathie ischémique avérée, d'AOMI, d'antécédent d'AVC) et sa prescription déconseillée en cas de facteurs de risque cardiovasculaire.

Une étude récente portant sur la base de données médicale de l'ensemble de la population du Danemark apporte, s'il en était besoin, de **nouveaux arguments vis-à-vis de ce risque**. L'ensemble des hospitalisations dans le pays entre 2004 et 2012 pour premier AVC ischémique ont été analysés. **Le risque d'un tel accident est statistiquement plus élevé chez les patients utilisateurs au moment de l'AVC d'un coxib** (+ 19% par rapport aux non utilisateurs d'AINS). Le sur-risque est de + 42% en cas d'introduction récente d'un tel traitement, ce qui suggère qu'il s'exprime assez précocément en fonction vraisemblablement du niveau de risque du patient.

Deux AINS anciens qui se sont avérés rétrospectivement, avoir un profil de type coxib (diclofénac et étodolac) ont également le même risque en cas d'initiation récente du traitement (respectivement + 28 et + 53% valeurs significatives). Cet excès de risque pour les différents AINS ayant une sélectivité Cox 2 concerne également le risque de mortalité après AVC ischémique (alors que ce sur-risque n'existe pas avec les AINS non sélectifs).

Schmidt M et coll. : Preadmission use of non aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and 30-day stroke mortality Neurology, 2014 ;83:2013-22.

6- LE RISQUE HEMORRAGIQUE SOUS AVK EST MAJORE CHEZ L'INSUFFISANT RENAL

C'est ce que confirme cette étude pharmaco-épidémiologique réalisée au Canada.

Il s'agit du suivi (suivi médian 21ans), d'une cohorte prospective de 12403 patients âgés de plus de 66 ans, chez qui un traitement AVK avait été instauré entre 2003 et 2010 pour une ACFA. Parmi ces patients, 45% d'entre eux avait une altération de la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire estimé < 60mL/min/1,73m²).

Pendant la totalité du suivi, 11,6% (1443) ont présenté une hémorragie grave.

Les deux principaux résultats de cette étude sont :

1. **Le risque hémorragique augmente effectivement lorsque la fonction rénale est altérée.** Le taux ajusté de saignement majeur est de 634 pour 100 patients-années (PA) lorsque le DFG estimé est < 15mL/min/1,73m² alors qu'il n'est que de 6,1/100 PA si la DFG estimée est ≥ 90mL/min/1,73m² (rapport d'incidence ajustée à 10,3 avec IC 95% entre 2,3 et 45,5). Pour les fonctions rénales moins altérées, il existe une tendance à l'augmentation du risque mais cette augmentation n'est pas statistiquement significative. La majorité (58,4%) des hémorragies sont digestives, 5,4% intracrâniennes.

2. **Cet excès de risque se manifeste essentiellement pendant les 30 premiers jours**, ceci quel que soit le degré d'altération de la fonction rénale.

La prise en compte de ce risque doit intervenir dans la décision d'une introduction d'un AVK chez un patient insuffisant rénal présentant une fibrillation auriculaire.

Jun M et Coll. : The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment : population based observational study.

BMJ 2015;350:h246. on-line le 03 février 2015.

7- DEMONSTRATION D'UNE RELATION ENTRE THS (TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF DE LA MENOPAUSE) ET CANCER DE L'OVAIRE

C'est la conclusion d'un travail qui vient d'être publié dans le Lancet par le Groupe Collaboratif d'Etudes Epidémiologiques sur le Cancer de l'Ovaire. Il s'agit d'une méta-analyse rétrospective qui a repris 52 études épidémiologiques dont 17 prospectives, concernant 12100 femmes ménopausées ayant développé un cancer de l'ovaire, dont 55% avaient utilisé un THS.

Chez les patientes toujours sous THS, le risque de cancer de l'ovaire était augmenté (+ 43%) par rapport aux femmes jamais traitées par THS. Les anciennes utilisatrices de THS pendant au moins cinq ans avaient également un risque augmenté de 29% si elles avaient arrêté le THS depuis moins de cinq ans et de 10% si elles avaient arrêté depuis plus de cinq ans.

Seuls deux types de cancers sont concernés : tumeurs épithéliales séreuses et tumeurs endométrioïdes.

D'après ce travail, il y avait un cas supplémentaire de cancer de l'ovaire pour 1000 femmes sous THS et un décès supplémentaire pour 1700 femmes sous THS.

En France, la HAS a réévalué le THS en mai 2014. La HAS indiquait que les risques du THS (évalués à partir d'études dont certaines comme EPIC font partie de l'analyse du « Lancet ») étaient confirmés. « Les principaux risques identifiés des THS sont le cancer du sein (sur-risque corrélé à la durée du traitement) le cancer de l'endomètre (l'augmentation du risque est liée au traitement estrogénique, c'est pourquoi un progestatif y est toujours associé chez les femmes non hystérectomisées), le cancer de l'ovaire, le risque thromboembolique veineux et d'accident vasculaire cérébral (surtout durant la première année de traitement) ».

Compte tenu de ces risques, la HAS insistait sur la nécessité d'une prescription aux doses les plus ajustées et la plus courte possible, réévaluée au moins chaque année. Le SMR important de ces traitements était maintenu. Pas d'autre médicament indiqué dans le traitement des signes de déficit en œstrogènes sous la forme de trouble du climatère. Dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique, le THS est indiqué chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

Collaborative Group on Epidemiological Studies on Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk : individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies.

Lancet on-line 13 fev 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/50140-6736\(14\)61687-1](http://dx.doi.org/10.1016/50140-6736(14)61687-1)

8- LA BAISSSE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE CHEZ LES HYPERTENDUS : OUI MAIS PAS TROP

Une étude franco-italienne appelée PARTAGE fait bien ressortir qu'il y a risque à faire trop baisser la pression artérielle des hypertendus âgés. Cette étude a été menée chez 1127 patients de plus de 80 ans (en moyenne 87,6 ; 78 % de femmes) vivant en institution dans les deux pays de l'étude et ayant fait l'objet d'un suivi médical pendant 2 ans. Près de 80 % de ces patients recevaient au moins un médicament antihypertenseur. 63 % des hommes et 53 % des femmes traités avaient une PAS < 140 mmHg.

La survie à 2 ans des patients ayant en auto-mesure des pressions artérielles systoliques (PAS) inférieures à 130 mmHg et recevant une association de deux médicaments antihypertenseurs ou plus a été comparée à celle des autres patients. La mortalité est trouvée significativement accrue chez ces patients d'un facteur 1,78 (IC 95 % 1,35 - 2,37) après ajustement sur de nombreux paramètres (âge, sexe, IMC, MMSE, activités quotidiennes, cancer, insuffisance cardiaque, maladie coronaire, AOMI, AVC). Cet excès de mortalité concerne aussi bien la mortalité cardiovasculaire que par autres causes. Par ailleurs, il est retrouvé que les patients ayant une PAS basse en dehors de tout traitement antihypertenseur ne présentait pas cet excès de mortalité. Il s'agit là d'une étude purement observationnelle donc toujours suspecte de biais. Elle interpelle néanmoins sur les raisons possibles de cette surmortalité chez les patients âgés avec PAS < 130 mmHg, sous au moins deux traitements : rôle néfaste d'une hypotension orthostatique ? surtraitement de patients fragiles réduisant la perfusion tissulaire ?, extension possible à des patients âgés hors institution ?

Il convient, quoiqu'il en soit, d'être prudent sur les chiffres tensionnels cible à obtenir sous traitement ainsi que sur les niveaux de pression justifiant l'instauration d'un traitement ou sa majoration.

Plusieurs études ont récemment fait état d'un risque marqué de chutes « graves » associées à la prise de médicaments antihypertenseurs. Exemple l'étude de Tinetti et al (2) correspondant à l'analyse de données portant sur 4961 patients hypertendus âgés de plus de 70 ans (en moyenne 80,2 ans) bénéficiaires de système Medicare aux USA inclus entre 2004 et 2007 et suivis jusqu'en 2010. Pendant le suivi, 9 % des patients ont été hospitalisés pour traumatismes secondaires à des chutes (avec en particulier fractures fémorales, traumatismes crâniens et luxations). Après ajustement sur des facteurs possiblement confondants, le risque relatif de chute est majoré proportionnellement à l'importance du traitement antihypertenseur. Le risque de lésions traumatiques sévères après chute est multiplié par 2 en cas de prise d'un traitement antihypertenseur à doses classées modérées à sévères. Il ne ressortait pas dans cette étude de différence entre les différentes classes d'antihypertenseurs. Ce risque doit être mis en balance avec le bénéfice en termes de prévention des complications cardiovasculaires. Chaque choix d'une stratégie thérapeutique doit être fait au cas par cas en termes de rapport bénéfice-risque. Une deuxième étude canadienne sur plus de 300 000 patients de plus de 66 ans en institution, rapporte une augmentation de 43 % de risque de fractures de hanche dans les 6 premières semaines qui suivent l'instauration de traitement antihypertenseur (3).

En dehors de l'étude HYVET chez des patients âgés de plus de 80 ans avec un objectif tensionnel de 150/80, on n'a pas de donnée objective sur le bénéfice en termes de morbi-mortalité chez l'hypertendu âgé. A noter que l'étude HYVET avait exclus les patients ayant une PAS orthostatique < 140 mmHg, un antécédent d'AVC les 6 mois précédents et les patients atteints de démence. Avec ces précautions un bénéfice avait pu être mis en évidence sur les AVC (- 30 %), les événements liés à une insuffisance cardiaque (- 64 %) et sur la mortalité totale (- 21 %). Ces résultats positifs sont bien entendu une incitation à traiter les patients âgés mais en veillant à éviter toute baisse trop importante de la PAS (la cible dans cette étude était de 150 mmHg) et surtout toute hypotension orthostatique. Les objectifs tensionnels ne sont pas les mêmes chez les patients âgés que chez les hypertendus plus jeunes 150/90 pour les patients âgés de plus de 60 ans selon les recommandations américaines (JNC 8 de 2013) contre plus de 80 ans pour les recommandations européennes.

1- Benetos A, Labat C, Rossignol P. Treatment with multiple blood pressure medications, achieved blood pressure and mortality in older nursing home residents. JAMA Int Med 2015 online 16 fev.

2- Tinetti ME et al. Antihypertensive medications and serious fall injuries in a nationally representative sample of older adults. JAMA Int Med 2014.

3- Butt DA et al. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. Arch Intern Med 2012.

9- INHIBITEURS DE POMPE A PROTONS : ENCORE UNE DEMONSTRATION DES LIMITES DE LEUR UTILISATION

Les inhibiteurs de pompe à protons : omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, ..., alias IPP sont souvent discutés dans VigipharmAmiens, notamment pour leurs risques lorsqu'ils sont utilisés au long cours. Cet intérêt est sans doute à la mesure de la sur-prescription de cette classe thérapeutique. Aujourd'hui il s'agit d'une revue systématique de la littérature évaluant l'intérêt des IPP dans la prise en charge des varices gastro-œsophagiennes. A partir de la vingtaine d'études retenues (assez hétérogènes aussi bien en termes d'effectifs que de conception ou de critères de jugement principal), les auteurs canadiens en arrivent à la conclusion que les IPP n'exercent pas d'effet prophylactique sur les saignements digestifs consécutifs à une hypertension portale. Ils montrent également que leur usage par voie IV à fortes doses ou leur administration au long cours n'a pas de bénéfice clinique. Tout au plus, dans les suites de ligatures des varices œsophagiennes par voie endoscopique, administrés pendant 10 jours sont-ils capables de réduire la taille des éventuels ulcères. Mais cela a-t-il une pertinence clinique? Ils rappellent également le risque de péritonites bactériennes dues aux IPP chez les patients cirrhotiques. Cela montre à nouveau la véritable carence en étude prospective pour une classe thérapeutique aussi largement employée.

Quand il n'y a pas de bénéfice des IPP, ne subsiste que le risque qui lui reste constant ... (voir les reflets de la littérature).

Référence. Lo et al. Use of proton pump inhibitors in the management of gastroesophageal varices : a systematic review. Annals of Pharmacotherapy, 2015; **49**:207-219.

10 – REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ACICLOVIR (Zovirax*,...)

Hyponatrémie - Endocrinologie

Au 7ème jour d'un traitement i.v. (800 mg x 3/j) pour suspicion d'encéphalite hépatique d'un homme de 61 ans, potomanie, oedèmes des membres inférieurs amenant à découvrir une hyponatrémie à 123 mmol/l non corrigée par restriction hydrique. Correction de l'hyponatrémie dans les suites de l'arrêt du traitement (rendu possible par la pose d'un diagnostic autre que celui qui avait justifié le traitement).

Cortezoso L et al. Acyclovir and Hyponatremia: A Case Report. American Journal of Therapeutics. 2014;21(5):e151-e153. DOI :10.1097/MJT.0b013e3182691aca

ACITRETINE (Soriatane*)

Neuropathie sensitivomotrice - Neurologie

Patient de 40 ans traité pour un psoriasis en plaques évoluant depuis 12 ans. Après 1 mois de traitement par acitrétine, engourdissement des membres inférieurs avec faiblesse musculaire. Atteinte confirmée en EMG. Evolution favorable perceptible un mois après l'arrêt du traitement. Pas d'autre explication à l'atteinte neurologique.

Chroni E et al. Sensorimotor Polyneuropathy After a 1-Month Treatment With Oral Acitretin: Clinical Neuropharmacology. 2014;37(5):151-153. DOI :10.1097/WNF.000000000000043

ALISKIREN (Rasilez*)

Hépatite cytolytique - Hépatogastro-entérologie

Mise en évidence fortuite chez une femme de 61 ans sur un bilan réalisé 1 mois après introduction de cet inhibiteur de la rénine d'une élévation marquée des transaminases ainsi que des gamma GT et à un degré moindre des phosphatases alcalines avec en rapport ALAT/phosphatases alcalines permettant de parler de cytolyse. Evolution favorable à l'arrêt. Pas de cas publié mais la consultation des bases de données de pharmacovigilance européennes et nord-américaines a permis d'identifier 117 cas où l'aliskiren est le (ou un des) médicament(s) suspect(s) dont 6 avec description d'une insuffisance hépatocellulaire et 12 évolutions fatales.

Crepin S et al. Probable drug-induced liver injury associated with aliskiren: Case report and review of adverse event reports from pharmacovigilance databases. American Journal of Health-System Pharmacy. 2014 Apr 15;71(8):643-647. DOI :10.2146/ajhp130149

ALLOPURINOL (Zyloric*)**Syndrome de Stevens Johnson et érythème polymorphe exsudatif - Dermatologie**

Série de 7 cas dont 3 cas de syndrome de Stevens Johnson. Effets survenus dans les 3 mois suivant la mise en route du traitement. Deux cas avec test de transformation lymphoblastique positif et un avec patch-test positif. Evolution favorable dans tous les cas à l'arrêt. Quatre des patients possédaient l'allèle HLAB*59:01, facteur de risque déjà évoqué pour cette classe d'effet indésirable sous allopurinol.

*Niihara H et al. HLA-B*58:01 strongly associates with allopurinol-induced adverse drug reactions in a Japanese sample population. Journal of Dermatological Science. 2013 Aug;71(2):150-152. DOI :10.1016/j.jdermsci.2013.04.013*

ATAZANAVIR (Reyataz*)**Interaction - Infectiologie**

Avec l'amiodarone administrée pour troubles du rythme ventriculaire post-infarctus. Mise en évidence dans le cadre d'un suivi des concentrations de cet anti-arythmique chez un patient porteur d'une infection VIH.

Naccarato M et al. Amiodarone and concurrent antiretroviral therapy: a case report and review of the literature. Antiviral Therapy. 2013;19(4):329-339. DOI :10.3851/IMP2715

CEFEPIME (Axepim*)**Troubles neurologiques centraux - Neurologie**

Chez une femme de 67 ans, hémodialysée, traitée par 1 g après chaque séance de dialyse pour une pneumopathie. Deux jours après début du traitement : dysarthrie, ataxie, hémiparésie et paralysie faciale unilatérale ceci sur probable AVC antérieur selon les données du scanner. Evolution favorable après remplacement du céfépime par la pipéracilline/tazobactam. Puis, 4 jours plus tard, réapparition de la même symptomatologie. Illustration du risque neurotoxique des bêta-lactamines chez les insuffisants rénaux sévères. Ici, la dose de céfépime recommandée chez le patient dialysé est de 1 gr après chaque séance puis ensuite 500 mg après les séances.

Neves PDM et al. Piperacillin/tazobactam-induced neurotoxicity in a hemodialysis patient: A case report:

Piperacillin/tazobactam-induced neurotoxicity. Hemodialysis International. 2015 Jan;19(1):143-145. DOI :10.1111/hdi.12194

CETUXIMAB (Erbix*)**Pneumopathie - Pneumologie**

Série de 24 cas correspondant à une incidence de 1,2 % dans le cadre d'un registre prospectif dont 1 cas est particulièrement analysé : 57 jours après instauration du traitement (cancer du colon métastatique) dyspnée, mise en évidence à la radio puis au scanner d'opacités interstitielles prédominant au niveau des apex avec images en verre dépoli à partir du hile et surtout au niveau des lobes moyens. Pas d'amélioration sous antibiothérapie + antifongiques et oxygénothérapie. Extension progressive des lésions jusqu'au décès.

Satoh T et al. Incidence and Clinical Features of Drug-induced Lung Injury in Patients with Advanced Colorectal Cancer Receiving Cetuximab: Results of a Prospective Multicenter Registry. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2014 Nov 1;44(11):1032-1039.

DOI :10.1093/jjco/hyu128

CLOPIDOGREL (Plavix*)**Aplasie médullaire - Hématologie**

Chez une femme de 63 ans à partir du 13ème jour d'un traitement dans les suites d'une angioplastie avec pose de stent. Premiers signes : toux sèche, diarrhée, asthénie, anorexie puis mise en évidence de leuconéutropénie, thrombopénie, anémie. Dans les jours suivants, hyperthermie, hémocultures positives, pneumopathie. Evolution favorable après remplacement par ticagrélor.

Mauricio A et al. Bone marrow toxicity induced by clopidogrel. International Journal of Cardiology. 2014 Jul;174(3):e112-e113.

CLOZAPINE (Léponex*)**Cardiomyopathie - Cardiovasculaire**

Revue de la littérature analysant 26 cas. Âge moyen de 33,5 ans avec des symptômes survenus en moyenne après 14,4 mois de traitement le plus souvent révélant une insuffisance cardiaque (dyspnée, palpitations surtout). Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) diminuée. Le plus souvent en échocardiographie, cardiomyopathie dilatée. A prendre en compte pour l'utilisation de ce neuroleptique particulièrement efficace pour la prise en charge des patients schizophréniques (à côté du risque d'agranulocytose qui justifie un suivi systématique de la NFS). Un arrêt du traitement pour une FEVG > 40 % permet une évolution favorable à l'arrêt. Echocardiographie à réaliser dès survenue de symptômes évocateurs.

Alawami M et al. A systematic review of clozapine induced cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2014;176:315-320.

CLOZAPINE (Léponex*)**Diabète de type 2 - Endocrinologie**

Chez un patient de 44 ans traité depuis 14 ans par cet antipsychotique dans le cadre d'une schizophrénie. Découverte après 4 ans de traitement d'une hyperglycémie avec polyurie, polydipsie, prise de poids, puis obésité. Contrôle difficile du diabète nécessitant l'arrêt de la clozapine. Evolution favorable après passage à l'aripiprazole.

Arnoldy R et al. The effects of antipsychotic switching on diabetes in chronic schizophrenia. Diabetic Medicine. 2014 Mar;31(3):e16-e19. DOI :10.1111/dme.12359

DAPTOMYCINE (Cubicin*)**Pneumopathie à éosinophiles** - Pneumologie

Deux cas chez des patients âgés de 61 et 64 ans dans le cadre de la prise en charge d'une infection staphylococcique sur prothèse articulaire. Deux et quatre semaines respectivement après instauration de ce traitement réapparition d'une fièvre inexpliquée. Mise en évidence à la radiographie et au scanner de thorax d'opacités en verre dépoli dans les deux champs pulmonaires. Dans l'un des cas, réalisation d'un lavage broncho-alvéolaire avec mise en évidence de 47 % d'éosinophiles. Dans un cas, épanchement pleural bilatéral avec 16 % d'éosinophiles dans le liquide pleural. Hyperéosinophilie périphérique. Evolution favorable à l'arrêt.

Yusuf E et al. *Daptomycin - associated eosinophilic pneumonia in two patients with prosthetic joint infection. Surgical Infection.* 2014;15(6):834-837. DOI :10.1007/s40278-015-6179-x

DICLOFENAC (Voltarène*)**Erythème pigmenté fixe** - Dermatologie

Développé chez un homme de 37 ans, 2 jours après rapport sexuel avec son épouse elle-même traitée par diclofénac en automédication de façon occasionnelle pour des douleurs cervicales. Notion de lésions pigmentées au niveau du pénis ayant fait suite à un autre épisode de même type et rétrospectivement il était retrouvé que, déjà à l'époque, son épouse avait pris du diclofénac. Un patch-test réalisé à distance de cet épisode confirmait le diagnostic.

Maatouk I et al. *"Sexually Transmitted" Fixed Drug Reaction: Sexually Transmitted Diseases.* 2014 Oct;41(10):626-627. DOI :10.1097/OLQ.0000000000000173

DOBUTAMINE (Dobutex*)**Myocardite à éosinophiles** - Cardiovasculaire

Chez un patient de 66 ans ayant des antécédents de cardiomyopathie dilatée. Mise sous dobutamine au 6ème jour de perfusion, hyperthermie, hyperleucocytose sans hyperéosinophilie. Antibiothérapie i.v du fait d'une hémoculture positive. Persistance de la fièvre tant que la perfusion a été poursuivie. Peu après réalisation de la transplantation cardiaque qui était programmée, mise alors en évidence d'une myocardite à éosinophiles. Suivi post-transplantation sans problème et surtout sans réapparition d'une myocardite à éosinophiles.

Lee C. et al. *Dobutamine-Induced Fever and Isolated Eosinophilic Myocarditis in a 66-Year-Old Male Awaiting Heart Transplantation: A Case Report. Transplantation Proceedings.* 2014 Sep;46(7):2464-2466.

DOI :10.1016/j.transproceed.2014.06.064

FINASTERIDE (Chibro-proscar*, Propécia*)**Convulsions** - Neurologie

La base de pharmacovigilance de l'OMS (Vigibase) a enregistré à partir des bases nationales de pharmacovigilance des différents états 34 cas de convulsions pour lesquelles ce médicament est imputé dont dans 30 cas comme seul médicament suspect. Chez seulement certains patients, notion d'antécédents d'épilepsie. La finastéride peut traverser la barrière hémato-encéphalique et inhiber la synthèse des neurostéroïdes lesquels diminuent le seuil épiléptogène chez les patients à risque.

Finasteride and Convulsions. WHO Pharmaceuticals Newsletter. 2014;23(4).

HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquénil*)**Insuffisance cardiaque** - Cardiovasculaire

Cardiomyopathie d'évolution fatale. Patiente de 59 ans traitée depuis 14 ans pour une polyarthrite rhumatoïde. Notion initiale de crises convulsives reliées à des accès paroxystiques de fibrillations auriculaires. Plusieurs hospitalisations pour insuffisance cardiaque aiguë. Puis, insuffisance cardiaque chronique sévère. Au bilan, cardiomégalie, épanchement pleural. Diagnostic de cardiomyopathie confirmé en échocardiographie, IRM et par biopsie myocardique. Malgré l'arrêt du traitement, évolution fatale.

Yogasundaram H et al. *Hydroxychloroquine-Induced Cardiomyopathy: Case Report, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Canadian Journal of Cardiology.* 2014;30(12):1706-1715.

ISONIAZIDE (Rimifon*)**Vascularite nécrosante** - Cardiovasculaire

Chez une femme de 59 ans traitée depuis 3 - 4 mois pour une tuberculose latente, installation d'une fièvre avec amaigrissement, faiblesse musculaire. A l'examen, déficit moteur et sensitif des extrémités avec aréflexie. Par ailleurs, anémie, hyperleucocytose avec hyperéosinophilie augmentation des transaminases et des phosphatases alcalines. Puis, hémopéritoine à partir d'un saignement périphérique. Angiographie mettant en évidence de nombreux micro anévrysmes dans les territoires pancréatiques, hépatiques, mésentérique supérieurs et rénaux. Mise en évidence d'ANCA dirigés contre la myéloperoxydase. Evolution fatale. Autopsie : nombreuses lésions en particulier du système porte et au niveau du rein avec histologiquement une vascularite.

Tan CD et al. *Systemic necrotizing vasculitis induced by isoniazid. Cardiovascular Pathology.* 2014 May;23(3):181-182.

DOI :10.1016/j.carpath.2014.01.002

NIMESULIDE**Erythème pigmenté fixe** - Dermatologie

Avec atteinte oculaire dans les suites immédiates (environ 12 h) de la prise de 100 mg de nimesulide, irritation au niveau d'un oeil avec impression de corps étranger. A l'examen, oedème de la conjonctive et plaque érythémateuse de la paupière inférieure puis dans les 6 h suivantes éruption faite de macules érythémateuses d'aspect circulaire s'étendant progressivement au niveau du tronc et des 4 membres. Evolution favorable sous corticoïdes (et arrêt du nimesulide) avec zones pigmentées au niveau du tronc et de la paupière. Patch-test positif.

Rubegni P et al. *Ocular involvement in generalized fixed drug eruption from nimesulide: Letters to the Editor. Clinical & Experimental Ophthalmology.* 2013 Dec;41(9):896-898. DOI :10.1111/ceo.12103

OMEPRAZOLE (Mopral*)**Néphropathie interstitielle** - Néphrologie

Chez une femme de 53 ans traitée depuis 4 mois, fébricule, nausées, oedèmes des membres inférieurs et mise en évidence d'une altération de la fonction rénale avec oligurie, d'une hyperéosinophilie et d'une protéinurie. Recours nécessaire à l'hémodialyse. A la biopsie rénale, infiltrats inflammatoires interstitiels diffus faits de lymphocytes, de monocytes et des éosinophiles avec un aspect granulomateux. Evolution favorable après arrêt de l'oméprazole et disparition à une biopsie, 2 mois plus tard, de l'aspect granulomateux. Possibilité de l'arrêt de la dialyse.

Nadri Q et al. Granulomatous tubulointerstitial nephritis secondary to omeprazole. BMJ case reports. 2014 Oct 16;2014(oct16 1):bcr2014203842-bcr2014203842. DOI :10.1136/bcr-2014-203842

ORLISTAT (Alii*)**Insuffisance hépato-cellulaire aiguë** - Hépato-gastro-entérologie

Chez une femme de 54 ans, ictère progressif sur 3 semaines (2 mois après mise en route de ce traitement 60 mg 3/j). Bilan faisant état d'une insuffisance hépatique avec troubles de coagulation. Nécrose hépatocellulaire à la biopsie. Transplantation. 2ème cas publié aux USA dans le cadre d'une utilisation en auto-médication.

Sall D et al. Orlistat-induced fulminant hepatic failure. Clinical Obesity. 2014 Dec 1;4(6):342-347. DOI :10.1111/cob.12075

PANTOPRAZOLE (Eupantol*)**Fièvre médicamenteuse** -

Patiente de 74 ans, hospitalisée pour fièvre survenue 12 heures après prise (unique) d'un comprimé de 40 mg de pantoprazole. Elle avait déjà présenté antérieurement des réactions fébriles après des prises ponctuelles de cet IPP. Mise en évidence d'une CRP augmentée et d'une hyperleucocytose qui se corrigeront de même que la fièvre les jours suivants. Test de reprise orale positif. Par contre prise ultérieure d'ésoméprazole sans problème.

Schiller D et al. Drug fever due to a single dose of pantoprazole. Pharmacology. 2014;94(1-2):78-79.

RIFAMPICINE (Rifadine*...)**Eruptions lichénoïdes** - Dermatologie

Dans le cadre d'un traitement antituberculeux. Après 1 mois de traitement, éruptions érythémateuses prurigineuses d'extension rapide. Après hyperéosinophilie. A la biopsie, acanthose, hyperkératose de l'épiderme et infiltrats lymphocytaires avec mélanophages et éosinophiles dans le derme superficiel. Evolution à l'arrêt de l'ensemble du traitement antituberculeux. Reprise à doses progressivement augmentées de la rifampicine à l'origine de la réapparition de nouvelles lésions cutanées. Arrêt définitif de la rifampicine et reprise des autres antituberculeux permettant une évolution favorable.

Shahul HA et al. Rifampicin-induced lichenoid eruptions. Case Reports. 2014 Oct 16;2014(oct16 1):bcr2013202346-bcr2013202346. DOI :10.1136/bcr-2013-202346

RIVAROXABAN (Xarelto*)**Thrombopénie** - Hématologie

Observation chez un homme de 75 ans dans le cadre d'un traitement pour ACFA. Baisse nette du taux de plaquettes dès le 3ème jour de traitement. Après bilan d'hémostase, il est conclu à une thrombopénie médicamenteuse. Les plaquettes remontent après arrêt du traitement par rivaroxaban et lansoprazole et rebaissent à nouveau lorsque le rivaroxaban est réintroduit.

Mima Y et al. Acute Thrombocytopenia after Initiating Anticoagulation with Rivaroxaban. Internal Medicine. 2014;53(21):2523-2527. DOI :10.2169/internalmedicine.53.2890

SUNITINIB (Sutent*)**Perforation rectale** - Hépato-gastro-entérologie

Après 2 ans de traitement par sunitinib pour un cancer du rein métastatique (métastases pulmonaires). Découverte par un syndrome rectal dans un contexte de diarrhée fébrile. Diagnostic posé devant la mise en évidence d'air dans l'espace rétropéritonéal. Conséquence particulière de l'effet anti-angiogénique de cet anti-tyrosine kinase, plus fréquente avec d'autre anti-angiogénique en anti-VEGF (comme bevacizumab, Avastin*).

Bladé J-S et al. Rectal perforation after two years of treatment with sunitinib for metastatic kidney cancer. Presse Med. 2014 Nov;43(11):1293-1295. DOI :10.1016/j.lpm.2014.03.021

VILDAGLIPTINE (Eucreas*)**Pemphigoïde bulleux** - Dermatologie

Série de trois cas (77 - 86 ans) avec des délais de survenue de respectivement 2, 37 et 26 mois. Eruption érythémateuse avec bulles et érosions s'étendant progressivement. Diagnostic confirmé histologiquement avec utilisation de techniques d'immunofluorescence. Evolution favorable sous clobétasol après arrêt de la vildagliptine.

Bene J et al. Bullous pemphigoid induced by vildagliptin : a report of three cases. Fundamental and clinical pharmacology. 2015;29(1):112-114.

VORICONAZOLE (Vfend*)**Hyponatrémie** - Métabolisme

Par syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique chez des enfants de 11 et 8 ans atteints de leucémies aiguës lymphoblastiques.

Narita et al. Correlation of CYP2C19 Phenotype With Voriconazole Plasma Concentration in Children: Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 2013 Jul;35(5):e219-e223. DOI :10.1097/MPH.0b013e3182880eaa

ZOLPIDEM (Stilnox*)

Dépendance, syndrome de sevrage - Neurologie

Chez un homme de 35 ans, médecin, résident avec des horaires de travail variables qui a consommé du zolpidem à des doses progressivement croissantes (jusqu'à 200 mg/j, 1 cp = 10 mg). Trois jours après une dernière prise (interruption justifiée par une garde de 30 h), crise comitiale généralisée. Mise sous chlordiazépoxide pour organisation d'un sevrage progressif.

Keuroghlian AS et al. Circadian Dysregulation, Zolpidem Dependence, and Withdrawal Seizure in a Resident Physician Performing Shift Work: Shift Work, Circadian Dysregulation, and Zolpidem Dependence. The American Journal on Addictions. 2012 Nov;21(6):576-577. DOI:10.1111/j.1521-0391.2012.00273.x

11- RÉPONSES AUX REMARQUES DE NOS LECTEURS

A) l'un d'entre vous, nous signale avec raison que si les anti-arthrosiques d'action lente sont déremboursés après ceux à base de diacéréine et de chondroïtine sulfate comme ceux à base de glucosamine à compter du 1^{er} mars 2015, la visco-supplémentation avec des spécialités à base d'acide hyaluronique reste effectivement remboursable malgré un service médical rendu faible.

B) Un autre lecteur a isolé une phrase de la mise au point sur le risque de démence sous médicaments avec des effets anticholinergiques justifiant (s'il en était besoin) de réduire au maximum la prise de ces médicaments classés inappropriés chez les patients âgés.

Dans cette phrase, pour illustrer le rôle majeur des systèmes cholinergiques centraux, nous avons évoqué l'utilisation d'inhibiteurs de la dégradation de l'acétylcholine comme un élément de preuve du rôle de ces systèmes cholinergiques dans les processus cognitifs. Était citée à ce sujet l'étude DOMINO où l'un des anti-Alzheimer évalué est le donépézil :

- il est dit que cette étude n'est pas indépendante : en fait les laboratoires Pfizer-Esai et Lundbeck ont certes fourni les produits évalués et leur placebo mais ils n'avaient pas comme cela est indiqué dans l'article été impliqués dans la mise au point du protocole, le suivi de l'étude et l'interprétation des résultats. Les auteurs de cette étude ont fait figurer avec l'article leurs conflits d'intérêt conformément aux règles de publication dans la revue concernée, le New England Journal of Medicine.
- Il est dit que l'amélioration du MMSE de 1,9 certes significative doit être considérée comme modeste voire nulle (avec une borne inférieure à 1,3 c'est-à-dire au-dessous du seuil fixé pour le résultat comme cliniquement significatif de 1,4). On peut effectivement regretter de ne pas avoir une plus grande efficacité sur le MMSE avec des médicaments qui ne sont que symptomatiques mais qui peuvent être utiles dans la prise en charge des patients atteints d'Alzheimer à un stade pas trop avancé de la maladie.

Une réponse a été apportée directement à notre lecteur en ce qui concerne les liens d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique de notre équipe de rédaction. L'auteur de cette mise au point n'a aucun conflit d'intérêt.

C) Nous avons évoqué l'intérêt de la recherche de l'allèle HLA B1502 pour détecter les patients à risque de toxidermies sévères sous carbamazépine (et ne pas leur prescrire ce médicament). Comme nous le fait remarquer l'un de nos lecteurs, la démonstration de l'intérêt de cette recherche ne s'adresse qu'à la population d'Asie du Sud-Est et n'est pas extrapolable à la population caucasienne.



VigipharmAmiens



SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	2
A- Restriction d'utilisation de la codéine à visée antitussive (Néocodion®) chez l'enfant	2
B- Changement de couleur (blanc → rose) des comprimés de Préviscan®	2
C- Réévaluation du rapport bénéfice/risque de la flunarizine (Sibélium®) dans le traitement de la migraine	2
D- Nouvelles recommandations pour minimiser le risque d'ostéonécrose de mâchoire et d'hypocalcémie avec les bisphosphonates IV et le dénosumab (Prolia®, Xgeva®) : une carte-patient pour renforcer le suivi bucco-dentaire	3
E- Avis favorable pour une utilisation intravitréenne de bévacicumab (Avastin®) par le biais d'une RTU (recommandation temporaire d'utilisation)	3
2- RAPPORT BENEFICE-RISQUE D'UNE PREMEDICATION SYSTEMATIQUE AVANT UNE ANESTHESIE GENERALE : A DISCUTER	3
3- ACITRETINE (Soriatane®) : TROP DE GROSSESSES EXPOSEES	4
4- LES ANTI-TNFα PEUVENT ÊTRE A L'ORIGINE DE NEVRITES OPTIQUES	5
5- ANTI-VEGF ET RISQUE D'AVC	5
6- IBUPROFENE : A FORTES DOSES, UN CERTAIN DEGRE D'AUGMENTATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE	6
7- VACCINS CONTRE LE ROTAVIRUS ET RISQUE D'INVAGINATION INTESTINALE AIGUË (IIA)	6
8- PANCREATITE AIGUË : UN NOUVEL EFFET INDESIRABLE DE L'AMIODARONE ?	7
9- LE PARACETAMOL, DES PUBLICATIONS RECENTES SUR LE RAPPORT BENEFICE-RISQUE	8
10- 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 : G. Bricca, K. Masmoudi, E. Drignei, 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 ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A- Restrictions d'utilisation de la codéine à visée antitussive (Néocodion®) chez l'enfant

Elles font suite aux recommandations du PRAC (Comité européen d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance) visant à **contre-indiquer les antitussifs à base de codéine** :

- **Chez les enfants de moins de 12 ans** (au lieu de 30 mois actuellement)
- **Au cours de l'allaitement**
- **Chez les patients connus comme étant métaboliseurs ultrarapides de cytochrome 2D6** (chez qui la transformation de la codéine en morphine est majorée et accélérée).

Entre 12 et 18 ans, l'utilisation de ce type d'antitussifs est seulement non recommandée (risques liés à la transformation de codéine en morphine).

Dans l'attente d'une décision finale qui a été prise au niveau européen fin avril de ce qui n'était encore qu'une recommandation, l'ANSM a préconisé que ces **recommandations de restrictions d'utilisation** de la codéine à visée antitussive soient **prises en compte immédiatement**.

Pour rappel, des mesures similaires avaient été prises en 2013 concernant la codéine à visée antalgique chez l'enfant (Codéfan®) : restriction aux adolescents de plus de 12 ans après échec du paracétamol et/ou des AINS, de la dose efficace la plus faible possible avec la durée la plus courte possible, contre-indication (C.I) après amygdalectomie ou adénoïdectomie, CI au cours de l'allaitement et quelque soit l'âge chez les patients connus pour être des métaboliseurs rapides.

Point d'information ANSM du 20/03/2015.

B- Changement de couleur (blanc ➔ rose) des comprimés de Préviscan®

Il est justifié par le souci d'éviter des erreurs médicamenteuses (entre cette antivitamine K avec d'autres médicaments) de même aspect (cp quadrisécables) comme le Lisinopril EG. La décision actuelle fait suite à une précédente modification du conditionnement (déjà pour une raison similaire) en 2013 avec la présentation de l'anticoagulant dans des plaquettes prédécoupées avec dans chaque alvéole du blister le nom de spécialité, la dci et le dosage.

Les nouveaux comprimés seront roses par adjonction d'un colorant (oxyde de fer rouge), le reste de la formulation étant inchangé. Les comprimés roses sont disponibles depuis mi-avril. Il a été demandé aux pharmaciens de retirer de leurs rayonnages les comprimés blancs avant le 1^{er} mai 2015.

ANSM. Laboratoires Merck Serono. Lettre aux professionnels de Santé 23 mars 2015.

C- Réévaluation du rapport bénéfice/risque de la flunarizine (Sibélium®) dans le traitement de la migraine

L'ANSM vient de faire état d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque de la flunarizine. Ce rapport reste positif chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans lorsque les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés avec cependant certaines conditions, à savoir :

- que les **contre-indications** du traitement soient respectées, notamment en cas **d'antécédents de dépression** et chez les patients présentant des **symptômes extrapyramidaux**
- **que le traitement soit arrêté si une dépression, des symptômes extrapyramidaux ou un autre effet indésirable grave apparaissent**. Chez l'enfant de moins de 12 ans, l'efficacité et la sécurité d'emploi de la flunarizine n'ayant pas été établies, son utilisation n'est pas recommandée. Entre 12 et 18 ans, l'utilisation doit être exceptionnelle, limitée à des cas de migraine rebelle et invalidante. Déjà contre-indiqué dans la maladie de Parkinson et en cas d'antécédents de symptômes extrapyramidaux ou de syndrome dépressif, Sibélium® l'est désormais dans les cas suivants :
 - o hypersensibilité à la flunarizine ou à l'un des excipients
 - o symptômes préexistants de la maladie de Parkinson
 - o maladie dépressive ou antécédents de syndrome dépressif récurrent

Les mises en garde et précautions d'emploi de Sibélium® mentionnent désormais que :

- **la dose recommandée de flunarizine ne doit pas être dépassée**. Les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers, en particulier pendant le traitement d'entretien, de sorte que les **symptômes extrapyramidaux ou dépressifs** soient détectés de façon précoce et dans ce cas que le traitement soit interrompu
- dans de rares cas, une fatigue d'intensité progressivement croissante a été rapportée au cours du traitement par la flunarizine : dans ce cas, le traitement doit être interrompu.

Sibelium® 10 mg, comprimé sécable (flunarizine) – Réévaluation du rapport bénéfice-risque (ANSM, 24 mars 2015). Lettre du laboratoire Janssen aux pharmaciens hospitaliers et officinaux, aux médecins généralistes et neurologues (sur le site de l'ANSM, 24 mars 2015).

D- Nouvelles recommandations pour minimiser le risque d'ostéonécrose de mâchoire et d'hypocalcémie avec les bisphosphonates IV et le dénosumab (Prolia®, Xgeva®) : une carte-patient pour renforcer le suivi bucco-dentaire

Les bisphosphonates iv comme l'acide zolédronique (Zometa®, Aclasta®), pamidronique (Ostéпам®) et ibandronique (Bonviva®, Bondronat®) et le dénosumab indiqués dans le traitement de l'ostéoporose et dans la prévention, peuvent être à l'origine d'ostéonécrose de mâchoire. Le PRAC vient de recommander pour minimiser ce risque de mettre en place une **carte-patient rappelant les moyens de prévention de ce risque**.

La fiche vise à rappeler les bénéfices du traitement de l'ostéoporose, le risque d'ostéonécrose de la mâchoire, la nécessité d'alerter sur tout problème dentaire avant l'initiation du traitement, d'avoir une bonne hygiène dentaire pendant le traitement, d'informer le dentiste de ce traitement et de contacter un médecin en cas de problème dentaire ou buccal.

L'ANSM qui transmet cette information indique que ces cartes seront implémentées progressivement et les professionnels de santé doivent prendre en compte dès maintenant ce risque et les moyens de le réduire. Ces recommandations complètent celles émises en septembre 2014 pour le dénosumab visant à identifier et évaluer les facteurs de risques d'ostéonécrose de la mâchoire. Les facteurs de risque connus sont :

- un traitement antérieur par bisphosphonates
- un âge avancé
- une mauvaise hygiène buccale
- des interventions dentaires invasives (par exemple : extraction dentaire, implant dentaire, chirurgie buccale) et des comorbidités (par exemple : maladie dentaire préexistante, anémie, coagulopathie, infection)
- le tabagisme
- un diagnostic de cancer avec lésions osseuses et des traitements concomitants (par exemple : chimiothérapie, agents anti-angiogéniques, corticoïdes, radiothérapie de la tête et du cou).

D'après Point d'Information ANSM du 15/03/2015.

E- Avis favorable pour une utilisation intravitréenne de bécacizumab (Avastin®) par le biais d'une RTU (recommandation temporaire d'utilisation)

Le 19 mars 2015, la Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque des produits de santé de l'ANSM s'est prononcée en faveur de l'utilisation d'Avastin® dans le traitement de la DMLA exsudative ou « néovasculaire » ou « humide » sous forme d'une RTU soumise aux laboratoires Roche avec un projet de protocole de suivi de cette utilisation. Cette décision résulte d'une évaluation des données disponibles en termes d'efficacité (démonstration d'une non-infériorité) et de sécurité d'emploi de cet anti-VEGF par comparaison avec le raniluzumab (Lucentis®).

Pour mémoire, le bécacizumab ne dispose pas à ce jour d'AMM en ophtalmologie, bien qu'il présente un mode d'action anti-VEGF comparable à d'autres médicaments indiqués dans le traitement de la forme néovasculaire de la DMLA, tels que Lucentis® et Eylea® (aflibercept®). Jusque maintenant, l'Avastin® n'était indiqué (dans le cadre d'associations) que dans le traitement du cancer colorectal métastatique, du cancer du sein métastatique, du cancer bronchique non à petites cellules et du cancer du rein avancé et/ou métastatique.

Bien que la forme pharmaceutique d'Avastin® soit destinée à être administrée en perfusion intraveineuse, l'expérience clinique hors-AMM en injection intravitréenne a fait l'objet de plusieurs publications au cours des dernières années. Un avantage de l'Avastin® est son coût beaucoup plus faible que celui des anti-VEGF actuellement disponibles dans la DMLA.

Les risques sont essentiellement représentés par la survenue d'effets indésirables oculaires tels qu'observés avec les anti-VEGF intra vitréens en particulier des infections intra-oculaires (endophtalmie) ainsi que de façon plus discutée, des complications vasculaires comme les AVC (voir plus loin dans ce numéro). Cette RTU devrait être effective dès juin 2015.

Point d'information ANSM du 24/03/2015 (Avastin® 25 mg/ml (bécacizumab)). Avis favorable de la commission bénéfice-risque pour une recommandation temporaire d'utilisation (RTU).

2- RAPPORT BENEFICE-RISQUE D'UNE PREMEDICATION SYSTEMATIQUE AVANT UNE ANESTHESIE GENERALE : A DISCUTER

Il est classique d'administrer préalablement à une anesthésie générale une prémédication par benzodiazépine. Une étude réalisée dans 5 CHU français et qui vient d'être publiée dans le JAMA a testé la pertinence de cette prémédication (étude PremedX) sur 1062 patients de moins de 70 ans.

Les patients ont été répartis en 3 groupes de 354 : les patients du 1^{er} groupe recevant avant l'anesthésie, un cp de lorazépam 2,5 mg (Témesta®), ceux du 2^{ème} groupe, un cp placebo et ceux du 3^{ème} groupe, aucun médicament avant l'intervention. Le lorazépam a été choisi dans cette étude (et non l'hydroxyzine, Atarax®) plus utilisé en France) car en accord avec les pratiques les plus fréquemment utilisées au niveau international.

Le critère principal de l'étude reposait sur un questionnaire de satisfaction générale (26 items répartis en 6 sous-parties), destiné à évaluer les problèmes pouvant être rencontrés en péri-opératoire. En analysant les réponses des patients à ce questionnaire, les auteurs n'ont pas été en mesure de mettre en évidence un bénéfice significatif entre le groupe lorazépam et les deux autres groupes contrôle (placebo ou absence de prémédication) sur le vécu global (score de satisfaction non différent entre les 3 groupes de patients).

Pour la partie du questionnaire relative à l'attente avant l'opération, une satisfaction chez les patients sous lorazépam statistiquement moindre à celui des 2 autres groupes. Même en ne sélectionnant que les 24 % des patients les plus anxieux (en fonction du questionnaire spécifique APAIS), **aucune différence significative sur l'expérience globale n'a pu être démontrée.**

L'étude a cependant permis de démontrer un bénéfice du lorazépam dans la partie du questionnaire relative à la perception de la douleur post-chirurgicale immédiate, moins ressentie dans le groupe lorazépam que dans le groupe placebo. Ce bénéfice n'était en fait plus significatif le lendemain de l'opération.

Le lorazépam a effectivement permis de réduire le **niveau d'anxiété en salle d'opération**, mais seulement en comparaison avec le placebo (pas plus d'anxiété dans le groupe sans prémédication). Ce résultat diverge par rapport à l'absence du bénéfice global sur le ressenti ; **il est possible de considérer que l'anxiété ressentie lors de l'entrée en salle d'opération ne soit pas un facteur influençant la satisfaction globale du patient après une anesthésie générale.**

Certains effets négatifs ressortent de cette étude. Au-delà de ces résultats, l'essai a mis en évidence plusieurs effets indésirables avec dans le groupe lorazépam :

- un taux nettement plus élevé (24 % vs 18 %) **d'amnésies**,
- concernant le réveil, un **délai prolongé avant que l'extubation ne soit possible** : 17 minutes en moyenne, vs 13 dans le groupe placebo et 12 dans le groupe sans prémédication ($p < 0,001$)
- une **baisse de la qualité du sommeil se prolongeant jusqu'à 7 jours** après l'administration
- un **temps de récupération des fonctions cognitives** également significativement plus long

Il s'agit bien entendu d'effets indésirables attendus des benzodiazépines. Leur survenue, alors que globalement ce traitement n'a pas de bénéfice objectif dans le cadre d'une utilisation systématique en pré-anesthésie, pose la question de savoir si une prémédication à visée anxiolytique doit être systématique ou seulement réservée (éventuellement) aux patients les plus sujets au stress (à déterminer par un score adapté comme le score APAIS utilisé dans cette étude même si les résultats rapportés ici n'apparaissent pas probants).

Maurice-Szamburski et al. Effect of sedative premedication on patient experience after general anesthesia. A randomized clinical trial JAMA 2015 ; 313 : 916-25.

3- ACITRETINE (Soriatane®) : TROP DE GROSSESSES EXPOSÉES

L'isotrétinoïne est un rétinolide indiqué essentiellement dans le traitement du psoriasis (mais aussi dans des troubles sévères de la kératinisation dans des lichens plans sévères rebelles aux traitements habituels). Comme pour les autres rétinolides (dont l'isotrétinoïne anciennement RoAccutane, actuellement Procuta®, Curacné® indiqué dans l'acné), il s'agit d'un médicament tératogène. Une publication récente (1) fait état de l'évaluation en France d'une cohorte de 8 672 patientes de 15 à 49 ans (moyenne 39,5 ans) avec en traitement par isotrétinoïne instauré entre 2007 et 2013 (données du SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie) et du PMSI (données d'hospitalisation)).

Le test de grossesse à l'initiation (devant, d'après les recommandations, être réalisé dans les 3 jours précédant le début du traitement) n'a été pratiqué que dans 11,8 % des cas. Ce taux moyen est encore plus faible chez les patientes les plus défavorisées (bénéficiaires de la CMU-c : 8,2 %, vs 12,6 % pour les autres patientes).

Les dermatologues libéraux l'ont davantage prescrit dans les 3 jours précédant l'initiation (16,2 %) que les médecins généralistes (4,1 %). Ces tests de grossesse de début de traitement étaient quelquefois réalisés plus tôt que recommandé (19,3 % dans les 8 jours et 22,1 % dans les 13 jours avant le début du traitement). Au cours du traitement, l'étude montre que le test n'a été réalisé tous les 2 mois, comme préconisé, que dans 12,7 % des cas, et n'a jamais été réalisé pour près de 2 femmes sur 3 (60,9 %). Après la fin du traitement, aucun test de grossesse alors que cela est recommandé jusqu'à 2 ans (voir plus loin).

Au total, plus de 3 femmes sur 4 (76,5 %) n'ont eu aucun test de grossesse avant, pendant ou après le traitement par isotrétinoïne. 470 grossesses exposées au risque tératogène de ce médicament ont été retrouvées dans cette étude (soit 27 pour 1000 personnes-années) avec 4 enfants morts-nés et 173 interruptions de grossesse soit spontanées soit médicales.

Les recommandations apparaissent au total moins bien suivies qu'avec l'isotrétinoïne. Dans une étude comparable réalisée aux Pays-Bas, il est rapporté que 65 % des dermatologues font faire un test de grossesse avant de prescrire l'isotrétinoïne.

Des mesures pour renforcer la vigilance vis-à-vis de ce risque ont été mises en place l'année dernière dont les principaux aspects sont les suivants :

- la prescription est limitée à 1 mois de traitement. La délivrance doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription
- le plan de prévention des grossesses comprend la réalisation d'un test de grossesse avec dosage des béta-hCG plasmatiques :
 - o dans les 3 jours précédant la première prescription
 - o tous les mois dans les 3 jours précédant la prescription mensuelle
 - o 2 mois après la fin du traitement puis régulièrement pendant 2 ans après la dernière priseUn résultat de test positif interdit, bien entendu, la prescription de Soriatane.
- Des documents pour les médecins et les pharmaciens, ainsi qu'un carnet patiente ont été élaborés. Ces mesures ont été mises en place il y a un an.

F Raguideau et coll : Compliance with pregnancy prevention plan recommendations in 8672 French women of childbearing potential exposed to acitretin (Pharmacoepidemiology and Drug Safety, avril 2015)

4- LES ANTI-TNF α PEUVENT ETRE A L'ORIGINE DE NEVRITES OPTIQUES

Lors des dernières journées de Neurologie de langue française, ont été présentés 28 cas de névrite optique (cas contenus dans la base nationale de pharmacovigilance ou issus des bases de données d'un club francophone de la sclérose en plaques jusqu'en mai 2013) : 25 femmes et 3 hommes, 43 ans en moyenne. La névrite optique était unilatérale dans 2 tiers des cas et sans spécificité clinique.

Elle était principalement liée à 3 anti-TNF alpha, à l'infliximab (Remicade®) dans 43 % des cas, un peu moins souvent à l'adalimumab (Humira®) et à l'éta-nercept (Enbrel®). La durée moyenne de traitement était de 273 jours pour l'infliximab, de 406 jours pour l'adalimumab et de 256 jours pour l'éta-nercept. L'anti-TNF alpha était arrêté dans 3 sur 4 cas. Moins de la moitié des patients ont reçu des corticoïdes. Une amélioration était observée chez les 3 quarts des patients. On peut considérer qu'il s'agit d'un effet indésirable qui reste relativement rare (même si sa sous-déclaration est vraisemblablement importante).

Darache N et al. Journées de Neurologie de Langue Française mars 2015.

5- ANTI-VEGF ET RISQUE D'AVC ?

Les anti VEGF indiqués dans la DMLA en injection intravitréenne peuvent être à l'origine de complications artérielles à la fois hémorragiques et thrombotiques. C'est ce que confirment plusieurs études récentes.

La première d'entre elle venant d'Australie et utilisant des bases de données d'hospitalisation a recherché un éventuel lien entre traitement par ranibizumab (en France, le Lucentis®) et AVC ou infarctus du myocarde de 2007 à 2013 dans les 31 à 60 j après le traitement. Le risque d'AVC est majoré (RR = 1,91, IC95 % 1,13-3,24) sans association significative avec un risque accru d'infarctus du myocarde (1). Dans une autre étude, le risque d'AVC avec l'aflibercept (l'anti-VEGF récemment mis sur le marché sous le nom d'Eylea) est nettement plus important la première année d'exposition (2). Tout récemment, les autorités sanitaires néo-zélandaises ont fait état de cas d'AVC survenus après injection intra-vitréenne de bévacizumab (Avastin® utilisé comme jusque maintenant en France – voir début de ce numéro- hors AMM dans cette indication). Il est indiqué que cet anti-VEGF serait plus à risque car cet anti-VEGF persiste dans la circulation générale après administration intra vitréenne plus longtemps que d'autres anti-VEGF comme le ranilizumab. Les autorités sanitaires néo-zélandaises (Medsafe) soulignent qu'une recherche d'un éventuel risque de thrombose artérielle en particulier cérébro vasculaire doit être évalué chez tout patient avant que soit posée l'indication d'une injection intra vitréenne d'anti-VEGF (pour discussion du rapport bénéfice-risque) (3). Il est du reste bien établi que la DMLA est considérée par elle-même comme étant associée à un risque accru d'événements thrombo-emboliques.

(1) Pratt NL et al. Ramlizumab and risk of hospitalisation for ischemic stroke and myocardial infarction in patients with age-related macular degeneration : a self-controlled case-series analysis (Drug Saf 2014;37 : 1021-1027).

(2) Weta T et al. Systemic vascular safety of ramlizumab for age-related macular degeneration : systematic review and meta-analysis of randomized trials (Ophthalmology 2014;121 : 2193-2203).

(3) New Zealand Medicines and Medical Devices Authority. Risk of Stroke with ramlizumab, Bevacizumab, aflibercept administered by intravitreal injection. Prescriber Update 2015;36 : 9 n°1 (5 mars 2015).

6- IBUPROFENE : A FORTES DOSES, UN CERTAIN DEGRE D'AUGMENTATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Dans le cadre de la réévaluation actuelle des AINS par le PRAC (comité d'Evaluation européen d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance), il est confirmé un certain degré de majoration du risque cardiovasculaire lors de la prise d'ibuprofène à doses fortes ($\geq 2400\text{mg/j}$). Ces doses peuvent être administrées à visée anti-inflammatoire dans des pathologies chroniques chez l'adulte.

Cette réévaluation est plus particulièrement basée sur une méta-analyse publiée en 2013 dans le Lancet et réalisée à partir des données issues de 280 essais cliniques comparant les AINS versus placebo (124 513 participants) et de 474 essais comparant les AINS entre eux (229 296 participants). Elle suggérait, pour le diclofénac et l'ibuprofène utilisés à fortes doses, un risque cardiovasculaire comparable au risque observé avec les coxibs, inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2.

En ce qui concerne le diclofénac, une mise en garde a déjà été diffusée (cf VigipharmAmiens).

Plus récemment en ce qui concerne l'ibuprofène le PRAC a conclu

- que les données disponibles confirment une **légère augmentation du risque cardiovasculaire, seulement chez les patients prenant de l'ibuprofène à fortes doses** (supérieures ou égales à 2400 mg par jour),
- que **ce risque, pour ces doses, semble similaire au risque décrit avec les coxibs ou le diclofénac**,
- que l'augmentation du risque ne concerne pas l'utilisation de doses d'ibuprofène comprises entre 200mg et 1200mg par jour de façon ponctuelle (qui sont les doses recommandées de façon habituelle en particulier dans le cadre de l'auto-médication, dont la durée ne doit pas excéder 5 j ou 3 en cas de prise pour fièvre persistante).

Le PRAC recommande :

- **d'éviter l'utilisation des fortes doses ($\geq 2400\text{mg}/24\text{h}$) d'ibuprofène chez les patients ayant :**
 - o **une hypertension artérielle non contrôlée,**
 - o **une insuffisance cardiaque congestive (stades II-III de la classification de la NYHA),**
 - o **une cardiopathie ischémique,**
 - o **une artériopathie périphérique,**
 - o **des facteurs de risque cardiovasculaire comme HTA, hyperlipidémie, diabète sucré et tabagisme.**

L'ANSM indique que ces recommandations doivent être prises en compte dès maintenant.

- Recommandation du PRAC concernant le risque cardiovasculaire des médicaments contenant de l'ibuprofène utilisés à fortes doses – Point d'Information (ANSM, 13 avril 2015),
- PRAC recommends updating advice on use of high dose ibuprofen (EMA, 13 avril 2015),
- Coxib and traditional NSAID trialists Collaboration Vascular and upper gastrointestinal effects of non steroidal anti-inflammatory drugs : meta-analysis of individual participant data from randomized trials, Lancet 2013.

7- VACCINS CONTRE LE ROTAVIRUS ET RISQUE D'INVAGINATION INTESTINALE AIGUË

(IIA)

Ce risque a été fortement médiatisé à la suite de la publication dans le Canard Enchaîné du 2 avril d'un article évoquant la présentation des résultats du suivi de ce vaccin au Comité Technique de Pharmacovigilance du 10 février (compte rendu consultable sur le site de l'ANSM). Lors de ce comité, il était fait état des données concernant le risque d'invagination intestinale aiguë avec **6 cas supplémentaires pour 100 000 nourrissons vaccinés**, avec une gravité de sévérité supérieure aux IIA spontanées dont 8,5% d'évolution fatale (4/47).

Dans un point d'information publié sur son site le 31 mars 2015, l'ANSM communique sur l'état actuel des données de pharmacovigilance, notifiées en France depuis le début de la commercialisation des deux vaccins contre les rotavirus, ROTARIX et ROTATEQ jusqu'au 31 octobre 2014.

Un total de 422 effets indésirables dont 161 graves (38%) a été rapporté pour Rotarix*, sur le marché français depuis mai 2006. Les 3/4 de ceux-ci sont digestifs (en particulier rectorragies, gastro-entérite) et 35 sont des invaginations intestinales aiguës survenues dans le mois suivant la vaccination, le plus souvent dans les sept jours. Trois de ces événements ont été considérés comme « particulièrement graves » avec deux hospitalisations en réanimation et un décès.

Pour Rotareq*, 86 cas dont 40 graves (47%) ont été notifiés depuis la mise sur le marché en France en janvier 2007. Comme pour le Rotarix*, les 3/4 sont digestifs. Le comité technique fait état de 12 cas d'invaginations intestinales aiguës survenus moins d'un mois après la vaccination (6 cas en moins d'une semaine). Le décès est survenu après la troisième dose.

L'ANSM invite les professionnels de santé à **sensibiliser les familles sur les signes d'invagination intestinale aiguë**, survenant dans le mois suivant la vaccination, devant les amener à consulter dans délai chez leur médecin :

- **douleurs abdominales,**
- **pleurs répétés et inhabituels de l'enfant,**
- **vomissements,**
- **présence de sang dans les selles,**
- **ballonnements abdominaux,**
- **et/ou fièvre élevée.**

De par sa gravité, l'invagination intestinale aiguë nécessite en effet une **prise en charge immédiate**, dès les premiers signes cliniques.

Par ailleurs le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) prévoit de réexaminer dans les prochains jours des recommandations de généralisation de la vaccination des nourrissons contre les infections à rotavirus.

Il faut donc prendre en compte ce risque, tout en sachant que cette vaccination a fait la preuve de son efficacité, permettant de réduire le risque d'hospitalisation de 80% de gastro-entérites à rotavirus, lesquels sont responsables de 7 à 17 décès par an selon le dernier bilan du HCSP.

Tout récemment (courant avril 2015), la commission de transparence de l'HAS a jugé que le rapport bénéfice-risque de cette vaccination était insuffisant pour justifier son remboursement.

8- PANCREATITE AIGUË : UN NOUVEL EFFET INDESIRABLE DE L'AMIODARONE ?

L'amiodarone est le médicament anti-arythmique le plus utilisé pour la prise en charge de troubles du rythme supra ventriculaires et ventriculaires avec moins d'effets indésirables cardiaques par effet pro-arythmique que les autres médicaments de la même classe, (même s'il peut, en fonction de facteurs favorisants, induire des torsades de pointes) mais avec de nombreux effets extracardiaques. La littérature récente fait état de la survenue de pancréatite aiguë, effet indésirable non répertorié dans le RCP de ce médicament jusqu'à présent.

Des cas isolés ont été publiés dont l'un des premiers en 1997 avec une chronologie très évocatrice, survenue au bout de 4 jours de traitement, évolution assez rapidement favorable à l'arrêt, reprise ensuite de l'amiodarone et réapparition des manifestations cliniques et biologiques de pancréatite (1), effet répertorié dans la première mise à jour publiée du fichier bibliographique Pancreatox (2).

Deux études pharmaco-épidémiologiques publiées en 2015 semblent authentifier la réalité d'un risque pancréato-toxique de l'amiodarone.

La première (3) est celle de Lai et al. réalisée à Taïwan à partir des données d'Assurance Maladie de ce pays. 4986 patients âgés de 20 à 84 ans qui avaient présenté entre 2000 et 2011 un premier accès de pancréatite aiguë étaient comparés à 19 944 témoins de même sexe, même âge et de même date index. Après ajustement des différents facteurs considérés comme potentiellement confondants, il était retrouvé une association entre pancréatite aiguë et utilisation lors de la survenue de celle-ci d'amiodarone (odds ratio de 5,21 (IC 95% 3,22-8,43)). 43/4 986 des patients ayant développé une pancréatite contre 38/19 944 témoins c'est-à-dire 0,86% versus 0,19%.

Différentes critiques ont été faites vis-à-vis des résultats : nombre très faible de patients traités par amiodarone (43 + 38), étude réalisée à Taïwan dans une population où le risque de pancréatite aiguë est important ; rôle de l'alcool, de la lithiase biliaire....

La seconde (4) a été publiée en mars 2015 à partir de base de données de deux systèmes d'assurance maladie aux USA. Les cas (1686) étaient des patients qui étaient pris en charge pour une fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV), hospitalisés pour pancréatite aiguë. Pour chaque cas, 5 témoins également porteurs d'une FANV (même âge, même sexe et même date index (n=8430)). Le rapport de côte (odds ratio : OR) est augmenté avec l'amiodarone 245 patients/1686 (14,5%) des cas (pancréatites aiguës) versus 758/8430 (9%) des témoins qui étaient sous amiodarone (rapport de côtes = 1,53 (IC95% 1,24-1,88)). Le risque apparaît surtout accru dans les suites de la mise en route du traitement (1,86 IC 95% 1,41-2,45) au cours des 12 premiers mois, l'OR n'étant plus significativement augmenté après un an de traitement. Cette différence n'est pas retrouvée pour d'autres anti arythmiques que pouvaient prendre ces patients atteints de FANV (dronédarone, sotalol, flécaïnide, propaféone et dofétilide). Ici, le nombre de patients sous amiodarone étaient plus important du fait de leur sélection des cas et des témoins comme porteurs d'une FANV. Par contre, la comparaison des deux groupes met en évidence des différences (plus d'antécédents de lithiase biliaire, d'alcoolisme et d'atteinte pancréatite antérieure chez les patients ayant fait une pancréatite). Ces résultats sont donc également en faveur de la possibilité d'un risque pancréato-toxique associé à la prise d'amiodarone avec le rôle de facteurs favorisants qu'il conviendra de mieux préciser.

N'hésitez pas à notifier les cas où vous pourriez être amené à évoquer un rôle de l'amiodarone (ou d'autres médicaments associés).

Mise au point relue par R. Delcenserie et JS Hermida.

- (1) Bosc X et Bernadich O. Acute pancreatitis during treatment with amiodarone. Lancet 1997 ; 350 : 1300.
- (2) Biour M, Delcenserie R, Grangé JD, Weissenburgers, Pancréato-toxicité des médicaments. Gastroenterol Clin Brol 2001 ; 25 : 1522-7.
- (3) Lai SW et al. Amiodarone use and risk of acute pancreatitis. A population-based case-control study.
- (4) Alonso A et al. Association of amiodarone use with acute pancreatitis in patients with atrial fibrillation. A nested case-control study. JAMA Internal Med 2015 ; 175 : 449-50.

9- LE PARACETAMOL, DES PUBLICATIONS RECENTES SUR LE RAPPORT BENEFICE-RISQUE

Des chercheurs britanniques se sont posé la question des risques (en dehors du risque hépato-toxique en cas de surdosage du paracétamol et en cas de prise prolongée). Pour ce faire, ils ont analysé (par le biais d'une revue de la littérature) en sélectionnant parmi 1888 études, 8 études portant sur des cohortes de patients prenant 0,5mg à 1g toutes les 4 à 6 heures jusqu'à 4g/j.

Une publication retenue a mis en évidence également une relation dose-réponse (mais sans précision sur la durée de traitement) avec la survenue d'ulcère gastro-duodénaux et de leurs complications hémorragiques.

Enfin, 3 études observationnelles sur les 4 qui ont évalué la fonction rénale ont retrouvé une relation dose-réponse avec une diminution de plus de 30 ml/min/1,73 m² du débit de filtration glomérulaire significative pour des consommations cumulées très importantes sur plusieurs années.

Deux de ces études ont évalué la mortalité. L'une des deux a retrouvé une relation dose-réponse entre mortalité toutes causes confondues et prise de paracétamol.

Quatre études ont mesuré l'incidence d'événements cardiovasculaires (ECV). L'une d'entre elles a retrouvé une relation dose-risque d'infarctus, AVC, ECV graves avec un rapport de risque devenant significatif pour une consommation de paracétamol plus de 22 jours par mois. Une autre a retrouvé une relation dose-réponse pour les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux et deux une relation dose-réponse avec la survenue d'une hypertension artérielle.

Ces résultats sont d'interprétation difficile. Il s'agit **d'études observationnelles** dont les biais potentiels doivent être pris en considération : hétérogénéité des populations, caractère particuliers du recrutement de certaines études : par exemple 4 n'incluant que des infirmières, une que des médecins... Il en est de même pour les modalités d'estimation des prises de paracétamol et surtout prise en compte des pathologies pouvant justifier ou non la prise de paracétamol. Dans certaines études, la prise d'autres médicaments comme des AINS étaient possible et vraisemblablement différentes d'un groupe à l'autre.

Au total, cette étude pose plus de questions qu'elle n'apporte de réponses. Elle suggère cependant (sans néanmoins le prouver) **qu'une consommation prolongée de doses importantes de paracétamol peut ne pas être exempte de risque**. Mais il faut bien avoir en tête que les alternatives (AINS, médicaments antalgiques de palier supérieurs ne sont pas sans risque.

Parallèlement, était publiée une autre analyse de la littérature cette fois sur l'efficacité antalgique dans les lombalgies et les douleurs associées à une coxarthrose ou à une gonarthrose (2). 13 études incluant 3541 patients souffrant d'arthrose et 1825 de lombalgies ont été analysées.

Dans l'arthrose de hanche et de genou, le paracétamol réduisait significativement, mais de façon modérée la douleur et le handicap à court terme (moins de 4 points sur une échelle de 100 points) sans différence en termes d'effets indésirables, ni d'observance entre le paracétamol et le placebo. En revanche, les patients sous paracétamol présentaient quatre fois plus de perturbations infra cliniques du bilan hépatique. Les auteurs concluent que d'autres médicaments comme les AINS et les antalgiques opiacés pourraient être proposés pour ces indications (?) ou des thérapies non médicamenteuses (intérêt de l'activité physique).

Au total, le paracétamol est un médicament, donc, à ce titre, susceptible d'entraîner un certain nombre d'effets indésirables, notamment lorsqu'il est pris à hautes doses et sur le long cours. Les patients doivent en être avertis et respecter le bon usage de cette molécule (et éviter les posologies les plus fortes et les traitements les plus prolongés (il ne s'agit que d'un traitement symptomatique). En revanche, il semble, au vu de cette seule revue, inutile de paniquer les patients et de prendre le risque de leur faire abandonner le paracétamol au profit d'un autre antalgique, qui se montrerait, tout compte fait, plus à risque. Le paracétamol reste la base du traitement antalgique.

1- Roberts E et al. Paracetamol : not as safe as we thought ? A systematic literature review of observational studies. Ann Rheum Dis 2015 ; publication avancée en ligne le 2 mars 2015 (doi:10.1136/annrheumdis-2014-206914).

2- Machado GC et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis : systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. BMJ 2014 ; 350 : h1225.

10- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ADALIMUMAB (Humira*)

Carcinome épidermoïde cutané – Dermatologie.

Chez une femme de 29 ans traitée depuis 2 ans par adalimumab pour spondylarthrite ankylosante. Notion d'exposition au soleil et cabines de bronzage. Sous la forme d'une papule au niveau de la lèvre inférieure. Diagnostic confirmé histologiquement. Rôle favorisant de l'anti-TNFalpha ? Zitelli KB et al. *Cutis*. 2013;92(1):35–39.

AGOMELATINE (Valdoxan*)

Atteinte hépatique - Hépto-gastro-entérologie

Survenue après un peu plus d'un mois de traitement chez une femme de 47 ans. Hospitalisée pour fatigue, nausées, élévation des enzymes hépatiques essentiellement des phosphatases alcalines et des gamma-GT. A la biopsie, infiltration lymphocytaire diffuse avec dilatation des espaces portes. Origine lithiasique écartée. Evolution favorable à l'arrêt.

Eder P et al. Agomelatine-induced liver injury in a patient with choledocholithiasis. Acta Neuropsychiatrica. 2015 Feb;27(01):56–59. DOI :10.1017/neu.2014.28

AMIODARONE (Cordarone*)

Pneumopathie - Pneumologie

Chez un patient de 79 ans avec des antécédents d'asbestose pleuro-pulmonaire, sous amiodarone depuis 8 mois pour fibrillation auriculaire, hospitalisation pour toux, dyspnée, fébricule. Au scanner, épanchement pleural et infiltration interstitielle pulmonaire avec aspects en verre dépoli, adénopathies médiastinales. A la biopsie, mise en évidence de dépôts intra-alvéolaires de fibrine, infiltrats interstitiels. Evolution favorable après arrêt de l'amiodarone et corticothérapie.

Piciocchi S et al. A Case of Amiodarone-induced Acute Fibrinous and Organizing Pneumonia Mimicking Mesothelioma. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2015;191(1):104–106.

AMIODARONE (Cordarone*)

Torsade de pointes - Cardiovasculaire

Effet indésirable rarement rapporté même si appartenant à la classe III des antiarythmiques, l'amiodarone allonge la repolarisation ventriculaire ce qui se traduit par un allongement de l'intervalle QT. Cas ici rapporté chez une femme de 61 ans qui a présenté dans les suites d'une chirurgie valvulaire mitrale, des ESV justifiant l'administration d'amiodarone i.v. Après 48 h, allongement net du QT corrigé (de 439 à 580 msec) puis des accès de torsade de pointes. 5 jours après arrêt de l'amiodarone retour au QTc initial.

Jhuo SJ. Torsade de pointes induced by amiodarone in a patient with heart failure. Kaosking J Med Sci. 2014;30:108–109.

AMLODIPINE (Amlor*,...)

Atteinte hépatique - Hépto-gastro-entérologie

Chez un homme de 46 ans dans le cadre du traitement d'une HTA sévère. Une semaine après instauration d'un traitement par amlodipine, élévation des enzymes hépatiques (ALAT 15 N) et de la bilirubine. Lésions d'hépatite toxique à la biopsie. Retour à la normale du bilan hépatique 3 semaines après arrêt du traitement. Effet indésirable de fréquence très faible.

Demirci H et al. Short-term amlodipine induced liver injury: an extremely rare acute complication. Acta gastroenterologica Belgica. 2013;76(4):441.

APIXABAN (Eliquis*)

Angio-oedème - Dermatologie

Rapporté chez un homme de 92 ans ayant développé des le lendemain de la mise en route de ce traitement un prurit intense avec gonflement des lèvres et de langue. A l'examen, il y avait également un oedème périorbitaire et du pharynx et des sibilances à l'auscultation pulmonaire. Evolution rapidement favorable après arrêt du traitement (et corticothérapie + anti-H1).

Khan A et al. Angioedema : an uncommon but potentially life-threatening drug reaction of apixaban. Cardiology. 2014;128(suppl 1):502 abstr. 485.

APREPITANT (Emend*)

Hyponatrémie, interaction - Métabolisme

Responsable de l'apparition d'une hyponatrémie chez une patiente traitée par cyclophosphamide dans le cadre du traitement d'un cancer du sein. Hyponatrémie apparue à partir du moment où l'aprépitant a été introduit pour la prise en charge de vomissements. Lors d'une cure suivante sans aprépitant, le cyclophosphamide n'a pas été associé à la réapparition de l'hyponatrémie.

Tono Y et al. Correlation between cyclophosphamide-induced hyponatremia and the use of aprepitant. Annals of Oncology. 2012 Oct;23(suppl 9):ix509. DOI :10.1007/s40278-015-8191-6

CABERGOLINE (Dostinex*)

Valvulopathie - Cardiovasculaire

Chez un homme de 21 ans traité pour un prolactinome. Augmentation progressive des doses jusqu'à 6 mg/semaine. 4 ans après le début de ce traitement, mise en évidence d'un souffle systolique à l'auscultation cardiaque. A l'échodoppler cardiaque, mise en évidence d'une insuffisance mitrale. Evolution favorable à l'arrêt et remplacement par bromocriptine.

McCartney S et al. Case Report: Reversible cabergoline-associated cardiac valvulopathy post drug discontinuation. F1000Res [Internet]. 2014 Jul 25 [cited 2015 Apr 23];3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4133764/DOI:10.12688/f1000research.3062.1>

CLARITHROMYCINE (Naxy*, Zéclar*)

Episode psychotique - Psychiatrie

Dans le cadre du traitement d'une gastrite à *Helicobacter pylori*. Après 48 h de traitement (500 mg : 2/j) irritabilité, activités irrationnelles (lettre de 16 pages à son employeur), délire de persécution, agitation, hallucinations visuelles et auditive. Hospitalisation en milieu psychiatrique. Pas d'amélioration sous neuroleptiques et benzodiazépines. Amélioration rapide dans les 24 heures suivant l'arrêt de la clarithromycine. Pas de problème psychique dans les 6 mois suivants.

DINCA EB et al. The dangers of gastritis : a case of clarithromycin-associated brief psychotic episode. Journal of Nervous and Mental Disease. 2015;203(2):149-151.

HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquénil*)

Hypoglycémie - Métabolisme

Deux cas chez des femmes de 62 et 80 ans. Hypoglycémies sévères avec perte de connaissance dans le cadre de rhumatismes inflammatoires. Première publication (ici à partir de la base OMS de pharmacovigilance) hors associations à des médicaments antidiabétiques.

The Health Sciences Authority. Hydroxychloroquine or chloroquine : risk of hypoglycaemia. WHO Pharmaceuticals Newsletter. 2015;6-7(1).

HYDROXYZINE (Atarax*)

Allongement de l'intervalle QT - Cardiovasculaire

Cas rapporté à Caen d'un homme de 72 ans pris en charge pour un prurit sévère lié à une rétention biliaire. Description sous traitement par hydroxyzine (100 mg/j puis rapidement 175 mg/j) de plusieurs épisodes syncopaux inexpliqués mais pouvant correspondre à des épisodes de torsade de pointes puisque le QT qui était au préalable limite s'était fortement allongé depuis la mise en route de ce traitement. Notion d'une altération de la fonction rénale et d'une hypokaliémie associées. Retour à la normale du QT après arrêt du traitement et correction de l'hypokaliémie. Observation illustrant le risque de l'utilisation de fortes doses d'hydroxyzine avec ici l'association à une altération de la fonction hépatique (pouvant expliquer des concentrations élevées de l'hydroxyzine qui n'avaient pu être mesurées dans cette observation) et de la fonction rénale (pouvant expliquer une accumulation du métabolite de l'hydroxyzine qu'est la cétirizine. 24 cas d'allongement de QT notifiés à la pharmacovigilance française avec ce médicament.

Vigne J et al. QT prolongation induced by hydroxyzine: a pharmacovigilance case report. European journal of clinical pharmacology. 2015;71(3):379-381.

IOPAMIDOL (Iopamiron*)

Syndrome de Lyell - Dermatologie

4 semaines après réalisation d'un scanner avec utilisation d'iopamidol, éruption rapidement progressive, malaise, fièvre, hypotension, ulcérations des muqueuses. Evolution rapide vers la formation de bulles avec desquamation. Prise en charge en réanimation pendant une dizaine de jours.

Ly T et al. Toxic epidermal necrolysis — an investigation to dye for? Med J Aust [Internet]. 2015 [cited 2015 Apr 1];202(1). Available from: <https://www.mja.com.au/journal/2015/202/1/toxic-epidermal-necrolysis-investigation-dye>

LINEZOLIDE (Zyvoxid*)

Thrombopénie - Hématologie

Cas d'un patient traité pour ostéomyélite vertébrale lombaire avec abcès du psoas à staphylocoque épidermitis multirésistant et ayant une insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse péritonéale. Baisse progressive du taux des plaquettes après l'instauration du traitement par linézolide (justifié par le spectre du staphylocoque) jusqu'à 53 000/mm³ au 30e jour. Mise en évidence parallèlement de taux circulants excessifs de linézolide : 25 mg/l (zone thérapeutique 2 - 10). Parallèlement à la baisse des taux circulants (du fait de la réduction posologique), remontée de la numération plaquettaire avec efficacité démontrée de l'antibiothérapie par linézolide. Intérêt du suivi thérapeutique de cette molécule suggéré par cette publication.

Gervasoni C et al. Linezolid-related haematological toxicity in a peritoneal dialysis patient: the role of therapeutic drug monitoring. European journal of clinical pharmacology. 2015;71:383-385.

LITHIUM

Hypercalcémie, Hyperparathyroïdie -

Chez un homme d'une soixantaine d'année aux antécédents psychotiques en rémission depuis 11 ans traité pendant toute cette période par lithium et olanzapine. A l'occasion d'un accès de psychose, mise en évidence d'une hypercalcémie avec élévation des taux de parathormone. Ostéopénie caractérisée par la mesure de la densitométrie osseuse. Après reprise du lithium, amélioration nette de la psychose mais réélévation progressive de la calcémie et des taux de parathormone (malgré des lithiémies qui sont toujours restées dans la zone thérapeutique).

Shapiro HI et al. Hypercalcemia and "primary" hyperparathyroidism during lithium therapy. The American journal of psychiatry. 2015;172(1):12-15.

NAPROXENE (Apranax*, Naprozyne*...)

Pneumopathie à éosinophiles - Pneumologie

Chez un patient de 80 ans recevant ce traitement de façon discontinue depuis 1 mois pour arthralgies. Apparition progressive d'une dyspnée avec fièvre et toux. Mise en évidence d'une hypoxie, hypocapnie, de râles crépitants à l'auscultation pulmonaire. Hyperéosinophilie marquée (16 400 / 23 000 GB/mm³). A la radio, pneumopathie interstitielle avec discret épanchement pleural. Hypercellularité au lavage broncho-alvéolaire avec 80 % d'éosinophiles. Régression nette de la symptomatologie en 8 jours (+ corticothérapie). Radio pulmonaire normale 3 mois plus tard.

Marchand MS et al. Naproxen associated pulmonary infiltrates with eosinophilia: a case report and literature review. Fundamental & Clinical Pharmacology. suppl 1; 2014. p. 55.

TRAMADOL (Topalgic*...)

Interaction - Syndrome sérotoninergique -

Série de 4 cas de syndromes sérotoninergiques sous ISRS (2 fois sertraline et 2 fois fluoxétine) chez des patients par ailleurs traités par tramadol sur une série de 5 syndromes sérotoninergiques publiés du fait de leur réversibilité rapide sous cyproheptadine. Pour rappel, le tramadol a des effets d'inhibition de la recapture de la sérotonine (et de la noradrénaline) comme les ISRS.

Prakash S et al. Serotonin syndrome in patients with peripheral neuropathy: a diagnostic challenge. General hospital psychiatry. 2014;36(4):450-e9.



VigipharmAmiens



SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A- Communication sur des risques de bradycardie sévère et d'arythmie lors de la prise d'antiviraux d'action directe anti-hépatite C en association avec l'amiodarone	2
B- Information à propos du 1 ^{er} cas de LEMP sous fingolimod	2
C- Communication sur des risques récemment identifiés hépatiques, pulmonaires et cardiaques avec le pomalidomide (Imnovid®) (traitement du myélome récidivant et réfractaire)	2
D- Le HCP suspend ses recommandations de vaccination contre le rotavirus chez le nourrisson (Rotarix®, Rotateq®)	3
E- Dorénavant, seuls les dermatologues pourront initier un traitement par isotrétinoïne	3
F- Hydroxyzine (Atarax®) : les limitations justifiées par un risque de torsade de pointes	3
2- Le risque de complications pulmonaires sous traitement prolongé par la nitrofurantoïne sous-estimée ? Informations de l'agence du médicament du Danemark	3
3- Le prescription des statines peut (doit ?) être interrompue chez les patients dont l'espérance de vie est limitée	4
4- Dompéridone (Motilium®, Périidys® et génériques) : réflexions sur le rapport bénéfice-risque et la nécessité de respecter certaines conditions pour une utilisation optimale	4
5- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	6

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



ERRATUM

L'un de nos lecteurs attentifs nous a signalé (qu'il en soit remercié) que dans le VigipharmAmiens d'avril dans la mise au point sur « acitrétine trop de grossesse exposées ». Nous avons évoqué une publication néerlandaise (avec 65 % de réalisation de tests de grossesse par les dermatologues de ce pays avant prescription d'acitrétine). Il s'agit en fait d'isotrétinoïne. Par ailleurs dans la référence citée pour cette mise au point il s'agissait de F. Raguideau et non Raquideau.

Merci de votre vigilance. Ces corrections seront enregistrées sur le texte consultable sur le site.

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

A- Communication sur des risques de bradycardie sévère et d'arythmie lors de la prise d'antiviraux d'action directe anti-hépatite C en association avec l'amiodarone

Des cas de bradycardie sévère ont été rapportés lors d'associations d'amiodarone avec le sofosbuvir (Solvadi®) utilisé avec le daclatasvir (Daklinza®) ou l'association fixe avec le lédipasvir (Harvoni®), antiviraux d'action directe particulièrement efficaces dans le traitement de l'hépatite C. Ce risque a fait l'objet d'une mise en garde de la FDA comme de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en mars (cf VigipharmAmiens de mars 2015) et avril 2015. Ont été rapportés 8 cas de bradycardie sévère ou de b.a.v qui sont à l'origine de l'implantation de 2 pace-makers et d'un décès. Dans 6 cas, les complications cardiaques sont survenues dans les 24 heures de la mise en route du traitement anti-VHC (dans les 2 autres après respectivement 2 et 12 j). Dans un cas, la reprise du traitement anti-VHC dans les 8 jours suivant l'arrêt de l'amiodarone a été à l'origine de la réapparition des troubles cardiaques. Par contre, la reprise du traitement anti-VHC à 8 semaines de l'arrêt de l'amiodarone n'a pas fait réapparaître de bradycardie (il faut bien entendu prendre en compte la longue demi-vie d'élimination de l'amiodarone).

Le mécanisme de cette interaction n'est pas connu à l'heure actuelle. Il est de ce fait recommandé d'éviter l'association de ces anti-viraux avec l'amiodarone (seulement en cas d'impossibilité d'utiliser d'autres anti-arythmiques). Si cette co-administration est inévitable, une surveillance initiale d'au moins 48 h est recommandée en milieu hospitalier. La même prudence s'impose en cas d'arrêt récent d'un traitement par amiodarone.

Point d'information ANSM du 28 avril 2015.

EMA : EMA recommends avoidance of certain hepatitis C medicines and amiodarone together. 24 avril 2015.

B- Information à propos du 1er cas de LEMP sous fingolimod (Gylenia®)

Un premier cas de leucoencéphalopathie multifocale (LEMP), infection cérébrale démyélinisante liée à la réactivation du virus JC, virus fréquemment retrouvé dans la population générale et responsable de ce type d'atteinte uniquement dans des situations de baisse d'activité du système immunitaire, a été rapporté avec le fingolimod (en Allemagne). Ce traitement est indiqué en traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente – récurrente. Dans le cas rapporté, le diagnostic a pu être évoqué avant l'apparition de toute symptomatologie clinique sur la base de données acquises dans le cadre du suivi IRM dit de routine. Il convient d'être vigilant vis-à-vis de ce risque ce d'autant plus que la LEMP, affection démyélinisante, peut se présenter cliniquement comme une poussée de SEP.

ANSM Lettre aux professionnels de santé (neurologues) d'avril 2015.

C- Communication sur des risques récemment identifiés hépatiques, pulmonaires et cardiaques avec le pomalidomide (Imnovid®) (traitement du myélome récidivant et réfractaire)

En raison de la mise en évidence récente de ces risques (cas d'hépatites aiguës graves, dont certains d'évolution fatale, pneumopathies interstitielles diffuses, insuffisances cardiaques), il est recommandé pour ce traitement à prescription hospitalière :

- de suivre le bilan hépatique au moins au cours des 6 premiers mois de traitement, puis en fonction des données cliniques,
- de savoir évoquer le rôle du médicament en cas d'apparition ou d'aggravation inexplicables de symptômes pulmonaires (et à suspendre le traitement pendant l'évaluation de ces symptômes),
- de suivre étroitement les patients portant une cardiopathie pré-existante ou ayant des facteurs de risque cardiovasculaire comme une HTA.

ANSM : lettre aux professionnels de santé 27/04/2015.

D- Le HCSP suspend ses recommandations de vaccination contre le rotavirus chez le nourrisson (Rotarix®, Rotateq®)

Compte tenu du risque d'invagination intestinale aiguë (I.I.A) avec ce vaccin (surrisque évoqué dans VigipharmAmiens d'avril dernier) et de l'absence de données épidémiologiques permettant d'identifier une population à risque, la Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) a levé sa recommandation de 2013, de faire cette vaccination chez tous les nourrissons âgés de moins de 6 mois.

Ces vaccins sont toujours commercialisés et peuvent être administrés à titre individuel. Dans ce cas le médecin doit informer la famille de l'enfant vacciné du risque d'I.I.A et des manifestations cliniques évocatrices (accès de pleurs, refus d'alimentation, vomissements, pâleur, hypotonie), manifestations qui justifient une consultation en urgence.

HCSP. Avis du 21 avril 2015 publié le 7 mai 2015 : communiqué : infections à rotavirus : suspension des recommandations de vaccination des nourrissons.

E- Dorénavant, seuls les dermatologues pourront initier un traitement par isotrétinoïne

Cette décision a été prise par l'ANSM après la mise en évidence par plusieurs études de l'Assurance Maladie concernant l'isotrétinoïne (Acnetrait®, Contractacné®, Curacné®, Procuta®) :

- un non-respect d'une prescription seulement en 2^{ème} intention (après échec avéré des traitements dits classiques de l'acné ; antibiotiques et traitement topique)
- une très nette insuffisance de réalisation de tests de grossesse (37 % des traitements initiés sans test préalable de grossesse c'est-à-dire dans les 3 jours précédant la prescription et 68 % n'ont pas réalisé les tests mensuels).

A côté des mesures déjà prises, deux nouveaux outils vont être mis à disposition :

- un courrier de liaison entre le dermatologue et le médecin traitant pour l'informer de la mise sous traitement du patient et lui rappeler les règles de bon usage (surveillance clinique et biologique). Pour les femmes en âge de procréer, ce courrier rappellera la nécessité d'utiliser une contraception efficace ;
- un outil d'aide au dialogue entre prescripteur et patient concernant le risque potentiel de troubles psychiatriques.

Il convient de noter que 86 % des prescriptions initiales étaient déjà faites par des dermatologues. Les renouvellements de prescription pourront quant à eux être faits par les médecins généralistes.

Restriction de la prescription initiale de l'isotrétinoïne orale aux dermatologues. Point d'information + lettres des laboratoires aux médecins et aux pharmaciens. ANSM, le 13 mai 2015.

F- Hydroxyzine (Atarax®) : les limitations justifiées par un risque de torsade de pointes

Le Comité de Pharmacovigilance de l'Agence Européenne du Médicament (PRAC) a proposé en février 2015 des restrictions d'utilisation de ce médicament qui viennent d'être reprises par l'ANSM, justifiées par un risque d'allongement du QT et de torsade de pointes. La dose quotidienne maximale est maintenant de 100 mg pour l'adulte et l'enfant de plus de 40 kg et 2 mg/kg pour l'enfant de moins de 40 kg. Par ailleurs, ce médicament est non recommandé chez les patients âgés (il l'était déjà du fait de ses propriétés anticholinergiques). Si elle était nécessaire, la prescription ne devrait pas, dans ce cas, dépasser 50 mg/j.

Par ailleurs, ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant un allongement acquis ou congénital connu de l'intervalle QT, et chez les patients présentant un facteur de risque connu d'allongement de l'intervalle QT (pathologie cardiovasculaire, antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque, hypokaliémie ou hypomagnésémie, bradycardie significative et traitement concomitant avec un médicament connu pour allonger l'intervalle QT et/ou susceptible d'induire des torsades de pointes).

European Medicines Agency (EMA). PRAC recommends new measures to minimise known heart risks of hydroxyzine-containing medicines. 13/02/2015.

2- LE RISQUE DE COMPLICATIONS PULMONAIRES SOUS TRAITEMENT PROLONGÉ PAR LA NITROFURANTOÏNE SOUS-ESTIMÉE ? INFORMATIONS DE L'AGENCE DU MÉDICAMENT DU DANEMARK

Cette agence fait état de la fréquence de ce risque après l'analyse de sa base de données de pharmacovigilance qui contient 31 cas bien documentés notifiés entre 2004 et 2013 et insiste sur l'intérêt d'un suivi étroit des patients traités de façon prolongée dans le cadre d'infections urinaires récurrentes avec sensibilisation des patients au signalement d'épisodes de dyspnée et/ou de toux sèche et surveillance régulière de la fonction pulmonaire. La communication porte en particulier sur le fait que la fibrose pulmonaire peut

rester longtemps asymptomatique et s'avérer irréversible. Toute altération de la fonction respiratoire impose l'arrêt du traitement.

En France, l'utilisation de nitrofurantoïne au long cours (continu ou intermittent) est contre-indiquée en raison de ce risque depuis 2011 avec des rappels en 2012 et 2014.

Information de la Danish Health and Medicines Authority (Agence du Médicament du Danemark) fév. 2015.

3- LA PRESCRIPTION DES STATINES PEUT (DOIT ?) ÊTRE INTERROMPUE CHEZ LES PATIENTS DONT L'ESPÉRANCE DE VIE EST LIMITÉE

La question de savoir s'il faut poursuivre l'administration de statines chez des patients dont le pronostic vital est jugé inférieur à un an a été posée par une équipe américaine. Cette question était envisagée d'une part devant la constatation du doublement du nombre de médicaments lors de la dernière année de vie, d'autre part devant la moindre sécurité d'utilisation chez ces patients des médicaments pris au long cours (du fait des pathologies associées et des défaillances d'organes). Par ailleurs, la pertinence de la poursuite des médicaments dont le bénéfice en termes de prévention ne peut être affirmé qu'à long terme, se pose.

381 patients d'âge moyen de 74,1 ans traités depuis plus de 3 mois par une statine prescrite en prévention primaire ou secondaire et dont l'espérance de vie était inférieure à un an ont été randomisés en 2 groupes (arrêt de la statine : 189, poursuite 192).

Le taux de survie s'est avéré être le même dans les 2 groupes : à 60 jours mortalité de l'ordre de 20 %. Par contre, il est mis en évidence une amélioration de la qualité de vie (évaluée par un questionnaire validé spécifique) dans le groupe sans statines.

S'il est difficile de tirer des conclusions de cette étude qui n'est pas exempte de biais, les auteurs considèrent que ces résultats devraient inciter les praticiens prenant en charge des patients dont l'espérance de vie est limitée à **réfléchir à la poursuite ou non d'un traitement par statines et en discuter avec leurs patients.**

La question peut également se poser vis-à-vis d'autres pathologies chroniques ou tout au moins considérer les risques potentiels d'objectifs trop ambitieux en termes de contrôles de la pression artérielle (conférer étude évoquée dans le dernier VigipharmAmiens) ou du diabète sucré (cf ce VigipharmAmiens).

Kutner JS et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness. JAMA internal Medicine, 23 mars 2015.

4- DOMPERIDONE (Motilium®, Périidys® et génériques): REFLEXIONS SUR LE RAPPORT BENEFICE-RISQUE ET LA NECESSITE DE RESPECTER CERTAINES CONDITIONS POUR UNE UTILISATION OPTIMALE

Nous avons évoqué il y a quelques mois (VigipharmAmiens de Septembre-Octobre 2014) le risque de décès par torsade de pointes avec cet anti-émétique anti-dopaminergique et les restrictions d'utilisation décidées alors pour réduire ce risque avec en particulier :

- le **retrait du marché des présentations les plus fortement dosées (20 mg ex Bipéridys)**
- de **nouvelles contre-indications (insuffisance hépatique, allongement du QT, insuffisance cardiaque, association à d'autres médicaments allongeant le QT, associations à des inhibiteurs du CYP3 A4...)**
- des recommandations de **durées d'utilisation aussi courtes que possible et de moins de une semaine avec une dose ne dépassant pas 30 mg/jour.**

Les médias se sont faits récemment l'écho d'une estimation du nombre de décès qui pourraient être imputables à ce médicament. Celle-ci a été conduite par Catherine Hill (dont l'étude sur l'évaluation du nombre de décès attribuables au Médiator® avait été en son temps fortement médiatisée) et d'autres auteurs dont Bruno Toussaint, directeur éditorial de Prescrire (1). Cette étude repose sur deux évaluations.

La première concerne l'**exposition de la population française en 2012** à partir de la base anonymisée de l'Assurance Maladie qu'est l'EGB, Echantillon Généraliste des Bénéficiaires, base de données correspondant à 1/97^{ème} de la population couverte par l'Assurance Maladie, soit environ 660 000 personnes. Parmi eux, en 2012, 49 354 auraient été exposés au moins une fois à la dompéridone, soit **7,7 %** de l'échantillon. Rapporté à la population française, cela correspondrait à environ **3 millions de personnes**. Après exclusion des patients de moins de 18 ans et des patients cancéreux, les auteurs estiment que **le taux d'exposition à la dompéridone des adultes est de 6,4 %**, soit 31 190 personnes dans l'EGB avec une durée d'au moins 37j/an (choix retenu bien que non explicité et pouvant être discuté pour le calcul de la fraction attribuable à la dompéridone des morts subites en France).

La deuxième évaluation dans cette étude est celle du nombre des morts subites attribuables à la dompéridone. Pour cela, les auteurs ont utilisé des données disponibles dans la littérature provenant d'études cas-témoins : 3 études hollandaises publiées de 2005 à 2010, ainsi qu'une étude canadienne de 2010 et une étude anglaise de 2008 avec dans ces études des délais entre la mort subite et la notion d'une prise préalable de dompéridone de 7 j dans les études hollandaises et de 37j dans l'étude menée au Canada. Ces études amenaient à considérer que le risque de morts subites était **multiplié** par des chiffres (odds ratio OR) variant de **1,36 à 4,7** (dont l'un d'entre eux non significatif). Un risque relatif moyen (choisi à partir de ces résultats) a été déterminé à **2,8**, (2). C'est ce chiffre qui sera utilisé pour calculer le **nombre théorique de morts subites dues à la dompéridone en France en fonction du nombre de patients ayant pris ce médicament en 2012**. Ce sur-risque moyen ainsi déterminé a été utilisé pour calculer la fraction des décès qui pourraient être potentiellement attribuables à la dompéridone en prenant en compte la population adulte sans cancer exposée à ce médicament (6,4 %) et en tenant compte de corrections dont les principes ne sont pas clairs. Le chiffre alors proposé est de **231** sur le chiffre estimé de 20 000 morts subites hors cancer/ an en France.

De nombreuses critiques ont été formulées en ce qui concerne la méthodologie utilisée. Il est en effet difficile de faire des évaluations pour une population donnée à partir de données issues d'études cas-témoins obtenues dans d'autres pays où les modalités d'utilisation, les indications, les doses, les durées de traitement, la possibilité d'associations médicamenteuses à risque... peuvent être très différentes. De toute manière, les études cas-témoins ne permettent de déterminer qu'un OR (odds ratio ou rapport de cotes) qui compare deux groupes de patients qui ont développé ou non un événement et évalue la probabilité qu'il puisse y avoir association entre cet événement et la prise d'un médicament donné mais **dans ces conditions, le terme de décès attribuables peut être considéré comme inapproprié** sans permettre d'affirmer qu'il puisse y avoir un lien de causalité démontré (il ne s'agit pas d'un risque relatif).

Suite à la publication et la médiatisation des résultats de cette étude, l'ANSM a indiqué le 7 Avril 2015 que le nombre de personnes traitées par dompéridone a baissé de 30 % entre 2012 et 2014 (ce qui fait qu'une utilisation en France reste très importante) et a rappelé à cette occasion aux prescripteurs les recommandations de bon usage et de sécurité de ce médicament (3), recommandations que nous avons détaillées en Sept-Oct 2014.

Il est vrai que **l'utilisation de ce médicament est très (beaucoup trop) large**, 4 fois plus importante en moyenne que dans les autres pays européens et 10 fois plus qu'en Allemagne.

La dompéridone est actuellement disponible sous les noms de spécialités suivantes : **Motilium®** 10 mg (cp pelliculés, granulés effervescents 10 mg par sachet-dose, 1 mg/ml en suspension buvable), **Péridys®** (avec les 2 présentations, cp pelliculés à 10 mg et 1 mg/ml en suspension buvable) + **13 génériques** de cp pelliculés à 10mg, **8 génériques** de cp orodispersibles à 10 mg et enfin **1 générique** de suspension buvable à 1 mg/ml.

Le risque de mort subite, s'il est difficile à quantifier au niveau d'une population donnée comme cela a été tenté dans cette publication, existe et doit être pris en compte. Faut-il pour autant retirer ce produit du marché ?, ce qui en pratique n'est pas possible (ou difficile) dans la mesure où le réexamen européen du rapport bénéfice-risque qui a été réalisé récemment, reste favorable sous réserve du respect de certaines conditions d'utilisation (en termes d'indications, de durée de traitement, du respect de contre-indications...). Celles-ci ont été rappelées par l'ANSM dans son communiqué du 7 avril dernier.

Un strict respect de ces recommandations devrait permettre l'utilisation de ce médicament dans des indications particulières telles que la prévention et le traitement des nausées/vomissements induits par les traitements dopaminergiques des syndromes parkinsoniens (dont la maladie de Parkinson) ; la dompéridone est en effet l'un des rares neuroleptiques pouvant être utilisé chez le parkinsonien car elle est caractérisée par un très faible passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et elle n'aggrave donc pas le syndrome parkinsonien par son action anti-dopaminergique centrale, contrairement à quasiment tous les autres neuroleptiques. Ceci à l'exception de la clozapine (Leponex®) car son effet antiémétique s'explique par son action anti-dopaminergique « périphérique », au niveau de l'area postrema qui n'est pas protégée par la BHE. A noter que l'intérêt de la dompéridone chez les parkinsoniens a fait l'objet d'une demande de financement pour le PHRC national 2015 pour un essai thérapeutique contrôlé versus placebo, le niveau de preuve dans cette indication restant encore sous-optimal.

Il convient de prendre aussi en compte le fait que des cas de troubles extrapyramidaux associés à la prise de dompéridone ont été (très rarement) rapportés soit en pharmacovigilance, soit dans la littérature dont 2 publications récentes citées dans les Reflets de la littérature de ce numéro. Ce risque existe dans des situations où la barrière hémato-encéphalique est relativement perméable, chez l'enfant d'une part et chez les patients âgés et/ou déments d'autre part.

A noter par ailleurs que de façon exceptionnelle, des torsades de pointes ont été rapportées avec d'autres anti-émétiques anti-dopaminergiques (neuroleptiques cachés) (cf une référence concernant le métoclopramide (Primpéran®) dans les Reflets de la littérature de ce numéro) et la mise en évidence de 4 cas de QT longs/torsades de pointes (sur un total de 51) associés à la prise de métoclopramide dans un suivi

systématique sur 22 mois dans les 51 hôpitaux de la région de Berlin (où la dompéridone est très peu utilisée). Ceci ne peut se produire a priori que dans des conditions particulières car l'effet du métoclopramide est très faible, 100 fois plus faible que celui de la dompéridone sur les canaux HERG impliqués dans la repolarisation ventriculaire (le blocage de ces canaux pouvant être à l'origine de torsades de pointes) (4).

A suivre... en retenant qu'un **meilleur respect des recommandations d'utilisation devrait permettre une utilisation avec un rapport bénéfice-risque optimal, ceci :**

- en utilisant la dose efficace la plus faible possible (sans dépasser la dose maximale de 30mg/j ou 0,75 mg/kg/j chez l'enfant ou l'adolescent de moins de 35 kg pour la durée la plus courte possible (sans jamais dépasser une semaine),
- en contre-indiquant son utilisation en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère et en cas d'anomalie préalable de la repolarisation ventriculaire (vérifier le QT sur l'ECG),
- en n'associant pas la dompéridone à d'autres médicaments allongeant le QT, à des inhibiteurs du CYP 3A4 (antifongiques azolés, macrolides, ritonavir...) ou des médicaments hypokaliémiants.

et que nausées et vomissements ne signifie pas ipso facto prise de médicaments anti-émétiques (il ne s'agit en effet que de médicaments aux effets purement symptomatiques)

1- Estimating the number of sudden cardiac deaths attributable to the use of domperidone in France, Hill et al, *Pharmacoepidemiology and Drug safety*, 31 mars 2015

2- Domperidone: limited benefits with significant risk for sudden cardiac death. Hondhegem J. *Cardiovasc, Pharmacol* 2013 ; 61 (3) : 218-225

3- Dompéridone Recommandations pour minimiser le risque cardiaque, ANSM, 1er sept 2014

4- Comparison of the effects of metoclopramide and domperidone on HERG channels Claasen et al, *Pharmacology* 2005 ; 74 : 31-36

Texte relu par le Professeur KRYSKOWIAK dont certaines des remarques et propositions ont été prises en compte.

5- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ADALIMUMAB (Humira*)

Pneumopathie interstitielle - Pneumologie

Cas présenté par une femme de 59 ans traitée pour une maladie de Crohn. Un mois après le début du traitement, installation progressive de dyspnée, toux et sensation de fatigue. Aspect de pneumopathie interstitielle à la radio de thorax confirmée au scanner qui objective des opacités diffuses en verre dépoli avec des aspects de bronchiectasie cylindrique. Déficit fonctionnel de type restrictif avec diminution de la DLCO. Au lavage broncho-alvéolaire, 68 % de macrophages et 12 % d'éosinophiles. Evolution favorable après arrêt (et corticothérapie initiale). Spirométrie normalisée lors d'un bilan à 3 mois

Casanova MJ et al. Adalimumab-induced interstitial pneumonia in a patient with Crohns disease. World Journal of Gastroenterology. 2015 Feb 21;21(7):2260-2262.

BEVACIZUMAB (Avastin*)

Fistule trachéo-pleurale - Fistule trachéo-médiastinale - Pneumologie

Dans le cadre du traitement du cancer pulmonaire non à petites cellules par chimiothérapie (carboplatine et paclitaxel) et radiothérapie puis bévacizumab. Après 6 semaines de ce traitement, toux d'aggravation progressive avec expectorations jaunâtres et dyspnée. Mise en évidence d'une fistule trachéo-pleurale et trachéo-médiastinale. Traitement par stenting trachéal permettant une stabilisation de l'état du patient pendant 18 mois. Décès à la suite d'une hémoptysie massive après reprise d'une radiothérapie. Conséquence vraisemblable de l'effet anti-angiogène du bévacizumab.

Machuzak MS et al. Malignant tracheal-mediastinal-parenchymal-pleural fistula after chemoradiation plus bevacizumab: management with a Y-silicone stent inside a metallic covered stent. Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology. 2015 Jan;22(1):85-89. DOI :10.1097/LBR.000000000000099

BEVACIZUMAB (Avastin*)

Hématurie macroscopique - Urologie

Chez un homme de 81 ans après administration intravitréenne pour DMLA. Hématurie macroscopique 5 jours après la 1ère administration. L'année suivante, reprise de ce traitement et à partir de la 3ème injection (1/mois) hématurie macroscopique à nouveau, amenant à la découverte d'un carcinome urothélial de l'uretère de haut grade.

Lemor D et al. Recurrent hematuria in a patient with a previously undiagnosed transitional cell carcinoma of the right ureter after intravitreal bevacizumab (Avastin) injection : a case report. Cases and Brief Reports. 2015;9(1):45-46.

CEFEPIME (Axepim*)

Néphropathie interstitielle aiguë - Néphrologie

Responsable d'insuffisance rénale aiguë chez une femme de 62 ans traitée depuis 4 semaines (pour une mastoïdite) avec protéinurie. Diagnostic après biopsie rénale. Evolution rapidement favorable après l'arrêt du traitement. Dans cette observation, symptomatologie associée de dysgueusie et de sensations de malaise qui a disparu parallèlement au retour à la fonction rénale antérieure.

Mac K et al. Cefepime induced acute interstitial nephritis – a case report. BMC Nephrology [Internet]. 2015 Dec [cited 2015 May 11];16(15). Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2369/16/15DOI:10.1186/s12882-015-0004-x>

CITALOPRAM (Seropram*)

Hyponatrémie - Métabolisme

Cas chez une femme de 84 ans attestant du fait que l'hyponatrémie induite par les ISRS peut être particulièrement sévère. Chez cette femme (n'ayant par ailleurs qu'une HTA traitée par losartan), après 7 jours de traitement, syndrome confusionnel, vomissements puis baisse marquée de vigilance. Le bilan retrouve une fonction rénale seulement discrètement altérée et une natrémie à 100 mmol/l avec une osmolalité urinaire à 378 mOsm/kg, sérique à 212, sodium urinaire à 45 mmol/l. Amélioration clinique rapide après sérum salé hypertonique, natrémie remontée à 106 mmol/l (en 6 h) puis 117 (en 24 h). Sortie de l'hôpital à 131 mmol/l au bout 6 jours, avec comme seul traitement, le losartan. Six mois plus tard, natrémie confirmée normale (136 mmol/l).

Patil RV et al. Citalopram-induced severe hyponatremia. Journal of Acute Medicine. 2014 Dec;4(4):145–147. DOI:10.1016/j.jacme.2014.08.002

DOMPERIDONE (Motilium*)

Dystonie aiguë - Neurologie

Rapportée chez un garçon de 13 ans, sans antécédent neurologique personnel ou familiaux, relevant ce médicament pour vomissements persistants survenus lors d'une infection virale. Le 4ème jour du traitement à des doses correspondantes à celles recommandées (ici inefficaces sur les vomissements), dystonie oro-mandibulaire. Régression de celle-ci (sans réapparition ultérieure) dans les jours suivant l'arrêt de la dompéridone. Observation rappelant que ce médicament qui ne passe généralement que peu la barrière hémato-encéphalique mais qui peut être plus importante chez l'enfant (comme chez la personne âgée et/ou démente).

Dhakal OP et al. Domperidone-induced dystonia: a rare and troublesome complication. BMP Case Reports. 2014 Jun 27;2014(juin):bcr2013200282–bcr2013200282. DOI:10.1136/bcr-2013-200282

DOMPERIDONE (Motilium*)

Dyskinésies tardives - Neurologie

Rapportées chez une patiente âgée de 75 ans vue pour des troubles cognitifs et des modifications de personnalité. A l'examen clinique, mise en évidence de mouvements choréo-athétosiques. Cette patiente prenait de façon continue depuis 10 ans de la dompéridone a priori pour un reflux gastro-œsophagien. Après arrêt complet et brutal de la dompéridone, le médecin ayant évoqué le rôle possible de celle-ci pour ces troubles, syndrome de sevrage avec accès psychotique, hallucinations, idées suicidaires. Evolution ultérieure favorable (après 2-3 semaines) sous rispéridone (traitement qui pourra ensuite être réduit très progressivement sur plusieurs mois). Persistance des seuls troubles cognitifs. Observation particulière illustrant la possibilité de passage de la dompéridone à travers la barrière hémato-encéphalique chez le patient âgé et dément.

Roy-Desruisseaux J et al. Domperidone-induced tardive dyskinesia and withdrawal psychosis in an elderly woman with dementia. Ann Pharmacother. 2011 Sep;45(9):e51. DOI:10.1345/aph.1Q214

FLUVOXAMINE (Floxyfral*)

Cataracte - Ophtalmologie

Chez une femme de 19 ans qui avait reçu de la fluvoxamine pour anxiété - dépression pendant 7 mois. Baisse rapide de l'acuité visuelle amenant à mettre en évidence une cataracte bilatérale. Phacoémulsification avec implantation de lentilles intra-oculaires. Cas très illustratif car survenant chez quelqu'un de particulièrement jeune. Les auteurs ont évalué le recours à la chirurgie de cataracte chez des patients sous fluvoxamine versus des patients contrôles ne recevant pas ce médicament l'incidence est trouvée augmentée de + 50 % sous fluvoxamine.

Kisilevsky E et al. Case of rapid bilateral cataract development in teenager using selective serotonin reuptake inhibitors. Canadian Journal of Ophthalmology / Journal Canadien d'Ophtalmologie. 2014 Oct;49(5):e114–e115. DOI:10.1016/j.jcjo.2014.06.005

ISONIAZIDE (Rimifon*...)

Insuffisance hépatique - Hépato-gastro-entérologie

Série de 19 cas avec un niveau suffisant d'imputabilité chez 14 femmes et 5 hommes de 17 - 66 ans. La durée du traitement avant apparition des anomalies hépatiques : 21 jours-8 mois. Dans tous les cas, encéphalopathie et troubles de coagulation. Dans 15 cas, ont été mis en évidence des anticorps dirigés contre l'isoniazide et les cytochromes P450, 3A4, 2E1 et 2C9 ainsi que dans plusieurs cas des anticorps dirigés contre protéines natives ou modifiées par l'isoniazide.

Metuschi IG et al. Detection of anti-isoniazid and anti-cytochrome P450 antibodies in patients with isoniazid-

MESALAZINE (Pentasa*)

Cardiomyopathie - Cardiovasculaire

Chez un homme de 31 ans traité pour colite ulcéreuse. Au bout de 3 jours de traitement, hospitalisation en urgence pour douleurs thoraciques. A l'ECG sous-décalage ST ondes T biphasiques. Rapidement choc cardiogénique. Après prise en charge en soins intensifs, IRM mettant en évidence des aspects de myocardite atypique. A la biopsie, mise en évidence de capillaires distendus avec des micro-thrombi, vacuolisation des cardiomyocytes, oedème interstitiel, hémorragies localisées... Au 3ème jour, situation clinique compliquée par la survenue d'un AVC. Après traitement inotrope avec assistance mécanique, amélioration progressive. Sortie au bout de 27 jours.

Fleming K et al. Proposed case of mesalazine-induced cardiomyopathy in severe ulcerative colitis. World Journal of Gastroenterology. 2015 Mar 21;21(11):3376–3379.

METOCLOPRAMIDE (Primpéran*)

Torsade de pointes - Cardiovasculaire

Chez un patient de 86 ans, insuffisant cardiaque recevant ce médicament au long cours dans le cadre d'un reflux gastro-œsophagien. L'allongement du QT puis la torsade de pointes se sont produits lors d'une hospitalisation pour décompensation de son insuffisance cardiaque avec insuffisance rénale aiguë (administration de furosémide). Le QT initial à l'entrée à l'hôpital était normal. Rôle de l'accumulation dans l'organisme de ce médicament éliminé à 80 % par voie rénale ?

Siddique SM et al. Metoclopramide as a possible cause of prolonged QT syndrome and torsade de pointes in a patient with heart failure and renal insufficiency. Ann Intern Med. 2009;150:502–504.

NICORANDIL (Ikorel*, Adancor*...)

Ulcération colique - Hépto-gastro-entérologie

Après 8 ans de traitement chez une femme de 76 ans suivie pour cardiopathie ischémique, ACFA, insuffisance cardiaque. Perte de poids inexpliquée. Mise en évidence dans le bilan digestif d'ulcérations très étendues objectivées à la coloscopie de la jonction iléocœcale jusqu'à la terminaison du colon ascendant. Nécessité de la réalisation d'une hémicolectomie.

Jacob JV. Nicorandil-induced colonic ulceration. BMJ Case Reports. 2015 Feb 20;2015(feb20 1):bcr2014205310–bcr2014205310. DOI :10.1136/bcr-2014-205310

OXYCODONE (Oxynorm*, Oxycontin*...)

Troubles neurologiques centraux - Neurologie

Chez des nourrissons, étude cas-contrôle permettant de conclure à un rôle de l'allaitement par une mère traitée par ce morphinique depuis au moins 4 jours.

Lam J et al. Putative association of ABCB1 2677G > T/A with oxycodone-induced central nervous system depression in breastfeeding mothers. Therapeutic Drug Monitoring. 2013 Aug;35(4):466–472.

DOI :10.1097/FTD.0b013e318288f158

PAROXÉTINE (Déroxat*)

Pneumopathie diffuse - Pneumologie

Chez une femme de 41 ans traitée par paroxétine depuis 6 mois et qui a reçu un traitement par clarithromycine pendant 7 jours pour infection des voies aériennes supérieures. Début de la dyspnée dans le mois précédent avec aggravation progressive et expectorations muqueuses. A la radio, infiltrats interstitiels diffus des deux champs pulmonaires. Au scanner, infiltrats alvéolaires diffus et opacités en verre dépoli d'aspect réticulo-nodulaire. Evolution favorable dans les semaines suivant l'arrêt. A distance, reprise (par erreur) du même traitement et 2 mois plus tard hospitalisation pour insuffisance respiratoire aiguë avec réapparition d'images radio et scanner en tous points comparables à celles du 1er épisode. Dans les 2 ans suivants, pas de nouvel épisode d'insuffisance respiratoire (et pas de reprise de paroxétine). Retour à des images normales du scanner thoracique.

Antonello N et al. Pulmonary Drug Toxicity: Presentation of a Case of Recurrent Diffuse Alveolar Damage Caused by Paroxetine. American Journal of Therapeutics. 2015;22(2):e43–e47. DOI :10.1097/MJT.0b013e31829ed1f2

RIVAROXABAN (Xarelto*)

Hémorragie digestive - Hépto-gastro-entérologie

Chez une femme de 50 ans transplantée cardiaque initialement sous fluindione (Préviscan*), passage au rivaroxaban (15 mg/j) du fait de difficulté à adapter le traitement AVK. Elle recevait comme traitement immuno-suppresseur tacrolimus et mycophénolate. Sa clairance de la créatinine était à 25 ml/min. Au bout de 8 jours, hospitalisation pour hémorragie digestive basse avec anémie aiguë. 12 heures après la dernière dose de rivaroxaban, activité anti-Xa à 440 mg/ml. Reprise de la fluindione sans réapparition d'hémorragie digestive. Rôle de l'interaction avec les immunosuppresseurs-inhibiteurs de calcineurine (médicaments métabolisés comme le rivaroxaban par CYP 3A4).

Ambrosi P et al. Anticoagulation with a new oral anticoagulant in heart transplant recipients. International Journal of Cardiology. 2013 Oct;168(4):4452–4453. DOI :10.1016/j.ijcard.2013.06.148

SORAFENIB (Nexavar*)

Pneumopathie interstitielle - Pneumologie

D'évolution fatale chez un patient de 59 ans traité pour un carcinome hépatocellulaire. Arrêt au bout de 2 semaines pour syndrome mains-pieds puis reprise de ce traitement ultérieurement 19 jours après reprise, dyspnée d'aggravation progressive, toux, fébricule, sensation de faiblesse. Râles crépitants à l'auscultation, désaturation O₂, hyperleucocytose, élévation des transaminases. A la radio, cardiomégalie et épanchement pleural. Malgré la prise en charge (diurétiques, oxygénothérapie), aggravation de la dyspnée et de l'hypoxie. Evolution fatale dans les 3 jours. A l'autopsie, d'une part cirrhose, d'autre part altérations alvéolaires diffuses sévères et diagnostic de pneumopathie interstitielle.

Yamaguchi T et al. Interstitial pneumonia induced by sorafenib in a patient with hepatocellular carcinoma: An autopsy case report. Oncology Letters. 2015 Apr;9(4):1633-1636. DOI :10.3892/ol.2015.2934

STRONTIUM RANELATE (Protelos*)

DRESS syndrome - Dermatologie

Série de quatre cas chez des patientes âgées (74 - 85 ans) avec une évolution fatale (dans les 25 à 78 jours après installation de la symptomatologie) dans 2 cas de complications septiques, dans un cas une hépatite fulminante avec insuffisance rénale sévère, dans le dernier d'une cause non précisée.

Cacoub P et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in patients receiving strontium ranelate. Osteoporosis International. 2013 May;24(5):1751-1757.

TELAPREVIR (Incivo*)

Hypoglycémie - Métabolisme

Chez un patient de 56 ans, obèse, diabétique, hypertendu chez qui à la suite d'un diagnostic d'hépatite C, un traitement par télaprevir (associé à peginterferon alpha 2a et ribavirine) a été institué. Efficacité sur la charge virale mais survenue d'épisodes d'hypoglycémie nécessitant l'arrêt des antidiabétiques (sitagliptine et metformine). Réélévation des niveaux de glycémie seulement après l'arrêt du télaprevir.

Tallon de Lara P et al. Does telaprevir possess a direct antidiabetic effect? Liver International. 2014 Jul;34(6):967-969. DOI :10.1111/liv.12440

TOCILIZUMAB (RoActemra*)

Eruption psoriasiforme - Dermatologie

Correspondant à un effet paradoxal comme cela a été décrit avec les anti-TNFalpha (médicaments indiqués dans le traitement du psoriasis). Est concerné ici un anticorps humanisé dirigé contre le récepteur de l'interleukine 6. La patiente traitée pour un rhumatisme psoriasique a développé des effets paradoxaux successivement sous anti-TNF (infiximab) puis sous tocilizumab : même éruption pustuleuse palmo-plantaire.

Sparsa L et al. Réactions cutanées paradoxales sous traitement par tocilizumab. Rev Med Int. 35:613-616.

VORICONAZOLE (Vfend*)

Carcinome épidermoïde de la peau - Dermatologie

Rapporté ici chez un adolescent après développement d'une photosensibilité sous voriconazole dans le cadre d'une prévention antifongique sous immunosuppresseurs suite à une greffe de moelle osseuse dans le cadre du traitement d'une leucémie aiguë lymphoblastique. Après 4 ans de traitement par voriconazole, développement au niveau du cou d'une lésion cutanée avec gonflement, érythème (5 x 12 mm) avec des bordures irrégulières et un centre ulcéré. Diagnostic affirmé histologiquement.

Smart SE et al. An adolescent with a skin lesion. Squamous cell carcinoma of the skin secondary to voriconazole-induced photosensitivity. JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery. 2014 Oct 1;140(10):979-980. DOI :10.1001/jamaoto.2014.1837

VORICONAZOLE (Vfend*)

Périostose - Ostéofluorose - Rhumatologie

Série de 5 cas (1 nourrisson, 2 enfants et 2 adultes). Pour le nourrisson âgé de 3 mois (à noter que ce médicament ne doit pas être administré avant 2 ans, cf RCP), diagnostic d'aspergillose disséminée et traitement par voriconazole pendant 4,5 mois. Pleurs lors des mobilisations cessant lors du retour à l'immobilité. Mise en évidence de taux élevés de phosphatases alcalines et dans un second temps d'un taux excessifs de fluor plasmatique. A la radio, réactions périostées diffuses, élargissement de la diaphyse, des fémurs et des tibias. Dans les 48 heures du passage au posaconazole, moins d'irritabilité et amélioration de la tolérance à la mobilisation. Dans les 3 semaines, correction partielle des anomalies biologiques. Description associée de 4 cas (2 enfants, 2 adultes, 2,5 - 19 ans) traités depuis plus de 3 mois et ayant présenté une fluorose osseuse et périostose avec à chaque fois des taux élevés de fluor.

Tarlock K et al. Elevated fluoride levels and periostitis in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients receiving long-term voriconazole. Pediatric Blood & Cancer. 2015 May;62(5):918-920. DOI :10.1002/pbc.25283



VigipharmAmiens



SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A- Nouvelles conditions de prescription et de délivrance du valproate et de ses dérivés	2
B- La FDA fait état d'un risque d'interaction entre alcool et varénicline (Champix®)	2
C- Information de l'ANSM sur le risque d'avortements spontanés et de malformations en cas d'exposition au mycophénolate (Cellcept® et génériques, Myfortic®) pendant la grossesse	2
D- Recommandations d'un déremboursement de l'olmésartan par le Commission de Transparence	3
2- QUELS SONT LES MÉDICAMENTS PRIS PAR UNE MÈRE ALLAITANT SON ENFANT ET RESPONSABLES CHEZ CE DERNIER D'EFFETS INDÉSIRABLES SIGNALÉS A LA PHARMACOVIGILANCE EN FRANCE ?	3
3- QUELQUES ÉCHOS DE PHARMACOVIGILANCE A LA DERNIERE RÉUNION ANNUELLE DES SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACOLOGIE ET DE THÉRAPEUTIQUE (CAEN 2015)	
A) Attention aux changements d'une forme de principe actif à une autre correspondant à un sel différent	4
B) Attention au risque d'idées suicidaires et de suicides sous fluoroquinolones	4
C) Des effets indésirables tendineux possibles après instillation de gouttes auriculaires d'une Fluoroquinolone	4
D) Les fluoroquinolones peuvent aussi être responsables d'atteintes hépatiques sévères	5
E) La quétiapine (Xéroquel®), un neuroleptique récent à risque avéré de dépendance ?	5
F) Les neuropathies optiques sont un effet indésirable non exceptionnel des anti-TNFα	5
G) Dans quel délai apparaissent les diabètes sucrés induits par les antipsychotiques ?	5
H) Alopecie et effets indésirables au niveau des ongles sous voriconazole	5
I) Certaines vaccinations peuvent-elles être responsables d'urticaire au froid ?	5
J) Tentatives de suicide et lévétiracétam (Keppra®)	6
K) Le racécadotril (Tiorfan®) peut favoriser la survenue d'angioedèmes	6
L) Le fingolimod peut être responsable d'œdème maculaire	6
M) Les présentations picardes à cette réunion de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique	6
4 - 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



PERIODES DE FORTES CHALEURS : RAPPEL RAPIDE DES RECOMMANDATIONS DE BON USAGE DES MÉDICAMENTS

Suite à l'expérience acquise après l'épisode de canicule de 2003, il paraît important de rappeler en cette période où les températures s'envolent, qu'il est important en particulier de prendre en compte ce risque chez les personnes âgées et de faire une évaluation rigoureuse de l'état d'hydratation du patient avant toute décision thérapeutique l'ensemble des traitements en cours (automédication comprise). Il convient de réévaluer le rapport bénéfice/risque individuel, notamment pour les médicaments qui, comme **les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les ARA II**, interfèrent avec la fonction rénale. Les patients sous **diurétiques** doivent tout particulièrement avoir des apports hydriques et sodés adaptés.

Il faut tenir compte du fait que la déshydratation peut modifier le profil cinétique de certains médicaments prescrits au long cours, notamment le lithium, les antiépileptiques, la digoxine et les antiarythmiques. A titre d'exemple en particulier chez la personne âgée, vérifier si la fonction rénale ne s'est pas altérée au point de mettre en cause la prescription de certains médicaments comme les anticoagulants oraux directs. De nombreux médicaments à visée neurologique ou psychiatrique peuvent perturber les systèmes d'adaptation de l'organisme à la chaleur soit par leur action centrale interférant avec la thermorégulation (neuroleptiques et antidépresseurs sérotoninergiques), soit car ils limitent la sudation comme les médicaments ayant des effets anticholinergiques.

De plus, les dispositifs transdermiques peuvent se décoller sous l'effet de l'hypersudation, ou au contraire subir des modifications de cinétique en raison de la vasodilatation sous-cutanée liée à la chaleur. Enfin, les règles de conservation des médicaments doivent être adaptées en cas de fortes chaleurs, avec un contrôle régulier de la température des réfrigérateurs pour ceux qui relèvent d'une conservation entre +2 et +8° C et une attention particulière pour certaines formes galéniques sensibles à la chaleur (suppositoires, crème, ovules).

Pour plus d'information, voir site ANSM (ansm-sante.fr) Mise au point sur le bon usage des médicaments en cas de vague de chaleur juin 2015.

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

A- Nouvelles conditions de prescription et de délivrance du valproate et de ses dérivés

Celles-ci font suite à des propositions faites par le PRAC fin 2014 de renforcer les restrictions relatives à la prescription du valproate et de ses dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) chez les femmes en âge de procréer.

Le RCP de ce médicament, utilisé dans l'épilepsie et les troubles bipolaires, précise déjà qu'il ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer, sauf en cas de réelle nécessité.

Il est rappelé que le risque tératogène « est mentionné dans l'information médicale du produit depuis 1986 et a été précisé à plusieurs reprises depuis ».

Les nouvelles mesures sont les suivantes : la prescription initiale et annuelle du valproate est désormais réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie selon l'indication.

La patiente doit formuler un accord de soins après avoir reçu une information complète.

L'ANSM indique également que pour toute délivrance du médicament par le pharmacien, « la prescription initiale annuelle par un spécialiste et la présentation d'un accord de soins signé, sont obligatoires ». Cette obligation existe « dès à présent pour toutes les initiations de traitement », et « dès que possible, et au plus tard le 31 décembre 2015, pour les patientes en cours de traitement ».

Le renouvellement pourra être effectué « par tout médecin, dans la limite d'un an, au terme duquel un neurologue devra réévaluer l'indication du traitement.

De plus, le rapport bénéfices/risques du traitement devra être réévalué « régulièrement et au moins une fois par an, notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une grossesse et en urgence en cas de grossesse ».

Il est de plus rappelé ce qui figure déjà dans le RCP que les femmes en âge de procréer qui devraient tout de même prendre du valproate doivent impérativement utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Trois documents sont mis à disposition :

- un guide d'information à destination des médecins prescripteurs,
- une brochure d'information à destination de la patiente et/ou de son représentant légal,
- et un formulaire d'accord de soin qui devra être « signé par le spécialiste et par la patiente et/ou son représentant légal, avant toute prescription annuelle ».

L'agence rappelle les risques associés au valproate : il expose à un risque de malformations congénitales dans environ 10 % des cas (en particulier anomalies de fermeture du tube neural spina bifida), soit une fréquence environ 3-4 fois supérieure à celle observée dans la population générale.

Et des données plus récentes montrent que les enfants exposés pendant in utero présentent également un risque élevé de troubles graves neuro-développementaux : retards dans l'acquisition de la marche ou de la parole, troubles de mémoire, capacités intellectuelles plus faibles, risque accru d'autisme et trouble du déficit de l'attention/hyperactivités (TDAH).

Point d'information ANSM 26/05/2015. (ansm-sante.fr)

B- La FDA fait état d'un risque d'interaction entre alcool et varéclique (Champix®)

Ceci fait suite à l'analyse de 48 cas, 11 avec majoration de la sensation d'ivresse (avec en particulier un accident de la route) et 37 de comportements agressifs ainsi que des troubles mnésiques (43 % des patients ayant présenté des comportements ne s'en souvenaient pas ou en avaient un souvenir confus). La FDA a par ailleurs initié depuis 2007 une surveillance des troubles neuropsychiatriques avec ce médicament pour laquelle des conclusions sont a priori attendues pour la fin de l'année.

C- Information de l'ANSM sur le risque d'avortements spontanés et de malformations en cas d'exposition au mycophénolate (Cellcept® et génériques, Myfortic®) pendant la grossesse

Rappel de l'importance de se conformer strictement aux indications des AMM (prévention du rejet de greffe d'organes) d'observer la plus grande prudence chez les femmes en âge de procréer et de les informer du risque, dans l'attente des conclusions de l'évaluation européenne en cours.

Les femmes en âge de procréer :

- doivent être informées du risque malformatif du mycophénolate et de la nécessité d'éviter une grossesse en cours de traitement et 6 semaines après la fin du traitement,
- ne doivent débuter un traitement par mycophénolate qu'après avoir obtenu le résultat négatif d'un test de grossesse,
- doivent utiliser une méthode de contraception efficace avant le début du traitement, pendant toute la durée de celui-ci et jusqu'à 6 semaines après l'arrêt du mycophénolate.

ANSM, juin 2015 (ansm-sante.fr)

D- Recommandation d'un déremboursement de l'olmésartan par la Commission de Transparence

Début juin 2015, la Commission de Transparence à la Haute Autorité de Santé (HAS) a proposé de radier de la liste des médicaments remboursés aux assurés sociaux ainsi que de celle des médicaments agréés aux collectivités l'olmésartan jugeant son service médical rendu (SMR) insuffisant. Cette prise de position tient compte des données de pharmacovigilance ayant mis en évidence un risque d'entéropathie sévère (« pseudo-maladie cœliaque ») d'abord rapporté en 2012 aux USA et ensuite largement confirmé dont un cas particulièrement démonstratif au CHU d'Amiens publié en 2013.

Certes, le risque absolu est faible (inférieur à 1 pour 10 000 patients traités pour des durées d'exposition supérieures à 2 ans). Il justifie cependant de **reconsidérer la prescription de ce médicament dès maintenant** et sans attendre un an, période au bout de laquelle le déremboursement de la molécule devrait être effectif. La prescription de ce médicament pour les raisons rappelées par la Commission de Transparence :

- de l'efficacité démontré uniquement en termes de réduction des chiffres tensionnels,
- de l'absence de démonstration d'un effet de ce sartan contrairement à la plupart des autres en termes de morbi-mortalité,
- d'un sur-risque documenté d'entéropathies très rares mais graves, qui n'existe pas avec les autres sartans, avec les IEC ou les autres antihypertenseurs.

Les spécialités à base d'olmésartan sont pour rappel :

- pour l'olmésartan seul, Alteis et Olmetec 10, 20 et 40 mg
- pour son association à l'hydrochlorothiazide Altéis Duo et CoOlmetec (pour les 2 avec les dosages 20/12,5 mg, 20/25 mg, 40/12,5 et 40/25)

- pour son association à l'amlodipine : Axeler et Sévikar (20/5 mg, 40/5 mg, 40/10 mg).

2- QUELS SONT LES MÉDICAMENTS PRIS PAR UNE MÈRE ALLAITANT SON ENFANT ET RESPONSABLES CHEZ CE DERNIER D'EFFETS INDÉSIRABLES SIGNALÉS A LA PHARMACOVIGILANCE EN FRANCE ?

C'est la question qui est posée dans cette étude des cas de la base nationale de pharmacovigilance en analysant les cas notifiés en France entre 1985 et 2011. On retrouve entre ces deux dates de notifications concernant 174 nourrissons allaités (avec un total de 276 effets indésirables enregistrés, 1 ou plusieurs pour les cas).

Les médicaments en cause sont en premier des médicaments agissant sur le système nerveux central (anti-épileptiques, anxiolytiques de type benzodiazépine et morphiniques) puis des médicaments à visée digestive et métabolique, puis des antibiotiques (bêta-lactamines et macrolides)... Si l'on considère les principes actifs, le paracétamol arrive en tête (mais ceci correspond à un biais lié à une place importante de son association au dextropropoxyphène (Di Antalvic) retiré depuis quelques années du marché) avec des cas d'hypotonie, d'apnée, de détresse respiratoire, de bradycardie en rapport avec les effets opiacés du dextropropoxyphène).

Le principe actif ensuite le plus souvent en cause est l'**hydroxyzine** (Atarax® et génériques) antihistaminique H1 avec des effets anticholinergiques, responsables d'effets neurologiques centraux (sédation, excitation), cardiovasculaires (malaise et cyanose) et digestifs (surtout ralentissement du transit). Le principe actif ensuite en cause était le **kétoprofène** (8 notifications dont 4 correspondant à des effets indésirables graves : ulcération oesophagienne, gastrite érosive, hémorragie méningée et insuffisance rénale).

La **lamotrigine** est l'anti-épileptique qui ressort en premier dans cette liste (sédation, hypotonie, perte de poids). Le risque est connu et des effets indésirables graves rapportées chez des nourrissons allaités à type de dépressions respiratoires par ex (3). La lamotrigine passe de façon importante dans le lait maternel comme en témoigne une étude mettant en évidence des concentrations dans le lait correspondant à 74 % des concentrations mesurées chez la mère (4).

Ressortent également de cette enquête le risque particulier des **agonistes morphiniques** ici plus particulièrement explicité pour le dextropropoxyphène qui ne fait plus partie de la pharmacopée. **La codéine**, un autre agoniste faible des récepteurs opiacés est également comme tous les morphiniques, contre-indiquée au cours de l'allaitement. Il y a un risque d'hypotonie et de pauses respiratoires en cas de doses supratherapeutiques ou, de façon imprévisible d'un polymorphisme génétique, comme illustré dans un cas publié de décès d'un nourrisson allaité par une mère prenant cet analgésique. Dans ce cas, il avait été démontré que la mère comme l'enfant étaient des métaboliseurs dits ultrarapides du cytochrome CYP2D6, l'une des voies métaboliques de transformation de la codéine en morphine (5).

Dans la série rapportée dans ce bilan de pharmacovigilance, on retrouve également une place non négligeable pour les **benzodiazépines à longue demi-vie et/ou avec des métabolites actifs**. Il s'agit des effets chez le nourrisson allaité ou l'imputabilité est la plus forte avec des cas de pauses respiratoires, de sédation marquée et d'hypotonie. Les molécules impliquées sont le diazépam, le bromazépam (Lexomil®) et le clonazépam (Rivotril®). Dans le RCP, on ne retrouve cependant que la notion d'un allaitement déconseillé avec ces benzodiazépines de longue demi-vie.

1- Soussan C. et al. Drug-induced adverse reactions via breastfeeding : a descriptive study in the french pharmacovigilance database. Eur J Clin Pharmacol 2014 ; 70 : 1361-6.

2- Sachs HC. Committee on drugs. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk : an update on selected topics. Pediatrics 2013 ; 132 : e 796-809.

3- Nordmo E. et al. Severe apnea in an infant exposed to lamotrigine in breast milk. Ann Pharmacother 2009 ; 43 : 1893-7.

4- Kacirova I. et al. Serum levels of lamotrigine in breast feeding mothers maternal milk and nursed infants. Bacis Clin Pharmacol 2011 ; 109 : 135-6.

5- Koren G. et al. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. Lancet 2006 ; 368 : 704.

3- QUELQUES ÉCHOS DE PHARMACOVIGILANCE A LA DERNIÈRE RÉUNION ANNUELLE DES SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACOLOGIE ET DE THÉRAPEUTIQUE (CAEN 2015)

A) Attention aux changements d'une forme de principe actif à une autre correspondant à un sel différent

Ce point a déjà été discuté pour certains médicaments. Par exemple, les génériques du clopidogrel qui correspondent à des sels différents ou le COVERSYL 4 mg (tert-butylamine de périndopril) qui est devenu le COVERSYL 5 mg (périndopril arginine) lorsque les génériques de tert-butylamine (donc doses à 4 mg de ce sel). L'an dernier, Stagid® (embonate de metformine) a fait l'objet d'une rupture d'approvisionnement et devait alors être remplacé par une autre forme de metformine qui correspondait à un sel différent (chlorhydrate). Or

Stagid 700 mg contient 280 mg de metformine-base alors que Glucophage 500 mg correspond à 390 mg de metformine-base. Cette correction doit être faite pour l'ensemble des dosages de Glucophage (Glucophage 850 mg = 663 mg, Glucophage 1000 = 780 mg) ce qui est vrai aussi pour les génériques qui correspondent comme le Glucophage à du chlorhydrate de metformine. Une enquête réalisée dans 9 pharmacies de la région de Marseille a montré que la très grande majorité des patients ont reçu des doses de metformine correspondant, des doses supérieures à ce qu'ils recevaient auparavant avec semble-t-il des effets indésirables (en règle générale heureusement mineurs) plus fréquents.

B) Attention au risque d'idées suicidaires et de suicides sous fluoroquinolones

Les fluoroquinolones peuvent être à l'origine d'effets indésirables neuropsychiatriques, psychose de type accès maniaques ou syndrome dépressif. S'ils sont considérés comme exceptionnels, ils doivent cependant être pris en compte comme le rappelle une série de 3 cas de patients âgés de 62 à 82 ans qui se sont suicidés par déféstration dans les 2 à 5 jours de la mise en route du traitement (2 fois ciprofloxacine, 1 fois ofloxacine). Dans 2 cas, les patients étaient connus comme dépressifs. Par ailleurs, on retrouve dans la base nationale de pharmacovigilance 11 notifications d'idées suicidaires avec cette classe d'antibiotiques entre 2004 et 2014 (7 = ofloxacine, 2 = moxifloxacine, 2 = ciprofloxacine), chez des patients ayant des antécédents de dépression dans la majorité des cas. Attention donc à cet effet indésirable mal connu d'une classe d'antibiotique largement utilisé car de large spectre d'action et avec globalement une bonne sécurité d'emploi.

C) Des effets indésirables tendineux possibles après instillation de gouttes auriculaires d'une fluoroquinolone

Cette voie locale n'exclut pas un passage systémique de la molécule avec pour résultante des effets habituellement vus pour les administrations par voie générale. C'est ce que confirme un cas rapporté au CRPV de Nantes : patient de 58 ans qui a présenté dans l'heure qui suivait la 3^{ème} instillation d'ofloxacine (traitement d'une otite bilatérale) une tendinite achilléenne bilatérale avec atteinte également des genoux, des épaules et des poignets. Il a fallu 7 semaines avant que le traitement ne soit interrompu (le patient alors très handicapé). Ce patient avait déjà présenté 12 ans plus tôt une atteinte tendineuse après prise de 5 comprimés d'ofloxacine... Toujours avoir bien conscience qu'une forme d'administration locale peut avoir des effets généraux.

D) Les fluoroquinolones peuvent aussi être responsables d'atteintes hépatiques sévères

Comme le confirme une étude de la base nationale de pharmacovigilance par le CRPV de Nantes à qui avait été notifié un cas d'hépatite fulminante survenue sous ofloxacine. 21 cas d'atteinte hépatique fulminante imputable à une fluoroquinolone (excluant les cas d'atteintes hépatiques dans le cadre d'un DRESS) ont été retenus dont 19 d'évolution fatale. Le délai moyen de survenue était de 16 jours [2 - 48]. Les différentes fluoroquinolones pouvaient être en cause en particulier avec les plus utilisées comme la ciprofloxacine ET l'ofloxacine. Le risque de réaction croisée n'est pas clairement démontré. Selon des études épidémiologiques le risque d'atteintes hépatiques aiguës (fulminantes ou non) est de 1 à 6 cas pour 100 000 patients traités. Si ce risque est très rare, il est néanmoins réel.

E) La quétiapine (Xeroquel®), un neuroleptique récent à risque avéré de dépendance ?

C'est la question posée par le CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) de Montpellier, lequel a fait un point de littérature sur le sujet. Ce médicament a été mis sur le marché en 1997 aux USA et en 2011 en France pour le traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires. Son mécanisme d'action, complexe implique une interaction avec de nombreux neurotransmetteurs dans le SNC, en particulier, outre l'effet antagoniste dopaminergique, un effet agoniste partiel 5 HT1A et des effets sur les récepteurs α_1 et α_2 adrénergiques, les récepteurs-cholinergiques et histaminergiques. Des rapports se multiplient sur le mésusage et la consommation abusive de ce médicament. Ce phénomène est plus particulièrement connu aux USA où ce médicament est retrouvé dans la rue sous les noms de « Quell », « Susie-Q », « Baby heroin »... dans le cadre de mélanges à la cocaïne. Une vingtaine de cas d'« usages détournés » ont été publiés dans la littérature internationale. Les effets recherchés étaient l'induction du sommeil, l'anxiolyse, la sédation, la recherche de sensation de bien-être voire l'euphorie. Pour ce faire, on retrouve des patients qui ont aggravé ou simulé des manifestations de type schizophrénie pour obtenir des prescriptions. Des cas d'utilisation à type d'abus ou de dépendance ont été enregistrés par le réseau français des CEIP.

F) Les neuropathies optiques sont un effet indésirable non exceptionnel des anti-TNF α

Le CRPV de Caen a évalué dans la base nationale (ainsi que dans les données du réseau que constitue le Club Francophone de la Sclérose en Plaques) les neuropathies optiques imputables à un anti-TNF α . 28 cas ont pu être identifiés : 12 sous infliximab (Remicade®), 10 sous adalimumab (Humira®) et 8 sous étanercept (Enbrel®). Ces anti-TNF avaient pour indication principale les maladies inflammatoires du tube digestif. Les durées moyennes de traitement avant survenue d'effets indésirables visuels étaient de plusieurs mois (baisse de l'acuité visuelle, scotome, photophobie, phosphènes). Chez les deux tiers des patients, l'atteinte était unilatérale.

Dans 3/4 des cas, le traitement a été interrompu avec une administration de corticoïdes (dans la moitié des cas) avec la très grande majorité des cas une évolution favorable. Dans aucun des cas, il n'y a eu évolution vers une atteinte démyélinisante type sclérose en plaques. On peut considérer que les neuropathies optiques correspondent à la forme la plus habituelle des effets démyélinisants de ces médicaments (du fait de leur action immunosuppressive et d'induction possible d'effets auto-immuns). Leur pronostic est favorable après l'arrêt de l'anti-TNF en cause.

G) Dans quel délai apparaissent les diabètes sucrés induits par les antipsychotiques ?

C'est la réponse qu'ont recherché des membres des CRPV de Bordeaux et Toulouse en consultant la base de pharmacovigilance de l'OMS. Sur 273 173 notifications enregistrées dans cette base, 4 316 correspondent à la survenue d'un diabète attribué à un médicament antipsychotique, 58 % pour la quétiapine (Xéroquel®), 17 % pour l'olanzapine (Zyprexa®) et 17 % pour la clozapine (Leponex®) pour les neuroleptiques les plus souvent en cause.

Le délai de survenue était de 7 mois pour les neuroleptiques de 1^{ère} génération, 4,5 mois pour l'aripiprazole (ABILIFY®), 18 mois pour la rispéridone (Risperdal®), 18 mois pour l'olanzapine (Zyprexa®), 21 mois pour la clozapine (Leponex®), 25 mois pour la quétiapine (Xéroquel®).

H) Alopecie et effets indésirables au niveau des ongles sous voriconazole

A propos d'un cas chez un patient de 48 ans en attente de transplantation hépatique (cirrhose) traité depuis 3 mois pour suspicion d'aspergillose lorsqu'il a présenté ces effets. Deux mois suivant l'arrêt de cet antifongique, repousse des cheveux et disparition des anomalies unguéales.

I) Certaines vaccinations peuvent-elles être responsables d'urticaire au froid ?

L'urticaire au froid correspond à la survenue brutale après exposition au froid de prurit, d'érythème et d'œdème cutané. Le premier cas rapporté au CRPV de Montpellier concerne un enfant de 4 ans présentant de tels symptômes après application sur les mains et les pieds d'eau froide, puis urticaire généralisé ceci pendant 5 jours. Avant les premières manifestations, l'enfant avait été vacciné par Méningitec®. Bilan cryoglobulinémie et agglutinines froides négatif. Effet limité des anti-H1.

Dans le 2^{ème} cas, mêmes symptômes sont apparus chez un homme de 29 ans, 3 semaines après vaccination par Havrix® et Stamaril® sur zones exposées au froid (pluie, ski).

Dans la base nationale, 4 autres cas après différentes vaccinations. Rien dans la littérature. La plupart des cas d'urticaire au froid sont considérés idiopathiques, plus rarement liés à une cryoglobulinémie ou une maladie des agglutinines froides ou au cours de certaines infections (hépatites, Epstein-Barr, VIH).

J) Tentatives de suicide et lévétiracétam (Keppra®)

Il existe un risque (rare) d'idées suicidaires sous anti-épileptiques (AE) d'après une revue des essais cliniques, de la littérature et des données de pharmacovigilance (Neurology 2010, 75 : 335-40), ceci dès le 7^{ème} jour. En fait le seul AE pour lequel ce risque est significatif est le lévétiracétam. Ce point est discuté à propos d'un cas concernant cet AE chez un patient de 84 ans épileptique sans antécédent de dépression ou d'idées suicidaires en remplacement de lamotrigine lors d'une hospitalisation pour crise d'épilepsie partielle. 5 jours après le début du traitement apparaissent dépression, idées suicidaires, agressivité et anxiété. Le lendemain, tentative de suicide. Après arrêt lévétiracétam et reprise de la lamotrigine, les troubles dépressifs disparaissent.

K) Le racécadotril (Tiorfan®) peut favoriser la survenue d'angioedèmes.

Les IEC sont de loin les médicaments les plus fréquemment en cause dans la survenue d'angioedèmes parfois très sévères même s'ils sont très rarement d'évolution fatale (1 % dans cette série). Dans la base nationale de pharmacovigilance, on retrouve dans 496 cas des angioedèmes notifiés, 385 de ceux-ci liés à la prise d'un IEC puis 16 à celle d'un ARA2 (sartan), 16 d'un inhibiteur de DPP4 (gliptines), 23 d'un immunosuppresseur et 3 d'estramustine (Estracyt® indiqué dans le cancer de la prostate). Dans 11 des cas associés à la prise d'un IEC, on retrouve la notion de prise simultanée de racécadotril (Tiorfan®) avec une chronologie évocatrice (1 cas d'évolution fatale). Le risque relatif est de 9 par rapport à la prise d'un autre antidiarrhéique d'être associé à un angioedème sous IEC 3 cas seulement avec le lopéramide (Imodium®...). On sait que le Tiorfan®, métabolite actif du racécadotril a à côté de son effet anti-énképhalinase (expliquant l'effet antidiarrhéique), un effet-NEP (NEP = endopeptidase neutre aussi appelée maintenant néprilysine). L'inhibition de la néprilysine potentialise l'action la bradykinine. Ainsi, cet effet pharmacologique peut être impliqué dans la survenue d'angioedèmes (cause du retrait d'un médicament à l'époque prometteur, l'omapatrilate, à la fois IEC et anti-NEP).

L) Le fingolimod peut être responsable d'œdème maculaire

Ce médicament, premier traitement oral de la SEP (Gilenya®), a une toxicité oculaire (d'où bilan de contrôle ophtalmologique recommandé à 3 - 4 mois). 10 cas ont été rapportés en pharmacovigilance avec un délai de survenue de 15 jours à 7 mois (médiane 83 jours). La moitié des patients ont présenté les premiers symptômes au cours des 2 premiers mois. Faut-il des contrôles ophtalmologiques plus précoces que ceux actuellement recommandés ?

M) Les présentations picardes à cette réunion de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique

- **Administration simultanée de naltrexone et d'un traitement de substitution aux opiacés.** A propos de 2 cas que vous avez notifiés de patients chez qui a été introduit un traitement par naltrexone (Révia®) dans le cadre de la prise en charge d'une alcoolodépendance. Dès la première administration, signes de type syndrome de sevrage aux opiacés, tremblements, hypersudation, diarrhée, vomissements, palpitations... Les patients recevaient en fait, ce que ne savait pas le prescripteur, un traitement substitutif de dépendance aux opiacés l'un par le Subutex® (buprénorphine haut dosage) l'autre par méthadone. Se rappeler que le Révia® (naltrexone) est un antagoniste des récepteurs morphiniques.

- **A propos d'un cas d'ischémie colique due à l'effet anticholinergique des médicaments,** en l'occurrence un antipsychotique, le Tercian® (cyamémazine) après l'ajout d'un médicament dont le mode d'action est précisément un effet anticholinergique (tropatépine ou Lepticur®) utilisé pour corriger les effets indésirables extrapyramidaux du Tercian®. Dans le cas présent, douleurs abdominales, puis arrêt prolongé du transit, volumineuse stase stercorale au scanner, laparotomie mettant en évidence des plages de nécrose sigmoïdienne et nécessité de sigmoïdectomie...

- **Bilan des déclarations de pharmacovigilance des hémorragies sévères sous AVK** en évaluant les dossiers de patients ayant justifié l'administration de complexe prothrombique (Kanokad®) au CHU d'Amiens. Sur 3 ans et 6 mois, ont pu être isolés les dossiers de 593 patients ayant reçu du Kanokad®. L'analyse de ces dossiers a permis de retrouver que 128 de ces administrations correspondaient à une hémorragie sévère sous AVK et 6 sous anticoagulants oraux directs (AOD ou NACO). Pour les hémorragies sous AVK, 14,8 % avaient fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance contre 83 % de celles sous AOD. Rappel que tout effet indésirable grave même parfaitement connu doit faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance.

- **Devant des troubles soudains et inexplicables du comportement, il faut savoir penser à un syndrome de sevrage aux benzodiazépines**

Ont été retrouvés dans les déclarations de pharmacovigilance picardes 22 cas de sevrage aux benzodiazépines (ou médicaments apparentés). En cause 7 fois l'alprazolam, 5 la zopiclone, 4 le lorazépam, 4 l'oxazépam et 3 le zolpidem ainsi qu'1 fois pour les benzodiazépines suivantes : nitrazépam, clonazépam, lopraxolam et bromazépam. Les symptômes observés dans plus de 20 % des cas étaient confusion, convulsions, agitation et agressivité. Les convulsions, manifestations les plus sévères sont survenues quand les doses étaient les plus fortes et/ou que plusieurs benzodiazépines étaient associées.

- En association avec les CRPV de Saint Etienne, la Pitié-Salpêtrière, Clermont-Ferrand et Marseille, analyse des **syndromes de Lyell et Stevens-Johnson** imputés au paracétamol de la base nationale de pharmacovigilance : 113 cas (93 adultes et 20 enfants) dont 32 dans des cas associant plusieurs médicaments mais où le paracétamol était le médicament ayant la plus forte imputabilité. En fait, la démonstration du rôle du paracétamol apparait dans cette évaluation difficile à établir de manière indiscutable.

- **A propos d'effets indésirables rares sous lévétiracétam (Keppra®).** Cet antiépileptique de 2^{ème} génération a pour effets indésirables les plus fréquemment observés des phénomènes dépressifs, somnolence ou insomnie, hostilité, agressivité. Au niveau du CRPV d'Amiens-Picardie, ont été notifiés 3 effets rares, un cas de troubles obsessionnels compulsifs avec agressivité vis-à-vis de l'entourage, un cas de délire paranoïde avec hallucinations et enfin un cas de troubles sexuels avec baisse de la libido. Dans les 3 cas, l'arrêt du lévétiracétam et son remplacement par un autre antiépileptique ont fait disparaître rapidement ces symptômes. Dans la base nationale de pharmacovigilance on retrouve 7 cas de manifestations délirantes. Dans la littérature, on retrouve un cas de troubles sexuels avec baisse de libido et un cas de TOC.

- **Savoir évoquer le rôle de la prise d'un médicament non destiné au patient mais à un autre membre de la famille.** A propos de 3 cas rapportés récemment au CRPV d'Amiens-Picardie :

- un cas de comportements anormaux avec difficultés de coordination des mouvements et amnésie des faits à l'origine de 3 hospitalisations successives jusqu'à ce que soit mis en évidence de la prise de zolpidem au patient mais destiné à son épouse. Le patient a par erreur mis ce médicament dans son propre pilulier.

- un cas d'hallucinations, confusion, agressivité correspondant à un syndrome de sevrage à l'alprazolam (Xanax®) et zolpidem (Stilnox®) figurant dans les médicaments prescrits à son épouse et que lui-même prenait avant de dormir car il avait des difficultés à s'endormir.

- un cas de maladie de « Parkinson idiopathique » qui a régressé après le divorce d'une patiente qui prenait du Noctran (chlorazépate dipotassique + acépromazine et acéprométazine) prescrit à son mari.

Au total, savoir évoquer la prise de médicaments non prescrits au patient lui-même (et lutter contre la banalisation des benzodiazépines et médicaments apparentés).

- **Présentation de l'expérience partagée entre les CRPV d'Amiens et de Rouen du carnet électronique de vaccination** (et ses limites) dans le cadre de la campagne de vaccination concernant les deux régions contre le méningocoque B lors du passage du vaccin expérimental MenBvac à Bexséro lorsque celui-ci a été disponible.

- **Enfin, deux communications ont concerné la mesure de concentrations circulantes de médicaments avec de nouvelles techniques** (S. Bodeau, Y. Bennis et A.S Lemaire) : méthodes de dosage simultané de sorafénib et d'imatinib dans le carcinome hépato-cellulaire et celle du voriconazole (Vfend®) et de son métabolite chez un patient ayant un profil génétique de métabolisme ultrarapide du voriconazole.

4- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ADALIMUMAB (Humira*)

Lupus - Dermatologie

Chez un patient âgé de 66 ans traité pour une polyarthrite rhumatoïde, survenue 2 semaines après mise en route du traitement d'une éruption faite de papules et de pustules, puis poussée de douleurs articulaires. Papules avec érosion centrale et formation de croûtes surtout présentes sur le haut du thorax, le cou, le dos et les bras. Erosions superficielles de la lèvre et ulcération du palais. Mise en évidence d'anticorps antinucléaires et anti DNA. Histologie évocatrice de lupus. Evolution favorable après arrêt de l'anti-TNF et corticothérapie générale et locale.

Lieberman MR et al. TNF-inhibitor induced Lupus in a patient treated with adalimumab for rheumatoid arthritis. Dermatology online journal [Internet]. 2015 [cited 2015 Jun 24];21(2). Available from: <http://escholarship.org/uc/item/18r2916d.pdf>

AMLODIPINE (Amlor*...)

Hypertrophie gingivale - Stomatologie

Chez un homme de 66 ans hypertendu, diabétique, traité pendant plusieurs années par amlodipine qui a développé une hypertrophie gingivale d'extension progressive. A l'examen, gonflement diffus des muqueuses au niveau des gencives et des muqueuses à distance dans la cavité buccale d'aspect "lobulé" et caoutchouteux. Aspect plus marqué au niveau d'implants dentaires. Biopsie : aspect d'hyperplasie fibreuse avec phénomènes inflammatoires relativement limités.

Nikitakis NG et al. Oral medicine and pathology quiz - case 20. Archives of Hellenic Medicine. 2012;29:382–383.

ARIPIPRAZOLE (Abilify*)

Tics - Neurologie

Chez un patient de 30 ans traité pour schizophrénie avec des doses progressivement augmentées du fait de la persistance de phénomènes hallucinatoires, augmentation posologique qui a permis l'amélioration des symptômes psychotiques.

Mais alors apparition de battements des paupières et secousses du cou, mouvements pouvant cesser quelque temps mais réapparaissant rapidement. Aggravation nette lorsque la dose est passée à 25 mg/j. La réduction des doses a permis une baisse de ces mouvements. Mais reprise de doses plus élevées du fait de la réapparition de phénomènes psychotiques et réapparition des tics. Après passage à un autre neuroleptique, la rispéridone, disparition a priori définitive des mouvements incontrôlés à type de tics.

Guo X et al. Aripiprazole-associated tic in a schizophrenia patient. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2015 Mar;11:873–874. DOI :10.2147/NDT.S79863

AZITHROMYCINE (Zitromax*...) IVABRADINE (Procoralan*)

Torsade de pointes - Cardiovasculaire

Patient de 68 ans avec la notion d'un intervalle QT allongé. Mis sous ivabradine en relais d'un traitement bêta-bloquant mal toléré. Cinq jours après, ajout d'azithromycine (pour sinusite), syncope et mise en évidence que celle-ci était liée à une torsade de pointes. Evolution favorable après perfusion de magnésium. Poursuite ultérieure d'ivabradine avec indication que l'azithromycine ne devait plus administrée. Alertes en 2012 et 2013 sur le risque cardiovasculaire de l'azithromycine (reprise par l'ANSM en mai 2013) prudence chez les patients ayant un allongement du QT, un trouble électrolytique ou une bradycardie, ici l'ivabradine qui ralentit la fréquence cardiaque. Par ailleurs avec l'ivabradine quelques (très) rares cas d'allongement du QT et la notion dans certaines études expérimentales d'un effet avec ce médicament sur la repolarisation ventriculaire.

Cocco G et al. Torsades de Pointes Induced by the Concomitant Use of Ivabradine and Azithromycin: An Unexpected Dangerous Interaction. Cardiovascular Toxicology. 2015 Jan;15(1):104–106. DOI :10.1007/s12012-014-9274-y

CEFEPIME (Axepim*)

Encéphalopathie - Neurologie

Série rétrospective de 10 cas chez des patients de 54-84 ans traités par cet antibiotique (1 - 6 g/j) dans le cadre d'une hémopathie maligne. Sur le plan clinique : troubles de vigilance, myoclonies et/ou convulsions. Disparition complète de toute symptomatologie neurologique dans les 4 jours suivant l'arrêt du céfépime. Pas d'information sur les

concentrations circulantes (excessives ?)

Ugai T et al. Cefepime-induced encephalopathy in patients with haematological malignancies: Clinical features and risk factors. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2014 Apr;46(4):272–279. DOI :10.3109/00365548.2013.878032

CEFTRIAXONE (Rocéphine *)

Pustulose exanthématique aiguë généralisée - Dermatologie

PEAG chez une femme de 93 ans traitée depuis 3 semaines par cette céphalosporine pour ostéomyélite. Notion d'une première poussée d'éruption dans les suites proches de la mise en route du traitement (alors d'évolution favorable sous corticoïdes). L'éruption est donc réapparue avec hyperthermie et couvrait 60 - 70 % de la surface corporelle avec vastes zones d'érythème avec des plaques et de très nombreuses pustules plus ou moins coalescentes. Diagnostic confirmé histologiquement. Evolution assez rapidement favorable à l'arrêt.

Lowenstein M et al. Pustule puzzle : a pustular rash with systemic symptoms. *Journal of General Internal Medicine*. 2015;30 (suppl)(2):S443–S444.

CLARITHROMYCINE (Zéclar*...)

Rhabdomyolyse - Rhumatologie

Rapportée chez un nourrisson de 9 mois. Huit jours après introduction de cet antibiotique, symptômes observés au niveau des extrémités des membres anormalement immobiles. Réflexes rotuliens faibles. Mise en évidence d'une élévation des transaminases et de manière marquée des CPK. A l'EMG, tracé de type myopathie. Evolution favorable après arrêt de cet antibiotique et réhydratation i.v.. Une semaine plus tard, transaminases et CPK normalisées. Il s'agirait du patient le plus jeune rapporté dans la littérature avec une rhabdomyolyse sous clarithromycine.

Mustafa G et al. Clarithromycin-Associated Rhabdomyolysis in an Infant: *Journal of Clinical Rheumatology*. 2014 Dec;20(8):457. DOI :10.1097/RHU.0000000000000192

CLOZAPINE (Leponex*)

Pneumopathie à éosinophiles - Pneumologie

Chez une adolescente de 16 ans traitée pour schizophrénie. Au 13ème jour du traitement, fièvre et toux.

Hyperéosinophilie d'abord modérée puis s'aggravant ensuite. Images en verre dépoli au scanner thoracique. Evolution rapidement favorable après l'arrêt du traitement.

Hashimoto N et al. Simple Pulmonary Eosinophilia Associated With Clozapine Treatment: *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2015 Feb;35(1):99–101. DOI :10.1097/JCP.0000000000000256

GADODIAMINE (Omniscan*)

Fibrose néphrogénique systémique - Dermatologie

Série de 6 cas chez des enfants (8 - < 18 ans) (dans 3 cas, notion également d'utilisation d'autres sels de gadolinium utilisés pour la réalisation d'IRM). Dans 3 de ces cas, notion d'une néphropathie chronique et insuffisance rénale sévère. Dans un cas notion d'une amélioration des manifestations de fibrose cutanée après transplantation rénale. Dans un cas, arrêt cardiaque et évolution fatale.

Nardone B et al. Pediatric nephrogenic systemic fibrosis is rarely reported : a RADAR report. *Pediatric Radiology*. 2014;44(2):173–180.

HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquénil*)

Syndrôme de Lyell - Dermatologie

Cas d'évolution fatale rapporté chez une femme de 30 ans (du fait de complications infectieuses sévères avec choc septique et défaillance multiviscérale. S'était manifestée initialement sous la forme d'une éruption d'aggravation rapide avec un diagnostic initial erroné de syndrome de Stevens Johnson attribué à la phénytoïne que prenait par ailleurs la patiente (convulsions associées à un lupus). Les 2 médicaments avaient été arrêtés et l'évolution avait été favorable. Reprise ensuite de l'hydroxychloroquine. Réapparition en quelques jours d'une éruption diffuse avec des bulles et des décollements cutanés sur plus de 90 % de la surface corporelle. Signe de Nikolsky positif. Atteinte associée des muqueuses orales, oculaires et vaginales.

Cameron MC et al. Hydroxychloroquine-induced fatal toxic epidermal necrolysis complicated by angioinvasive rhizopus. *Dermatology online journal*. 2014;20(11).

IVABRADINE (Procoralan*)AZITHROMYCINE (Zitromax*...)

Torsade de pointes -

Patient de 68 ans avec la notion d'un intervalle QT prolongé. Mis sous ivabradine en relais d'un traitement bêta-bloquant mal toléré. Cinq jour après, ajout d'azithromycine (pour sinusite), syncope et mise en évidence que celle-ci était liée à une torsade de pointes. Evolution favorable après perfusion de magnésium. Poursuite ultérieure d'ivabradine avec indication que l'azithromycine ne devait plus administrée. Alertes en 2012 et 2013 sur le risque cardiovasculaire de l'azithromycine (reprise par l'ANSM en mai 2013 : prudence chez les patients ayant un allongement du QT, un trouble électrolytique ou une bradycardie, l'ivabradine ralentit la fréquence cardiaque. Par ailleurs avec l'ivabradine quelques (très) rares cas et la notion dans certaines études expérimentales d'un effet avec ce médicament sur la repolarisation ventriculaire.

Cocco G et al. Torsades de Pointes Induced by the Concomitant Use of Ivabradine and Azithromycin: An Unexpected Dangerous Interaction. *Cardiovascular Toxicology*. 2015 Jan;15(1):104–106. DOI :10.1007/s12012-014-9274-y

LATANOPROST (Xalatan*)**Hypertrichose** - Dermatologie

Chez une femme de 64 ans s'appliquant ce collyre depuis 4 ans pour un glaucome bilatéral, hypertrichose des régions malaires et augmentation importante de la longueur des cils dont certains étaient blanchis.

Özyurt S et al. *Hypertrichosis of the malar areas and poliosis of the eyelashes caused by latanoprost. Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2015 Jan;106(1):74–75. DOI :10.1016/j.ad.2014.05.005

LEVOFLOXACINE (Tavanic*)**Hypoglycémie** - Métabolisme

Rapportée chez une femme de 56 ans diabétique traitée seulement par metformine. Au bout de 5 j de traitement pour pneumopathie communautaire, plusieurs épisodes d'hypoglycémie sévère avec perte de conscience. Exclusion par bilans complets d'étiologies à ces hypoglycémies qui ont disparu à l'arrêt de la fluoroquinolone. Disparition des hypoglycémies après arrêt de la lévofloxacine.

Bansal N et al. *Life-Threatening Metabolic Coma Caused by Levofloxacin: American Journal of Therapeutics.* 2015;22(2):e48–e51. DOI :10.1097/MJT.0b013e31829ed212

LEVOFLOXACINE (Tavanic*)**Torsade de pointes** - Cardiovasculaire

Chez une patiente de 73 ans avec avant traitement un QT allongé traitée par voie i.v. pour pneumopathie. Dans les 8 h suivant le début de la perfusion, syncope et apnée. Mise en évidence (après réanimation) d'une torsade de pointes. Pas d'épisode ultérieur après remplacement de la lévofloxacine par le ceftriaxone.

Tsai L-H et al. *Risk screening for long QT prior to prescribing levofloxacin. The American Journal of Emergency Medicine.* 2014 Sep;32(9):1153.e1–e1153.e3. DOI :10.1016/j.ajem.2014.02.032

LINEZOLIDE (Zyvoxid*)**Syndrôme sérotoninergique** - Neurologie

Série de 30 cas chez des patients de 39 - 85 ans extraits du suivi d'une cohorte de 502 patients traités pour différents types d'infections. Dans la plupart des cas était retrouvée la notion de l'association à un médicament ayant un effet sérotoninergique (dont antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de sérotonine). Survenue 1 à 12 jours après la mise en route du traitement par linézolide. Conséquence de l'effet IMAO connu pour le linézolide. Ici effet retrouvé aussi avec la vancomycine.

Lodise TP et al. *Comparative Evaluation of Serotonin Toxicity among Veterans Affairs Patients Receiving Linezolid and Vancomycin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2013 Dec 1;57(12):5901–5911. DOI :10.1128/AAC.00921-13

LINEZOLIDE (Zyvoxid*)**Leuconéutropénie** - Hématologie

Chez 3 enfants (5, 14 et 14 ans) traités pour infections à Staphylocoques ou entérocoques résistants à la méticilline. Survenue de leucopénies au 13ème - 18ème jour (avec baisse des GB à partir de 5-7 jours). 3 enfants sur une série de 37 cas d'enfants traités.

Fukasawa C et al. *Use of intravenous linezolid in pediatric patients : A study of 37 cases. Japanese Journal of Chemotherapy.* 2013 Nov;61(6):504–509.

MESALAZINE (Pentasa*)**Néphropathie tubulo-interstitielle** - Néphrologie

Chez un homme de 23 ans traité pour maladie de Crohn. Mise en évidence après 10 mois de traitement (avec majoration de la dose à 4500 mg/j, pour poussée de la maladie inflammatoire digestive) d'une augmentation progressive de la créatininémie et d'une anémie. Diagnostic posé suite à la biopsie alors réalisée : oedème et infiltrats lymphomonocytaires interstitiels sans anomalie glomérulaire. Amélioration progressive de la fonction rénale après arrêt de la mésalazine (remplacée par l'azathioprine).

Magalhaes-Costa P et al. *Chronic tubulointerstitial nephritis induced by 5-aminosalicylate in an ulcerative colitis patient : a rare but serious adverse event. BMJ Case Reports.* 2015 May 2;2015.

NAPROXENE (Apranax*...)**Pseudo-maladie sérique** - Médecine Interne

Se manifestant chez une femme de 64 ans par une polyarthrite sévère avec myalgies et élévation de CRP. Pas de telles manifestations lors de traitements avec aspirine et ibuprofène. Test de réintroduction du naproxène, pas d'effet indésirable après 7 jours à 100 mg/j mais après passage à 250 mg/j au bout de 3 jours, réapparition d'arthralgies, de myalgies, céphalées, raideur de nuque, fébricule. Elévation des CRP, lymphopénie, thrombopénie et légère augmentation des transaminases. Tout est rentré dans l'ordre après arrêt définitif du naproxène.

Koransky R et al. *Single NSAID-induced serum sickness-like reaction to naproxen in a patient able to tolerate both aspirin and ibuprofen. Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2015 Feb;135(2):AB122.

OMEPRAZOLE (Mopral*...)

Hypomagnésémie - Métabolisme

Responsable d'hypoparathyroïdie chez un homme de 22 ans, s'étant manifestée cliniquement par des phénomènes dépressifs, une perte d'appétit, une asthénie puis des paresthésies. A l'EEG, des bouffées d'ondes lentes. Biologiquement, hypomagnésémie, hypocalcémie, hyperphosphatémie et taux effondrés de PTH. Excrétion urinaire très faible de magnésium. Le patient prenait de l'oméprazole depuis 5 ans. Recharge en calcium, magnésium et traitement antidépresseur permettant après plusieurs semaines la disparition de toute symptomatologie sans réapparition à distance. Il s'agit d'une conséquence de phénomènes de malabsorption du magnésium liée à la prise d'IPP. Effet non spécifique de l'oméprazole, cf une série de 4 cas avec 4 IPP différents : ésoméprazole, pantoprazole, rabéprazole et oméprazole (pris entre 1 et 13 ans) : Horn et al. A case series of proton-pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 112-6.

Rosa RG et al. Mood disorder as a manifestation of primary hypoparathyroidism: a case report. Journal of Medical Case Reports. 2014;8(1):326. DOI :10.1186/1752-1947-8-326

OMEPRAZOLE (Mopral*...)

Hypomagnésémie, Hypocalcémie - Métabolisme

Autre observation (voir dans ce numéro) d'hypomagnésémie et d'hypocalcémie chez une patiente traitée par oméprazole pendant plus de 5 ans. Découverte dans l'exploration de manifestations de léthargie généralisée avec crampes musculaires, paresthésies, signe de Trousseau positif. Calciurie et magnésurie également basses. Recharge orale en magnésium et calcium un moment un peu efficace puis réaggravation des anomalies biologiques jusqu'à arrêt de l'IPP.

Thuzar M et al. Metabolic consequences of proton pump inhibitor therapy-a case report. Endocrine Reviews. 2013 Jan;34(31).

OMEPRAZOLE (Mopral*...)

DRESS syndrome - Dermatologie

Chez une femme de 88 ans, apparition 45 jours après mise en route du traitement pour cet IPP d'une éruption cutanée avec prurit, oedème facial et cervico-brachial. Lésions purpuriques, adénopathies, fièvre, hyperleucocytose et hyperéosinophilie. A la biopsie cutanée, infiltrats inflammatoires riches en neutrophiles et lymphocytes. Evolution favorable après arrêt de traitement et corticothérapie.

Bourneau-Martin D et al. Omeprazole-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). European Journal of Dermatology. 2014;24(3):413-415.

OSELTAMIVIR (Tamiflu*)

Hallucinations et propos incohérents - Neurologie - Psychiatrie

Chez une femme de 90 ans recevant ce traitement en prévention de grippe. Au 3ème jour, se met à pousser des cris, à parler à toute vitesse avec des plaintes bizarres, des phénomènes hallucinatoires se sentant attaquée. Est alors hospitalisée, mise sous antipsychotiques (et arrêt du Tamiflu*). Evolution favorable avec arrêt rapide des antipsychotiques.

Yamamoto N et al. Case of elderly patient who developed hallucinations upon administration of oseltamivir. Psychiatry and Clinical Neurosciences. 2015 May;69(5):305-306. DOI :10.1111/pcn.12228

PALIPERIDONE (Xéplion*)

Troubles obsessionnels compulsifs - Neurologie

Induits chez un homme de 34 ans traité pour schizophrénie paranoïde (antipsychotique à longue durée d'action administré 1 fois/mois). Efficacité sur les phénomènes hallucinatoires mais apparition de phénomènes obsessionnels compulsifs interférant fortement avec la vie au quotidien. Diminution de la dose et association à la sertraline permettant l'amélioration nette des TOC.

Vazquez-Bourgon J et al. Obsessive-compulsive symptoms induced by long-acting injectable paliperidone in a patient with schizophrenia : a case report. Annals of Clinical Psychiatry. 2014;26(4):301-302.



JUILLET 2015

VigipharmAmiens



SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA, de la FDA et de L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A-Évaluation par l'EMA d'effets indésirables rares potentiellement associés à la vaccination contre le papillomavirus	2
B- Risque de surmortalité par infection sous médicaments contenant de la saxagliptine ?	2
C- La FDA demande que soit précisé le risque de pigmentation de la rétine et de la peau avec l'anti-épileptique rétigabine (Trobalt®)	2
D- Restrictions à l'utilisation de l'hydrate de chloral chez l'enfant lors d'examens à visée diagnostique	3
2- RÉGLES DE BON USAGE DES BENZODIAZEPINES HYPNOTIQUES ET ANXIOLYTIQUES ET MODALITÉS DE SEVRAGE (EN CAS DE MÉSUSAGE) RAPPELS DE LA HAS	3
3- DES RISQUES DE SURTRAITEMENT HYPOGLYCÉMIANT : CHEZ LE DIABÉTIQUE ÂGÉ	5
4- CONFIRMATION DES RISQUES LIÉS A LA PRISE D'AINS APRÈS INFARCTUS DU MYOCARDE	6
5- RISQUE ACCRU D'HÉMORRAGIES INTRACRANIENNES EN CAS D'ASSOCIATION ANTIDÉPRESSEURS-ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS	7
6- LES INHIBITEURS DE POMPE A PROTONS (IPP), FACTEURS DE RISQUE D'INFARCTUS DU MYOCARDE	7
7- MÉDICAMENTS ET FORTES CHALEURS	8
8- CARDIOTOXICITÉ DES THÉRAPIES NÉOADJUVANTES DU CANCER	8
9- MISES EN GARDE SUR LA BANALISATION DE L'UTILISATION DES AINS (FDA ET ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE)	8
10- L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE DEMANDE ÉGALEMENT QUE LES VASOCONSTRICTEURS DÉGONGESTIONNANTS NASAUX UTILISÉS PAR VOIE ORALE NE PUISSENT ÊTRE UTILISÉS QUE SUR PRESCRIPTION MÉDICALE	9
11- 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>

Chers amis,

Nous vous rappelons que l'inscription à la 13^{ème} journée de pharmacovigilance, qui aura lieu le 1^{er} octobre 2015, se fait cette année uniquement par internet sur le site :

Journeepharmacovigilance.limequery.com

Après vous être inscrit, vous devez recevoir un email de confirmation.

Si ce n'est pas le cas ou si vous rencontrez des difficultés pour vous inscrire, n'hésitez pas à nous contacter au : 03 22 08 70 92



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 : G. Bricca, K. Masmoudi, E. Drignei, 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- Evaluation par l'EMA d'effets indésirables rares potentiellement associés à la vaccination contre le papillomavirus

Une réévaluation va porter sur les données disponibles portant sur de « rares données de pharmacovigilance concernant deux entités qui pourraient être associées à la vaccination anti-HPV : le syndrome douloureux régional complexe (SRDC, douleur chronique affectant les membres) et le syndrome de tachycardie orthostatique posturale (STPO, augmentation anormale du rythme cardiaque au moment de s'asseoir ou de se lever, causant des vertiges et des évanouissements mais aussi des maux de tête, des douleurs thoraciques et des états de faiblesse). Il s'agit de syndromes fonctionnels dont la physiopathologie n'est pas connue).

Il est indiqué que ces effets secondaires survenant chez des jeunes filles se faisant vacciner contre le papillomavirus (HPV) (Gardasil®, Cervarix®) ont déjà été relevés à l'occasion de la surveillance de routine du vaccin mais qu'aucun lien causal n'a été établi.

L'EMA rappelle que ces syndromes peuvent aussi survenir chez des personnes non vaccinées, et elle va chercher à déterminer s'ils interviennent plus souvent chez des personnes vaccinées contre HPV. En France, seuls 3 SRDC et 1 STPO ont été notifiés au système national de pharmacovigilance. Il est rappelé que cette vaccination peut être poursuivie selon le calendrier vaccinal défini par le HCSP (Haut Conseil de Santé Publique) le rapport bénéfice-risque de cette vaccination n'étant pas remis en cause.

ANSM Point d'information du 13/07/2015.

B- Risque de surmortalité par infection sous médicaments contenant de la saxagliptine ?

L'étude SAVOR s'inscrivait dans le plan européen de gestion des risques de la saxagliptine inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP 4) utilisé dans le diabète soit seule, Onglyza® soit dans le cadre d'une association à la metformine (Komboglyse®). Elle a porté sur 16 492 patients à risque d'événements cardiovasculaires ou en ayant déjà présenté avait déjà mis en évidence une augmentation du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (+ 27 %), ce qui avait été ajouté à l'information médicale concernant ce médicament.

Les résultats d'une analyse complémentaire de l'étude SAVOR, révélés par la FDA en avril 2015, ont mis en évidence une **augmentation de la mortalité non cardiovasculaire** (risque relatif : 1,27, p = 0,051) en rapport avec un **nombre plus important de décès liés aux infections** dans le groupe des patients traités par saxagliptine (saxagliptine : 46, placebo : 28 sur un total de 16 492 patients randomisés).

Cependant les données actuelles ne permettent **pas de conclure à un lien éventuel entre la saxagliptine et un sur-risque de mortalité par infection.**

Dans l'attente des conclusions européennes, l'ANSM **recommande aux professionnels de santé français de prendre en compte le risque d'insuffisance cardiaque et le risque éventuel d'infection** avant de débiter un traitement par saxagliptine.

A noter que le risque un moment évoqué pour la saxagliptine d'induire des cancers apparaît maintenant écarté.

Point d'information ANSM du 24/06/2015.

C- La FDA demande que soit précisé le risque de pigmentation de la rétine et de la peau avec l'anti-épileptique rétigabine (Trobal®)

Le laboratoire GSK se voit demander par la FDA une étude observationnelle pour préciser les risques à long terme de modifications de la pigmentation rétinienne et cutanée avec cet anti-épileptique.

Selon une alerte émise en 2013, tous les patients se faisant prescrire de la rétigabine doivent faire évaluer leur vue par un ophtalmologue en début de traitement puis tous les six mois. En cas d'anomalie pigmentaire ou de modification de la vue, la rétigabine doit être arrêtée à moins que ses bénéfices dépassent un risque potentiel de perte visuelle ou qu'aucune option thérapeutique ne soit disponible.

En Europe, la rétigabine a eu une AMM en 2011 en traitement associé des crises partielles d'épilepsie chez l'adulte et son utilisation a été restreinte en 2013, après l'alerte sur les cas de troubles de la pigmentation, lorsque les autres associations médicamenteuses se sont révélées inefficaces ou mal tolérées.

D- Restrictions à l'utilisation de l'hydrate de chloral chez l'enfant lors d'examens à visée diagnostique

L'hydrate de chloral (un médicament très ancien) peut être utilisé chez l'enfant lors de la réalisation d'actes d'imagerie ou d'explorations fonctionnelles respiratoires, soit sous forme d'une spécialité en ATU nominative (Nervifène® solution buvable) soit de préparations magistrales ou hospitalières réalisées par les pharmacies hospitalières. En 2001, l'utilisation de l'hydrate de chloral avait été limitée à l'hôpital pour l'enfant de 2 mois à 5 ans en administration unique avant EFR, IRM et scanners en raison de données chez l'animal en faveur d'un effet mutagène et cancérigène. Par ailleurs l'hydrate de chloral avait été supprimé de la composition des spécialités où cette molécule figurait.

Récemment, sans qu'il y ait de données rapportées confirmant de façon formelle ce risque chez l'homme, le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) classait cette substance comme « probablement cancérigène ». L'ANSM a réévalué ce risque au vu des données actuelles en tenant compte des pratiques cliniques en situation réelle et des éléments permettant de définir le bien fondé du recours actuel à ce médicament.

Les recommandations issues de cette réévaluation sont les suivantes :

- réserver l'utilisation de l'hydrate de chloral pour la sédation dans le cadre d'EFR (à l'exception de la mesure de la courbe débit/volume en ventilation spontanée qui devra être réalisée sans sédation) : chez l'enfant âgé de 2 mois à 4 ans et la sédation dans le cadre d'IRM : chez l'enfant âgé de 6 mois à 4 ans ;
- la dose maximale administrée ne devra pas dépasser 75 mg/kg ;
- l'administration ne devra pas être répétée (sauf pour la sédation dans le cadre d'EFR pour le diagnostic et le suivi des pathologies graves et évolutives).

L'ANSM recommande de ne plus utiliser l'hydrate de chloral avant la réalisation d'un scanner, dans la mesure où la durée de cet examen est aujourd'hui suffisamment courte pour ne pas avoir recours à une sédation.

L'ANSM recommande également de privilégier dans tous les cas quand cela est possible, les moyens non médicamenteux pour maintenir les enfants immobiles pendant les examens diagnostiques.

Point d'information ANSM de juillet 2015.

2- RÈGLES DE BON USAGE DES BENZODIAZÉPINES HYPNOTIQUES ET ANXIOLYTIQUES ET MODALITÉS DE SEVRAGE (EN CAS DE MÉSUSAGE) RAPPELS DE LA HAS

La Haute Autorité de Santé a diffusé en février 2015 une fiche de « bon usage du médicament relative à l'utilisation des **BENZODIAZÉPINES A VISÉE HYPNOTIQUE** avec les règles qu'il apparaît nécessaire de rappeler :

- dose minimale utile,
- durée < 28 j, période sevrage incluse, prescription non renouvelable
- utilisation limitée à la prise en charge à court terme des troubles sévères du sommeil.

Dans tous les cas, il faut tout d'abord vérifier que les « règles d'hygiène du sommeil » sont respectées :

- bruit, lumière et chaleur limités dans la chambre ;
- consommation raisonnable du café, d'alcool et de nicotine ;
- exercice physique diurne avant 17 h ;
- pas de repas trop copieux ou trop gras le soir ;
- durée de sommeil adaptée aux besoins ;
- pas de siestes longues (> 1 h) ou après 16 h ;
- horaire régulier de lever et de coucher.

Chez le sujet âgé, le sommeil a ses particularités (léger, fragmenté, étalé sur le nyctémère) et l'insomnie provoque un ralentissement psycho-moteur diurne ; il faudra alors encourager l'éveil diurne, des activités physiques ou intellectuelles et le respect d'un rythme éveil/sommeil régulier avec un horaire de coucher retardé.

En aucun cas, plusieurs benzodiazépines, hypnotiques ou anxiolytiques, ne doivent être associées car leurs effets sédatifs sont majorés sans avantage supplémentaire mais avec un risque accru d'effets indésirables parfois graves. On informera le patient sur les limites du traitement hypnotique, efficace sur de courtes périodes seulement et non dénué d'effets indésirables : troubles de la mémoire, baisse de la vigilance, somnolence, troubles du comportement, risque de chute surtout chez les sujets âgés. Il faut expliquer les phénomènes de rebond (réapparition de l'insomnie d'intensité accrue à l'arrêt brutal du médicament) et de dépendance.

L'arrêt doit donc être progressif, sur quelques jours (ou voir plus loin, quelques semaines à plusieurs mois si la consommation est ancienne).

Pour rappel, tableau listant les benzodiazépines indiquées dans le traitement de l'insomnie

DCI	Spécialités	DCI	Spécialités
Benzodiazépines		Molécules apparentées	
Estazolam	NUCTALON	Zolpidem	STILNOX et génériques
Loprazolam	HAVLANE	Zopiclone	IMOVANE et génériques
Lométazépam	NOCTAMIDE et génériques		
nitrazépam	MOGADON		
Témazépam	NORMISON		

Sur le plan de l'efficacité, si le bénéfice hypnotique a pu être démontré à court terme (essentiellement dans le cadre d'évaluations subjectives du sommeil), le maintien d'une efficacité à moyen et long terme n'a jamais été démontré. Par contre, ont été bien mis en évidence en particulier chez les patients âgés le risque d'effets indésirables. Et surtout, l'exposition prolongée à ces médicaments expose au **risque de dépendance physique et psychique** sans que l'on puisse identifier les sujets à risque.

Le **service médical rendu** des benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées a été considéré par la Commission de Transparence comme **faible dans le traitement des troubles sévères du sommeil** dans les cas suivants : insomnie occasionnelle, insomnie transitoire (d'où le passage à un taux de remboursement à 15 % proposé en juin 2014 puis étant entré dans les faits après publication au journal officiel quelques mois plus tard).

Elle s'est ensuite penchée sur le cas des **BENZODIAZEPINES ANXIOLYTIQUES**

Tout en mettant en garde contre une utilisation prolongée, la Commission de Transparence confirme que dans le cadre de l'utilisation dans les conditions où elle est recommandée (voir plus loin), ces médicaments gardent un service médical rendu important c'est-à-dire contrairement aux benzodiazépines hypnotiques gardent un taux de remboursement à 65 %.

Dans le traitement des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes, 11 benzodiazépines par voie orale sont actuellement inscrites au remboursement : l'alprazolam (Xanax®), le bromazépam (Lexomil®), le clobazam (Urbanyl®), le clorazépate dipotassique (Tranxène®), le clotiazépam (Vératran®), le diazépam (Valium®), le loflazépate d'éthyle (Victan®), le lorazépam (Témesta®), le nordazépam (Nordaz®), l'oxazépam (Seresta®) et le prazépam (Lysanxia®). A noter que parmi ces médicaments, c'est l'oxazépam qui a la demi-vie la plus courte.

L'efficacité de ces médicaments a été évaluée dans un très grand nombre d'études, principalement dans les troubles anxieux généralisés et les troubles paniques. Les benzodiazépines les plus étudiées dans ces indications ont été l'alprazolam, le clonazépam, le diazépam et le lorazépam.

La Commission de Transparence insiste sur le fait que « la prescription de benzodiazépines anxiolytiques doit s'inscrire dans une **stratégie à court terme** », le rapport efficacité/effets indésirables restant important en deçà de huit à 12 semaines.

Un traitement symptomatique par benzodiazépines peut être prescrit dans les attaques de panique ou crises d'angoisse aiguë « si les techniques de réassurance (isolement, dédramatisation, techniques d'exercice respiratoire) ne suffisent pas à réduire l'intensité de la crise ou à la faire cesser ».

En cas de troubles anxieux chroniques ou de troubles de l'adaptation, les benzodiazépines « restent une option thérapeutique de seconde intention ».

Elles ne sont pas recommandées voire contre-indiquées dans les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) et les états de stress post-traumatique.

En pratique, si l'efficacité anxiolytique est démontrée, elle n'est prouvée avoir un rapport bénéfice-risque favorable que dans le cadre d'une **prise limitée dans le temps** ne dépassant une durée **maximale de 12 semaines** (durée recommandée = **8 semaines**), ce qui malheureusement apparaît être une règle non suivie dans un très grand nombre de cas.

Ainsi, les Français étaient les deuxièmes plus gros consommateurs de benzodiazépines anxiolytiques en Europe après les Portugais en 2009 et en 2014. Près de 7,2 millions de Français ont été exposés en 2014 à des benzodiazépines anxiolytiques, à partir d'une extrapolation des données de l'échantillon général des bénéficiaires (EGB), rapporte la Commission de Transparence. Une analyse des données de l'assurance maladie avait montré qu'en 2012, environ **16 % des consommateurs d'anxiolytiques se procuraient leur traitement en continu et que la moitié d'entre eux avaient pris ce traitement pendant 5 à 6 ans sans interruption**.

La Commission recommande à ce sujet de :

- mieux **informer** le grand public sur les risques d'utilisation chronique des benzodiazépines et sur leur bon usage par la mise en œuvre d'une campagne médiatique « percutante et répétée »
- **renforcer la formation initiale et continue des professionnels de santé** sur le bon usage de ces médicaments et leurs modalités d'arrêt, de développer l'usage et l'accès aux prises en charge non médicamenteuses
- soutenir les mesures qui pourront être préconisées par l'ANSM, allant dans le sens d'une meilleure information du grand public et de meilleures pratiques des professionnels de santé.

Enfin, la Haute Autorité de Santé a publié une (nouvelle) **fiche de conseils pour faciliter l'arrêt de benzodiazépines prises au long cours** (avec souvent majoration progressive des doses pour tenter de maintenir les effets de ces médicaments qui sont sujets au phénomène dit de « tolérance » pharmacologique (ou d'accoutumance).

Dans cette fiche sont mis en avant l'intérêt :

- d'informer dès la prescription initiale le patient sur la durée de traitement et les risques liés à ces médicaments,
- d'expliquer les modalités de leur arrêt, qui doit être progressif pour limiter le risque du sevrage. La durée du processus d'arrêt est variable (de quelques semaines à plusieurs mois),
- d'évaluer le niveau de dépendance en s'aidant d'outils comme le questionnaire ECAB (échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines qui comporte 10 questions et est téléchargeable sur le site de la HAS.

L'arrêt justifie une consultation spécifique où le médecin explique les bénéfices de l'arrêt ou d'une réduction de posologie (qui doit être considérée comme un résultat favorable) et informe le patient sur les signes pouvant apparaître au cours de l'arrêt (syndrome de sevrage). Cette consultation est aussi l'occasion d'exposer les alternatives non-médicamenteuses telles que la relaxation, et de proposer la tenue d'un agenda de sommeil (la HAS a mis à disposition un tel agenda téléchargeable sur son site ou d'un calendrier de décroissance posologique.

Le protocole d'arrêt peut être multidisciplinaire impliquant à côté du médecin généraliste, le pharmacien, les spécialistes qui suivent le patient, éventuellement son infirmière et l'entourage familial. Une surveillance adaptée au patient s'impose ensuite. Un suivi une fois le sevrage obtenu doit permettre d'évaluer les moyens d'éviter la reprise de benzodiazépines.

En pratique, chaque patient est un cas particulier : la démarche d'arrêt peut prendre des semaines, voire des mois et être très variable d'un patient à l'autre. De nombreux facteurs influent sur la capacité à se sevrer d'une molécule qui peut, tout simplement, les aider à supporter des difficultés quotidiennes parfois extrêmes, d'où des difficultés à l'arrêt complet. Comme le résume la HAS « l'importance du contexte psychosocial dans cette démarche d'arrêt ne doit pas être oubliée »

HAS. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie ? Fiche de bon usage du médicament :

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2015058/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-insomnie

Avis de la CT sur les benzodiazépines dans l'anxiété :

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2042111/fr/utiles-dans-l-anxiete-les-benzodiazepines-restent-une-solution-temporaire

Fiche mémo arrêt des benzodiazépines :

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2038262/fr/arrêt-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-demarche-du-medecin-traitant-en-ambulatoire

3- DES RISQUES DE SURTRAITEMENT HYPOGLYCÉMIANT : CHEZ LE DIABÉTIQUE ÂGÉ

En Europe, la prévalence du diabète augmente avec l'âge avec des chiffres de 16 % entre 60 et 69 ans et des chiffres de 19 % chez les hommes et 43 % chez les femmes âgées de 80 à 89 ans. Dans une étude réalisée dans 175 EHPAD en France (étude IQUARE), les résidents (âge moyen 86 ans) étaient diabétiques pour 17 % d'entre eux (1). La problématique de la prise en charge du diabète se pose donc avec la notion d'un risque qui peut résulter d'un « surtraitement » ou plus précisément des risques d'accidents hypoglycémiques qu'il peut induire et à l'opposé du risque d'un traitement insuffisant, l'hyperglycémie étant à l'origine de complications micro-vasculaires et pouvant favoriser les troubles cognitifs et la démence (2). La prise en charge de ces patients

est souvent compliquée du fait de la polyopathie qui caractérise ces patients et la polymédication qui en résulte.

Plusieurs études récentes se sont intéressées au risque du surtraitement du diabète chez les personnes âgées. Pour mémoire, ce point concerne également les diabétiques plus jeunes comme l'ont montré certaines études où le bénéfice d'un contrôle très strict du diabète avait été évalué versus un contrôle dit standard. Ainsi, l'étude ACCORD qui visait à évaluer l'incidence des complications cardiovasculaires lorsque l'hémoglobine A1c était abaissée au-dessous de 6 % versus une réduction cible de 7 à 7,9 %. Cette étude avait été interrompue 17 mois avant la fin prévue du fait d'une mortalité plus importante dans le groupe traitement intensif, alors que l'étude UKPDS menée antérieurement avait montré un bénéfice cardiovasculaire d'un contrôle étroit de la glycémie (baisse de 16 % des infarctus à 5 ans).

Les hypoglycémies sévères ne sont pas exceptionnelles chez les diabétiques âgés (0,4 épisodes/100 patients-années), incidence passant à 1,5 épisodes/100 PA en cas d'insulinothérapie selon une étude remontant à 2007. Leur symptomatologie n'est pas toujours évocatrice et il faut savoir y penser en cas d'instabilité inhabituelle, de flou visuel... Leurs conséquences peuvent être sévères soit dans l'immédiat (troubles neurologiques, cardiaques, chutes...). A long terme, la répétition d'hypoglycémies sévères pourrait être un facteur de risque de démence (3). Différentes données de la littérature vont dans ce sens. Il convient néanmoins d'être prudent dans l'interprétation de ces données puisque la démence est en soit chez ces patients un facteur d'augmentation du risque d'hypoglycémie sévère (en particulier en raison de la non-reconnaissance des signes initiaux d'hypoglycémie).

Une évaluation à partir d'une base de données US (NHANES) a porté sur 1288 patients de plus de 65 ans non institutionnalisés et identifiés comme ayant un diabète avec un suivi régulier des taux d'HbA1c (âge moyen 73 ans \pm 5,7). Cette étude confirme que plus de 60 % d'entre eux ont une HbA1c inférieure à 7 % sans que ne ressorte par rapport aux autres diabétiques n'arrivant pas à cette cible un meilleur état de santé (4).

Un effet indésirable pouvant résulter de la survenue d'accidents hypoglycémiques est la survenue de chutes dont on connaît le risque en termes de fractures (avec leurs conséquences sur le pronostic des patients). Très récemment, une publication s'est intéressée aux chutes chez les diabétiques de type 2 âgés. Il a été retrouvé chez ces patients une majoration de près de 50 % du risque de fracture lorsque le traitement des patients incluait des sulfamides hypoglycémisants (6). Les accidents hypoglycémiques avec ces antidiabétiques peuvent être liés à des interactions médicamenteuses dont le risque n'est pas négligeable du fait de la polyopathie fréquente chez ces patients.

Au total, même s'il importe de traiter les diabétiques âgés pour réduire le risque de complications en particulier microvasculaires responsables entre autres d'atteintes rénales, rétinienne...) il faut veiller à éviter le risque d'hypoglycémies sévères et peut être privilégier des médicaments qui comme la metformine n'induisent que peu de risque tout en contribuant à un contrôle du diabète seul ou associé à des inhibiteurs de DPP4. Il faut comme pour tout traitement chez la personne âgée évaluer le rapport entre le bénéfice chez le patient que l'on prend en charge en tenant compte de ses caractéristiques propres et en particulier des pathologies associées et les risques auxquels peut contribuer un « surtraitement ». C'est le même principe que pour la prise en charge de l'hypertendu âgé.

1- De Souto Barreto P et al. Drug treatment for diabetes in nursing home residents. *Diab Med* 2013 ; 31 : 570-6.

2- Mathur S et al. Optimal glycaemic control in elderly people with type 2 diabetes : what does the evidence say ? *Drug Saf* 2015 ; 38 : 17-32.

3- Yaffe K et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2013 ; 173 : 1300-6.

4- Lipska K.J et al. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Intern Med* 2015 ; 175 : 356-62.

5- Rajpathak S.N et al. Sulfonylurea use and risk of hip fractures among elderly men and women with type 2 diabetes. *Drugs Aging* 2015 ; 32 : 321-7.

4- CONFIRMATION DES RISQUES LIÉS A LA PRISE D'AINS APRÈS INFARCTUS DU MYOCARDE

C'est ce que confirme (s'il en était besoin) une étude pharmaco-épidémiologique menée sur la base de données populationnelle du Danemark. Le risque à la fois de saignement et d'événements cardiovasculaires y compris pour des prises ne dépassant pas 3 jours. Les dossiers de 61971 patients ont été sélectionnés sur la base d'un âge supérieur à 30 ans (âge moyen de cette population 67,7 ans) hospitalisés sur une période de 10 ans pour un premier infarctus du myocarde et vivants au-delà de 30 j après leur sortie de l'hôpital. Etaient pris en compte les différents traitements de prévention, anti-agrégants, anticoagulants ainsi que la prise d'AINS.

Sur un suivi moyen de 3,5 ans, le nombre de décès chez ces patients était de 18105 (29,2 %). Etaient enregistrés 5288 accidents hémorragiques (8,5 %) et 18568 événements cardiovasculaires (30,0 %). L'incidence globale des accidents hémorragiques était de 4,2 pour 100 personnes-années sous AINS contre 2,2 en l'absence

de prise d'AINS. Le nombre de patients ayant présenté des complications cardiovasculaires était de 11,2 % en cas de prise d'AINS contre 8,3 en l'absence d'une telle prise. L'analyse multivariée confirmait l'association entre prise d'AINS et saignement (risque x2,02) et entre celle-ci et complications ischémiques CV (x 1,40). Ces augmentations de risque existaient quel que soit le type de traitement antithrombotique associé, le type d'AINS utilisé ou la durée de ce traitement.

Au total, mise en garde vis-à-vis du risque d'utiliser des AINS en post-infarctus. Une grande étude appelée « PRECISION » (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs Ibuprofen Or Naproxen) pourrait apporter des informations sur le risque cardiovasculaire des AINS (résultats attendus courant 2016).

Schyerning Olsen AM et coll. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. JAMA 2015 ; 313 : 805-14.

5- RISQUE ACCRU D'HÉMORRAGIES INTRACRANIENNES EN CAS D'ASSOCIATION ANTIDÉPRESSEURS-ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROIDIENS

Les antidépresseurs et plus particulièrement les inhibiteurs de recapture de la sérotonine (les antidépresseurs actuellement de loin les plus utilisés) de même que les AINS peuvent favoriser le risque de saignement. D'où un risque encore majoré lorsque ces deux types de médicaments sont associés. Ceci a été confirmé en 2008 par une méta-analyse pour les hémorragies digestives (risque multiplié par 2 pour les IRS et par 6 pour leur association aux AINS (1).

Une étude récente confirme le risque de cette association pour les hémorragies intra-crâniennes (2). Celle-ci a utilisé les données de l'assurance-maladie en Corée et répertorié les patients indemnes de toute pathologie cérébrovasculaire chez qui un antidépresseur était prescrit pour la première fois entre 2009 et 2013. Plus de 4 millions de personnes rentraient dans ce cadre, la moitié avec une prise associée d'AINS l'autre sans. Le risque d'hémorragie cérébrale était augmenté de 60 % en cas d'associations de médicaments de ces deux classes (dans les 30 jours qui suivent la mise en route de l'AINS), ceci étant retrouvé que l'antidépresseur soit un tricyclique ou un IRS et quelque soit l'âge.

Une raison supplémentaire pour ne pas trop banaliser ni les AINS, ni les antidépresseurs ni leur association.

Loke YK et coll. Meta-analysis : gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Aliment Pharmacol Ther 2008 ; 27 : 31-40.

Shin J-Y et coll : Risk of intracranial haemorrhage in antidepressant users with concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs : nationwide propensity score matched study. BMJ 2015 ; 351-h3517. Publication en ligne le 14 juillet 2015.

6- LES INHIBITEURS DE POMPE A PROTONS (IPP), FACTEURS DE RISQUE D'INFARCTUS DU MYOCARDE

Indépendamment de l'interaction clopidogrel-IPP (inhibition par l'IPP du CYP2C19 qui réduit la formation du métabolite actif du clopidogrel), une étude réalisée sur des bases de données de pharmacovigilance aux USA (technique dite de data mining) montre que chez les patients traités par IPP pour un reflux gastro-oesophagien le risque d'infarctus est majoré.

Les patients ayant été exposés aux IPP pour RGO (âge moyen 54 ans) avaient un risque d'infarctus du myocarde de + 16 % (IC 95 % = [9 %-24 %]), indépendamment de la prise de clopidogrel ou de l'âge. Le risque de mortalité cardiovasculaire était multiplié par deux dans un sous-groupe de patients suivis prospectivement après une coronarographie.

L'analyse en fonction de chaque IPP a montré de légère variation, allant d'un risque d'infarctus de + 8 % pour l'ésoméprazole à + 34 % pour le pantoprazole. Aucune élévation du risque d'infarctus du myocarde n'a en revanche été associée à la prise d'antiH2, autre traitement du RGO.

Des hypothèses physiopathologiques ont été formulées dont un effet indirect sur la synthèse de monoxyde d'azote par l'endothélium vasculaire. L'étude peut cependant être critiquée du fait de l'existence de facteurs confondants. La prise d'IPP pourrait en effet être révélatrice d'un moins bon état de santé. L'obésité et l'insulino-résistance n'ont pu être identifiées, de même, il n'est pas impossible que certaines personnes se soient vues prescrire des IPP pour des symptômes d'angor non identifiés.

Shah NH, Le Pendu P, Bauer-Mehren A et al. Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. PLoS ONE 2015 ; 10(6) : e0124653.

7- MÉDICAMENTS ET FORTES CHALEURS

Les canicules récentes, les vagues de chaleur jettent l'émou devant le risque chez les personnes fragiles. Deux phénomènes majeurs contribuent à la morbi-mortalité des périodes de canicule : le « coup de chaleur » qui traduit l'incapacité de l'organisme à éliminer l'excès de chaleur et la déshydratation où se mêlent hypovolémie et hyponatrémie. Les mesures de lutte sont essentiellement représentées par les moyens physiques de prévention : refroidissement des locaux, ventilation, contrôle de l'humidité de l'air et par des moyens individuels pour se protéger et faciliter l'élimination de chaleur, apports hydro-sodés suffisants, ... etc ...

C'est l'occasion de rappeler qu'un certain nombre de médicament peuvent faciliter l'apparition de coups de chaleur ou de déshydratation et que des facteurs médicamenteux peuvent favoriser l'apparition de ces événements susceptibles de se produire lors des coups de chaleur. Deux types de médicaments peuvent être distingués suivant qu'ils perturbent le thermostat ou qu'ils perturbent les mécanismes d'élimination de la chaleur.

Les médicaments qui perturbent le thermostat sont surtout représentés par les neuroleptiques et leur redoutable hyperthermie maligne. Les syndromes sérotoninergiques associés aux IRS, IMAO et autres agonistes 5HT, comporte une hyperthermie tous comme l'intoxication aux anticholinergiques, les amines sympathiques et l'hyperthermie maligne, les hormones thyroïdiennes.

Dans le groupe des médicaments susceptibles d'altérer les capacités d'élimination de la chaleur on retrouve tous les médicaments, en particulier, à destination cardiovasculaire qui vont modifier l'équilibre hydro-minéral ou vasomoteur sollicité par la lutte contre la chaleur : diurétiques, inhibiteurs du système rénine angiotensine, vasoconstricteurs, agissant essentiellement par la perte hydrosodée rénale. On retrouve également des médicaments agissant sur des phénomènes plus complexes dans le système nerveux central impliquant aussi bien l'ADH par un mécanisme de sécrétion inappropriée d'ADH comme les IRS, la sensation de soif, l'appétit pour le sodium ou la natriurèse comme les inhbiteurs du SRA ou les antialdostérone ; et les médicaments susceptibles de favoriser les hyponatrémies par néphrotoxicité comme le lithium.

Reconsidérer les ordonnances en période de fortes chaleurs.

8- CARDIOTOXICITÉ DES THÉRAPIES NÉOADIUVANTES DU CANCER

La somme des petits progrès réalisés par chacune des thérapies ciblées du cancer aboutit à ce que l'on commence à voir se développer les effets indésirables à plus long terme de ces médicaments. La toxicité cardiaque des anthracyclines (doxorubicine = adriamycine, épiburicine, daunorubicine, idarubicine et rubidarone) est bien connue maintenant et a obligé à définir des doses maximales cumulatives et une surveillance prolongée en raison du délai de survenue parfois très retardé d'une insuffisance cardiaque. Les nouvelles thérapies du cancer et en particulier les anticorps monoclonaux anti ErbB2 présentent également une toxicité cardiaque, mais qui, heureusement, semble réversible à l'arrêt du traitement. La normalisation de la fonction myocardique permet dans la grande majorité des cas la réintroduction souvent à doses plus faible au trastuzumab (mais des phénomènes très ressemblants sont décrits pour d'autres anticorps comme la bévacizumab, le bortézomib). Le devenir cardiaque à long terme de ces patients n'est pas connu et doit donc faire l'objet d'une attention particulière à laquelle chacun est invité à participer.

9- MISES EN GARDE SUR LA BANALISATION DE L'UTILISATION DES AINS (FDA ET ACADEMIE NATIONALE DE MÉDECINE)

La FDA, vient début juillet 2015, de renouveler une alerte sur les risques accrus d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) associés aux AINS autres que l'aspirine.

Ces risques peuvent survenir dès les premières semaines de traitement et semblent augmenter avec la durée du traitement et avec la dose utilisée. La hausse du risque relatif varie de 10 % à plus de 50 % selon le médicament et la dose.

La FDA souligne également que le risque vasculaire associé aux AINS concerne aussi bien les patients ayant déjà présenté un événement cardiovasculaire ou ayant seulement des facteurs de risque voire sans facteur de risque. Après un premier infarctus en particulier, les patients traités par AINS ont un risque accru de décès dans l'année qui suit par rapport à ceux qui n'ont pas eu ces médicaments.

Enfin, il existe un risque accru d'insuffisance cardiaque avec les AINS.

En France, l'ensemble des AINS autres que l'aspirine mentionnent un risque d'infarctus et d'AVC. L'Agence européenne du médicament (EMA) a décidé en mai de mettre à jour le RCP des spécialités contenant de l'ibuprofène notamment afin d'intégrer les risques cardiovasculaires associés à un traitement lorsqu'il est utilisé à fortes doses (cf VigipharmAmiens d'avril 2015). L'utilisation du diclofénac a été restreinte en 2013 (cf VigipharmAmiens juillet-août 2013).

Nous avons évoqué récemment le risque cardiovasculaire des AINS (par ailleurs au-delà de celui bien connu des coxibs) dans le VigipharmAmiens de janvier 2013 (risque en cas d'utilisation après infarctus et risque des associations avec les traitements antihypertenseurs).

Une quinzaine de jours avant la nouvelle alerte FDA, c'est l'Académie Nationale de Médecine qui communiquait sur ce sujet mettant en garde contre l'utilisation fréquente des AINS dans des populations à risque cardiovasculaire et faisait des recommandations pour un meilleur usage de ces médicaments.

Comme le souligne l'Académie, la « **prescription d'un AINS à titre d'antalgique est extrêmement fréquente et abusive** » chez les patients ayant une pathologie cardiovasculaire » et on constate par ailleurs trop souvent, en pratique médicale courante, une absence de respect des règles de leur prescription, malgré les mises en garde réitérées » (communiqué signé par 3 de ses membres (les Prs Jean Louis Montastruc, Gilles Bouvenot et Jean Paul Bounhoure).

« Un AINS à dose anti-inflammatoire ne devrait pas être un traitement systématique de première intention de la douleur », alors qu'une dose plus faible, « infra-inflammatoire », suffirait contre la douleur et surtout que le paracétamol devrait être le traitement de première ligne.

« Lorsque la prescription d'un AINS s'impose il faut l'utiliser « à la dose minimale efficace et pour la durée la plus courte possible », et informer les patients des risques digestifs, rénaux et cardiovasculaires et du fait que de nombreux antalgiques utilisés en automédication sont des AINS à faible dose.

Les académiciens rappellent aussi les contre-indications, les indications déconseillées et les associations à éviter avec certains antihypertenseurs.

« La pertinence de la poursuite d'un traitement AINS, comme celle des médicaments associés, doit être systématiquement et régulièrement réévaluée, en vue d'une éventuelle prescription ».

10- L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE DEMANDE ÉGALEMENT QUE LES VASOCONSTRICTEURS DÉCONGESTIONNANTS NASAUX UTILISÉS PAR VOIE ORALE NE PUISSENT ÊTRE UTILISÉS QUE SUR PRESCRIPTION MÉDICALE

Les décongestions nasaux, médicaments purement symptomatiques sont utilisés pour traiter les rhinites aiguës. Certains, disponibles seulement sur prescription médicale, sont utilisés par voie nasale. D'autres à base de pseudo-éphédrine et de phényléphrine le sont par orale et ne sont qu'à « prescription facultative ». Ce sont des médicaments d'auto-médication que les patients peuvent se procurer chez leur pharmacien sans consultation médicale et qui font l'objet de publicité (cf exemple, ci-contre, d'une page entière d'une telle publicité dans un numéro de début 2015 d'un magazine à large diffusion « Femme Actuelle »).

Le communiqué de l'Académie Nationale de Médecine (rapporteurs Pr JP Giroud et JL Montrastruc) rappelle, s'il en était besoin que ces vasoconstricteurs nasaux sont à base de pseudo-éphédrine ou de phényléphrine et présentent (a fortiori après administration orale) un risque d'hypertension artérielle et/ou de vasospasme artériel, cérébral ou coronarien par exemple. Ils ont aussi « des effets inotropes, chronotropes, dromotropes et bathmotropes positifs ». Des syndromes coronariens aigus, des troubles du rythme cardiaque et des AVC (un cas rapporté au CRPV d'Amiens-Picardie il y a quelque temps).

Les Académiciens émettent donc le vœu que les vasoconstricteurs oraux (dont la balance bénéfice-risque est moins favorable que celle des vasoconstricteurs administrés par voie nasale) ne soient plus en vente libre mais soient délivrés uniquement sur ordonnance.

* Pour rappel pharmacologique, la pseudo-éphédrine (isomère de l'éphédrine) est un sympathomimétique indirect c'est-à-dire qu'il provoque la libération de noradrénaline à partir des terminaisons nerveuses sympathiques et la phényléphrine est un agoniste des récepteurs α -adrénergiques.

Les spécialités orales concernées sont :

- pseudo-éphédrine seule : Sudafed®
- pseudo-éphédrine associée d'autres principes actifs (anti-H1, fluidifiants, corticoïdes, ibuprofène, paracétamol...) : Actifed rhinite allergique®, Actifed jour et nuit®, Actifed rhume®, Dolirhume®, Dolirhumepro®, Hexarhume®, Humex rhinite allergique®, Humex rhume®, Nurofen rhume®, Rhinadvil®, Rhinureflex®, Rhumagrip®.

En décembre 2011, l'ANSM (alors Afssaps) avait communiqué sur le risque de ces médicaments (cf VigipharmAmiens de février 2012) et rappelé les contre-indications (outre l'enfant de moins de 15 ans : antécédents d'HTA sévère ou mal équilibrée, d'AVC ou de facteurs de risque d'AVC, d'insuffisance coronarienne sévère et d'antécédents de convulsions. Une fiche questions-réponses sur le sujet destinée aux patients était par ailleurs diffusée et est téléchargeable sur le site de l'ANSM.

http://ansm.sante.fr/searchengine/general_search?SearchText=information+pour+les+patients+-+rappel+sur+le+bon+usage+des+m%C3%A9dicaments+vasoconstricteurs+utilis%C3%A9s+dans+le+rhume&ok=Valider

Communiqué de l'Académie Nationale de Médecine : les médicaments du rhume à base de vasoconstricteurs doivent être prescrits sur ordonnance (23/06/2015).

11- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

DULOXÉTINE (Cymbalta*)

Hyponatrémie - Métabolisme

Chez une femme de 76 ans recevant ce médicament pour le traitement d'une fibromyalgie hospitalisée pour douleurs abdominales et constipation. Le bilan met en évidence une hyponatrémie (124 mEq/L) osmolalité plasmatique à 254 mmol/L. Au niveau urinaire, osmolalité à 415 et natriurèse à 150 mEq/L, ce qui démontre l'existence d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH. Autres causes de SIADH éliminées. Pas d'amélioration après apport de chlorure de sodium et restriction hydrique. On retrouve la notion d'une prise de duloxétine ayant commencé 2 jours avant l'hospitalisation. Ce traitement est interrompu et la natrémie remonte...

Amoako AO et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: a story of duloxetine-induced hyponatraemia. BMJ Case Reports. 2015 Apr 24;2015(apr23 1):bcr2014208037-bcr2014208037. DOI :10.1136/bcr-2014-208037

HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquénil®)

Thrombopénie - Hématologie

Chez une femme de 36 ans traitée pour lupus avec atteinte rénale et pleurésie. Survenue d'une thrombopénie isolée après instauration du traitement.

Tariq H et al. Collapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus. Case Reports in Medicine. 2014;2014:1-5. DOI :10.1155/2014/732192

LERCANIDIPINE (Lercan®, Zanicip®...)

Hypertrophie gingivale - ORL

Premier cas publié pour cet antagoniste calcique (tout en sachant que cet effet indésirable est classique avec les dihydropyridines). Observation où est discuté le rôle associé de prothèses dentaires mal adaptées pouvant aussi être responsables d'irritation et d'inflammation de la gencive.

Mironiuc-Cureu M et al. Gingival overgrowth as secondary effect of calcium channel blockers administration. A case report. Journal of Medicine and Life. 2014;7(2):241-245.

MISOPROSTOL (Gymiso*, Cytotec*)

Anomalies congénitales - Néonatalogie

Série importante, 19 garçons et 19 filles âgés de 7 jours à 16 ans qui ont présenté différents types d'anomalies congénitales après leur exposition in utero. Les mères de ces enfants avaient reçu du misoprostol au cours du 1er trimestre de leur grossesse (a priori pour interruption de grossesse). 18 de ces enfants avaient des anomalies faciales de type syndrome de Moebius avec paralysie faciale, 13 une fente orofaciale, 13 des anomalies des membres supérieurs et/ou inférieurs. Dans 5 cas, hydrocéphalie, dans 3 atrophie corticale. Tous les enfants testés avaient un retard de développement. Notion de 8 décès. D'autres anomalies : malformations crâniennes, fente palatine...

Vendramini-Pittoli S et al. Clinical findings in children with congenital anomalies and misoprostol intrauterine exposure: a study of 38 cases. Journal of Pediatric Genetics. 2013;2(4):173-180. DOI :10.3233/PGE-13066

NICORANDIL (Adancor*, Ikorel*)**Colite ulcéreuse** - Hépatogastro-entérologie

Patiente de 75 ans porteuse d'une cardiopathie ischémique se plaignant de douleurs abdominales et de diarrhée depuis une dizaine d'années. Hospitalisation car ces symptômes sont devenus insupportables. Elle avait déjà fait des explorations endoscopiques et des scanners sans explication de ces symptômes. Le plus récent des scanners avait mis en évidence un épaississement de la muqueuse colique amenant à proposer un diagnostic de colite. La sigmoidoscopie alors réalisée retrouvait un aspect granuleux de la muqueuse suggérant une maladie de Crohn d'autant qu'un aspect d'ulcération linéaire était mis en évidence. La biopsie retrouvait un aspect d'ulcération chronique avec ulcération focale mais sans qu'un diagnostic précis puisse être posé. Une coloscopie ensuite réalisée retrouvait des aspects de colite macroscopique pouvant correspondre à une maladie de Crohn. Un traitement par mésalazine et 6 mercaptopurine est instauré sans succès. Une colectomie est envisagée mais le chirurgien note la notion d'une prise de nicorandil de façon continue très ancienne (plus de 10 ans). La patiente indique que ces premiers troubles digestifs sont apparus peu de temps après le début de ce traitement. Celui-ci est interrompu et très rapidement, la symptomatologie régresse. A ajouter aux effets indésirables bien connus avec ce médicament : ulcérations buccales et anales. A noter que dans le cas présent, un ORL avait quelque temps plus tôt retrouvé une ulcération linguale et conseillé l'arrêt de ce médicament, ce que la patiente n'avait pas fait. *Samra K et al. When treatment can be worse than the disease : nicorandil-induced colitis. BMJ Case Reports. 2015 May 24;*

PRUCALOPRIDE (Résolor*)**Idées suicidaires** - Psychiatrie

Signal lancé à partir de la base de pharmacovigilance de l'OMS (WHO's Vigibase) pour cet accélérateur du transit agoniste des récepteurs 5HT4 de la sérotonine. A la suite de 3 cas bien documentés. Nécessité de confirmer ce signal avant diffusion d'une mise en garde.

Gasparotto A et al, Lindhom A. Prucalopride and suicidal ideation. Response from shire. WHO Pharmaceuticals Newsletter. 2015;(3):22-26.

SORAFENIB (Nevaxar®)**Pustulose exanthématique aiguë généralisée** - Dermatologie

Chez une femme d'une cinquantaine d'années traitée pour carcinome hépatique métastatique. 2 semaines après mise en route de ce traitement, syndrome main-pied d'évolution favorable à l'arrêt du sorafénib. Reprise ensuite du traitement à demi-dose (sans problème) puis repassage à pleine dose avec réapparition du syndrome main-pieds. A distance reprise à demi-dose et 4 semaines plus tard lésions de PEAG d'extension rapide, PEAG confirmé histologiquement.

Pretel M et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by sorafenib. JAMA Dermatology. 2014;6(150):664-666.

TRIHÉXYPHENIDYLE (Artane®, Parkinane®, ...)**Hyponatrémie** - Métabolisme

Chez une femme de 80 ans traitée pour maladie de Parkinson. Bilan du fait d'un ralentissement moteur après majoration posologique justifié entre autre par une hypersalivation mettant en évidence une natrémie à 122 (osmolalité sérique à 280 mOsm/kg). Après retour à la dose initiale (1 mg x 3/j) et restriction hydrique, retour à une natrémie à 133 mmol/l.

Zammit P et al. Hyponatremia caused by trihexiphenidyl in an elderly patient. European Geriatric Medicine. 2015 Jun;6(3):282-283. DOI :10.1016/j.eurger.2014.11.005



VigipharmAmiens



SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA, de la FDA et de L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A- Gels de kétoprofène (Kétum® et ses génériques) nouveau rappel du risque de photosensibilité	2
B- Dénozumab (Xgeva®) : une nouvelle contre-indication et remise d'une carte d'information Patient	2
C- Rappel sur le caractère limité des indications de Duoplavin®	2
D- Arrêt de commercialisation de la floctafénine (Idarac 200®)	2
E- Retrait de 700 spécialités de médicaments génériques en Europe	2
2- PANCRÉATITES MÉDICAMENTEUSES, ANALYSE DES CAS NOTIFIÉS EN FRANCE	3
3- UN PATIENT QUI TOUSSE SOUS IEC : SAVOIR ÉVOQUER LE RÔLE DE CES MÉDICAMENTS	4
4- QUE PENSER DU RISQUE DE PNEUMOPATHIE ASSOCIÉE A L'UTILISATION DE CORTICOÏDES INHALÉS DANS LA BPCO ?	4
5- SÉCURITÉ DE LA VACCINATION ANTI-HPV : DONNÉES RÉCENTES	5
6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	6

Corrections et précisions concernant le VIGIPHARMAMIENS de juillet (merci de votre lecture attentive)

- Page 8 : paragraphe 8 : il ne s'agit pas de thérapies « néoadjuvantes » (thérapies utilisées avant un geste loco-régional, chirurgie ou radiothérapie) ce qui n'est pas le cas pour les médicaments évoqués, sauf éventuellement pour le trastuzumab. Cet adjectif doit être donc supprimé. Dans la même mise au point, le bortézomib n'est pas un anticorps monoclonal mais une molécule inhibant directement le protéasome.
- Page 10 : sont évoqués parmi les vasoconstricteurs décongestionnants nasaux utilisés par voie orale épinglés par l'Académie Nationale de Médecine, deux d'entre eux qui ne sont plus commercialisés : Sudafed® depuis le 31/07/2013 et Hexarhume® depuis le 15/09/2014.

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 : G. Bricca, K. Masmoudi, E. Drignei, 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- Gels de kétoprofène (Kétum® et ses génériques) nouveau rappel du risque de photosensibilité

Ce risque a été rappelé dans une lettre aux professionnels de santé cet été, risque en fait à prendre en compte toute l'année. Cet AINS sous sa forme gel peut, en effet, être responsable, après exposition au soleil ou aux rayons UV, de lésions eczématiformes et/ou bulleuses qui peuvent être graves et nécessiter une hospitalisation.

Rappel :

- pas d'exposition au soleil (même voilé, **pas seulement l'été**) ou aux UVA en solarium pendant le traitement et les 2 semaines suivant son arrêt,
- protéger les zones traitées par le port d'un vêtement,
- laver soigneusement de façon prolongée les mains après utilisation du gel,
- pas de gel sous un pansement occlusif,
- arrêt impératif (en cas de réaction cutanée).

B- Dénozumab (Xgeva®) : une nouvelle contre-indication et remise d'une carte d'information patient

Cet anticorps monoclonal, indiqué dans la prévention des complications des métastases osseuses de cancers et des tumeurs osseuses à cellules géantes non résécables, expose à différents risques dont ceux d'hypocalcémie et d'ostéonécrose de mâchoire. Plusieurs recommandations ont été diffusées pour éviter ces complications (cf. VigiphamAmiens d'avril 2015, sept.-oct. 2014...).

Xgeva® est désormais **contre-indiqué chez les patients présentant des lésions non cicatrisées résultant d'une chirurgie bucco-dentaire.**

Une carte d'information patient a par ailleurs été élaborée pour porter à la connaissance des patients, ce risque d'ostéonécrose de mâchoire, et à les informer sur les précautions à prendre pour minimiser ce risque.

C- Rappel sur le caractère limité des indications de Duoplavin®

Dans une lettre aux cardiologues, médecins généralistes et pharmaciens d'officine (**et suite à des utilisations hors indication = mésusage**), il est rappelé que le Duoplavin® (75mg de clopidogrel + 75mg d'acide acétylsalicylique) est seulement indiqué chez l'adulte déjà traité par ces deux antiagrégants.

- 1- après syndrome coronaire aigu sans sus-décalage de ST (angor instable ou infarctus sans onde Q) en incluant les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent,
- 2- après infarctus du myocarde avec sus-décalage de ST traité médicalement et éligible à un traitement thrombolytique.

La durée totale de l'association ne doit pas dépasser 12 mois.

D- Arrêt de commercialisation de la floctafénine (Idarac 200®)

Cette spécialité difficile à classer, utilisée dans les douleurs d'intensité légère à modérée, n'est plus commercialisée et en fonction des stocks présents au moment de cette décision, cet arrêt va se traduire par la disparition, a priori maintenant effective, de sa disponibilité. Il s'agit d'un analgésique périphérique peu anti-inflammatoire, d'efficacité discutée et caractérisée par des effets indésirables allergiques (même s'ils étaient moins fréquents qu'avec la glafénine, Glifanan®).

E- Retrait de 700 spécialités de médicaments génériques en Europe

Il a fait l'objet d'une décision fin juillet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Celle-ci fait suite à la constatation d'irrégularités dans l'enregistrement des données dans les documents

concernant les études de bio-équivalence de ces génériques, par la société GVK Biosciences basée en Inde.

La France est en pratique moins touchée par cette mesure. D'abord, parce que seuls 55 des médicaments recensés par l'EMA étaient commercialisés en France. Ensuite parce que plus d'une trentaine étaient déjà suspendus depuis plusieurs mois. Par ailleurs, les médicaments visés étaient peu utilisés en France.

Par ailleurs, un nombre important de suspension d'AMM avait pu être abrogées suite à de nouvelles études de bio-équivalence pratiquées ensuite dans des conditions cette fois-ci correctes. Cette suspension a pu à titre d'exemple être levée pour des génériques de desloratidine, escitalopram, ibuprofène, ropirinole...

Information ANSM 28/07/2015.

2- PANCRÉATITES MÉDICAMENTEUSES, ANALYSE DES CAS NOTIFIÉS EN FRANCE

Entre 1985 et fin 2013, 1151 cas qui ont été validés comme correspondant à une pancréatite imputable à un médicament, ont été enregistrés en France au niveau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (0,22% des notifications correspondant à ces Centres).

Une origine médicamenteuse n'est pas facilement évoquée en cas de survenue d'un tableau de pancréatite aiguë (douleur + élévation des taux d'amylase et/ou de lipase), sauf en cas de réapparition de la symptomatologie en cas de reprise du médicament car il n'existe pas de symptomatologie typique ni de caractéristique biologique et radiologique permettant de distinguer une pancréatite médicamenteuse par rapport à une pancréatite d'autres étiologies.

Une origine médicamenteuse doit cependant être toujours évoquée même si d'autres facteurs favorisants sont présents (alcoolisme, lithiase biliaire, cytolysé hépatique, ou pancréatite chronique). Parfois, la pancréatite s'intègre dans le cadre d'un DRESS Syndrome.

Dans cette étude, l'âge moyen était de 47 (\pm 21) ans avec un sex-ratio de 1,1. Evolution fatale dans 14 cas (1%). Atteinte hépatique associée dans 23% des cas. DRESS dans 0,9%.

Parmi les classes de médicaments en cause :

- analgésiques (232 cas) : paracétamol (plutôt dans un contexte de surdosage), paracétamol-codéine, morphine, ... Pour la codéine, risque en partie lié à un spasme du sphincter d'Oddi,
- antiépileptiques (111 cas) : valproate, carbamazépine, valpromide,
- antiviraux (232 cas) : stavudine (Zérit®), didanosine (Videx®), ritonavir (Norvir®, Kaletra®), lamivudine (Epivir®), ribavirine (Rebetol®, Copegus®). Pour les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, une toxicité mitochondriale est évoquée,
- antibactériens (219 cas) les plus souvent en cause : cotrimoxazole (Bactrim®), métronidazole, amoxicilline,
- hypolipémiants (162 cas) avec par ordre de fréquence : fénofibrate, atorvastatine puis les autres statines,
- inhibiteurs du système rénine-angiotensine (les 2 plus souvent en cause : ramipril et périndopril),
- médicaments du diabète sucré (139 cas) par ordre du nombre : metformine (Glucophage® essentiellement sans un contexte de surdosage sur insuffisance rénale avec acidose lactique), sitagliptine (Januvia®, Xelvia®), liraglutide (Victoza®), gliclazide (Diamicron®)
- immunosuppresseurs (158 cas) dont 101 avec azathioprine (Imurel®),
- antinéoplasiques (119 cas),
- AINS (111 cas) les deux plus souvent en cause : kétoprofène et ibuprofène,
- corticoïdes systémiques (112 cas).

Chebane I et Call Pancréatites d'origine médicamenteuse. Revue des notifications spontanées en France. Rev Med Int 2015 ; 36 : 573-8.

3- UN PATIENT QUI TOUSSE SOUS IEC : SAVOIR ÉVOQUER LE RÔLE DE CES MÉDICAMENTS

Nous avons eu connaissance au cours des derniers mois de plusieurs cas de toux sous IEC, cas où, avant que le rôle d'une origine médicamenteuse ne soit évoqué, les patients avaient reçu sur des périodes parfois prolongées des antitussifs, des antibiotiques... ou bénéficié d'exams complémentaires répétés. Nous souhaitons rappeler qu'il s'agit là d'un **effet indésirable connu de ces médicaments** et que **leur rôle possible doit être d'emblée évoqué, l'arrêt du traitement permettant la disparition souvent rapide** (s'il est en cause) **de la symptomatologie**.

Le risque de toux a été rapporté dès les débuts de l'utilisation 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 très gênante pour les patients. Elle peut survenir dans les heures qui suivent la première prise ou plusieurs semaines voire mois après le début du traitement (en fait, souvent au cours de la 1ère semaine). 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 la toux 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 tel médicament peut être, dans quelques cas, non accompagnée d'une toux invalidante. Le passage à un ARA II est cependant à privilégier car non associé dans la plupart des cas à une 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 pas les antécédents de maladie asthmatique. Le sexe féminin apparaît aussi plus à risque, de même que certains facteurs ethniques (plus grande incidence chez les asiatiques). Même survenant précocement, les toux sous IEC ne sont pas toujours identifiées en tant que telles 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 de celles-ci 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).

Les médiateurs impliqués dans la survenue de la toux aux IEC sont essentiellement la bradykinine et plus accessoirement la substance P. Ces peptides majorent le réflexe de toux en agissant sur des récepteurs de la muqueuse bronchique au niveau de terminaisons nerveuses vagues ou d'autres fibres non myélinisées ou de type C (récepteurs 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 les gènes contrôlant l'aminopeptidase P) ainsi que ceux qui codent pour les récepteurs à ce peptide (essentiellement les récepteurs B2 de la bradykinine).

4- QUE PENSER DU RISQUE DE PNEUMOPATHIE ASSOCIÉE A L'UTILISATION DE CORTICOÏDES INHALÉS DANS LA BPCO ?

Ceux-ci sont largement utilisés dans la BPCO.

En France, les seuls médicaments contenant des corticoïdes inhalés indiqués dans la BPCO sont ceux associant un corticoïde (béclométhasone, budésonide ou fluticasone) à un agoniste bêta-2-adrénergique de longue durée d'action.

Le risque de survenue de pneumonie lors d'un traitement par corticoïde inhalé chez les patients atteints de BPCO est connu et a déjà été revu à partir de 2007 à la suite de la publication d'une étude [1] ayant montré que les patients traités par corticoïdes inhalés (en l'occurrence la fluticasone) avaient plus de risque de développer une pneumopathie infectieuse que ceux traités par placebo.

Depuis cette évaluation, de nouvelles données, notamment des méta-analyses ont confirmé ce risque. Par conséquent, le PRAC (Comité Européen de Pharmacovigilance) a démarré une évaluation

de classe afin d'évaluer **l'impact de ce risque sur le rapport bénéfice/risque des corticoïdes inhalés utilisés dans la BPCO.**

Par rapport à cette réévaluation, il convient de prendre en compte une méta-analyse présentée récemment au congrès de l'ATS (American Thoracic Society 2015) par Gupta et coll. Il s'agit de la méta-analyse de 38 études dont 29 essais randomisés et 9 études observationnelles. La corticothérapie inhalée était trouvée **effectivement associée à une augmentation significative du risque de pneumonie** dans les études randomisées (+ 61 %) comme dans les études observationnelles (+ 89 %). Dans 6 études randomisées, le traitement n'était **pas associé à une augmentation de la mortalité par pneumonie**, et dans 7 études observationnelles, elle était même associée à une diminution moyenne de 28 % de cette mortalité.

A discuter, le rôle d'une part de l'immunosuppression qui pourrait majorer le risque de survenue de complications infectieuses pulmonaires et d'autre part l'effet anti-inflammatoire et les modifications de la réponse immunitaire qui pourraient réduire les symptômes et la mortalité une fois la maladie déclarée.

[1] Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. The New England journal of medicine 2007 ; 356 (8) : 775-89.

5- SÉCURITÉ DE LA VACCINATION ANTI-HPV : DONNÉES RÉCENTES

Depuis plusieurs années, se pose la question de la sécurité des vaccins anti-HPV, ceci d'autant plus que la preuve d'une prévention des cancers invasifs du col utérin résultant de la prévention par cette vaccination des infections à papillomavirus ne pourra être apportée que dans plusieurs années, étant donné le délai entre l'infection et l'apparition de ces cancers. Il est seulement établi que la réponse immunitaire persiste très à distance de la vaccination, témoignant d'une protection durable vis-à-vis des HPV concernés par les vaccins (de type 6, 11, 16 et 18 pour Gardasil® et 16, 18 pour Cervarix®), les HPV 16 et 18 étant estimés responsables de 70 % des cancers du col de l'utérus (10^{ème} cause en fréquence de cancers chez la femme).

Des alertes ont été successivement lancées sur certains effets indésirables en particulier du fait de cas de sclérose en plaques. Différentes enquêtes épidémiologiques n'ont pas confirmé ce risque (113 cas notifiés pour 127 millions de doses distribuées, 15 en France pour 5 millions de doses) selon un point d'information de l'ANSM du 26/11/2013).

Une publication dans le JAMA en janvier 2015 (1) fait état d'une étude binationale (Danemark et Suède) portant sur toutes les filles et femmes âgées de 10 à 44 ans, soit près de 4 millions de personnes, dont 19 % ont été vaccinées avec Gardasil® suivies de 2006 à 2013. Dans cette étude, il n'y avait pas d'élévation du risque de SEP. Tout au contraire, l'incidence était même plus basse dans le groupe de femmes vaccinées : 6,1 événements pour 100.000 personnes-années chez les vaccinées contre 21,5 pour 100.000 personnes-années chez les non-vaccinées. Après ajustement pour différents facteurs (en premier lieu l'âge moyen de la vaccination, plus précoce que l'âge moyen de survenue de la maladie), le risque de SEP était inférieur de 10 % dans le groupe vacciné (non statistiquement significatif). L'étude des autres maladies démyélinisantes a donné un résultat similaire.

L'ANSM vient de diffuser le rapport final d'une étude menée conjointement avec la CNAMTS à partir des données de l'Assurance-maladie (SNIIRAM) et des données d'hospitalisation (PMSI) (2). Le but de cette étude était de rechercher l'existence d'une éventuelle association entre vaccin anti-HPV et maladies auto-immunes sur une large cohorte de jeunes filles de 13 à 16 ans entre 2008 et 2012.

14 maladies auto-immunes étaient recherchées en particulier les affections démyélinisantes du système nerveux central (notamment la sclérose en plaques), le syndrome de Guillain-Barré, le lupus, la polyarthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), les thyroïdites et les pancréatites. Les 2 256 716 jeunes filles incluses dans ce suivi de cohorte ont été suivies en moyenne 25 mois. Un tiers d'entre elles a été vacciné (93 % avec Gardasil® et 7 % avec Cervarix®).

Lorsque les 14 maladies auto-immunes étudiées étaient prises en compte, il n'était pas constaté d'augmentation globale du risque chez les jeunes filles vaccinées. Néanmoins, pour deux des maladies étudiées, une augmentation significative du risque a été retrouvée.

Il est très modeste pour les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (risque multiplié par 1,19 [IC 95 % 1,02 – 1,39]. En ce qui concerne la 2^{ème} maladie dont l'incidence apparaît augmentée, il s'agit du syndrome de Guillain Barré (+ 1 à 2 cas pour 100.000 jeunes filles vaccinées, risque multiplié par 4). Le risque était maximal dans les 3 mois suivant la vaccination, diminuant ensuite. Comme rappelle le communiqué de l'ANSM, le syndrome de Guillain Barré (ou polyradiculonévrite aiguë inflammatoire) est une atteinte des nerfs périphériques caractérisée par une faiblesse voire une paralysie progressive, débutant le plus souvent au niveau des jambes et remontant parfois jusqu'à atteindre les nerfs respiratoires voire ceux de la tête et du cou. Ce syndrome est fréquemment précédé d'une infection et a été rapporté après d'autres vaccins. Il évolue favorablement sans séquelle neurologique dans la grande majorité des cas (90 à 100 % des cas chez l'enfant et l'adolescent) (3).

Il est conclu que cette étude est rassurante, les bénéfices en termes de santé publique restant bien plus importants que les risques résultant de cette vaccination.

1- Scheller NM et coll. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating disease of the central nervous system. JAMA 2015 ; 313 : 54-61.

2- ANSM, CNAMTS. Vaccins anti-HPV et risqué maladies auto-immunes : étude pharmacoépidémiologique, rapport final septembre 2015.

3- Point d'information ANSM, 13 septembre 2015.

- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ADALIMUMAB (Humira*)

Lupus cutané - Dermatologie

Chez une adolescente de 16 ans traitée pour une polyarthrite juvénile (1 inj s.c de 40 mg toutes les 2 semaines). Après 2 mois de ce traitement, éruption prurigineuse au niveau de la face et des pieds. Sur les 2 mois suivants extension de l'éruption. A l'examen alors réalisé, papules érythémateuses avec hypopigmentation à leur périphérie, de nombreuses macules purpuriques et érythème violacé diffus. Biologiquement, facteur rhumatoïde, anticorps antinucléaires, élévation des transaminases. Protéinurie détectée ensuite. Histologie compatible avec lupus cutané. Evolution favorable à l'arrêt.

West ES et al. Adalimumab-Induced Cutaneous Lupus Erythematosus in a 16-Year-Old Girl with Juvenile Idiopathic Arthritis. Pediatric Dermatology. 2015 Jul;32(4):e140–e144. DOI :10.1111/pde.12576

ADALIMUMAB (Humira*)

Toxoplasmose cérébrale - Rhumatologie

Rapportée chez un patient de 67 ans traité pour une polyarthrite rhumatoïde. Après 3 mois de traitement, céphalées, troubles de la parole et de l'équilibre. A l'examen paralysie faciale bilatérale, hémiparésie gauche. Diagnostic porté après IRM et biopsie cérébrale stéréotaxique et enfin PCR positive à *Toxoplasma Gondii*. Evolution favorable après antibiothérapie adaptée avec récupération d'une part de l'atteinte neurologique.

Nardone R et al. Cerebral toxoplasmosis following adalimumab treatment in rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2014 Feb 1;53(2):284–284. DOI :10.1093/rheumatology/ket364

ALLOPURINOL (Zyloric*)

Toxidermie bulleuse de type Stevens-Johnson - Dermatologie

Dans les 10 jours après l'introduction de ce médicament chez un patient polypathologique présentant une hyperuricémie, apparition d'un exanthème maculopapuleux sur environ 70 % de la surface cutanée avec de nombreuses bulles. Par ailleurs, lésions érosives confluentes des muqueuses de la cavité buccale et du palais. Mise en évidence de l'allèle HLA-B*58:01. Le patient est mis sous corticoïdes mais décédera rapidement d'insuffisance cardiaque.

*Caldarola G et al. Human leukocyte antigen-B*58:01 allele in a familial case of Stevens-Johnson syndrome induced by allopurinol. The Journal of Dermatology. 2015 Jul;42(7):753–754. DOI :10.1111/1346-8138.12894*

ALLOPURINOL (Zyloric*)

Pustulose exanthématique aiguë généralisée - Dermatologie

PEAG décrite chez un homme de 67 ans hospitalisé en raison d'une éruption généralisée. Huit semaines plus tôt, il avait commencé un traitement par allopurinol en raison d'une hyperuricémie. Eruption maculopapuleuse des bras, du tronc, des jambes avec des pustules. Hyperéosinophilie à lymphocytes atypiques. Diagnostic confirmé histologiquement. Amélioration rapide dans les 72 h de l'arrêt (avec corticoïdes)

Salem C et al. Pustular drug hypersensitivity syndrome due to allopurinol. Indian Journal of Pharmacology.

AMIODARONE (Cordarone*)

Interaction -

Responsable d'une augmentation marquée des concentrations de linézolide (Zyvoxid*), utilisée pour traiter une pleurésie purulente à germes multirésistants, dans le cas présent concernant un transplanté cardiaque avec suivi des concentrations plasmatiques.

Pea F et al. Treatment of consecutive episodes of multidrug-resistant bacterial pleurisy with different aetiology in a heart transplant candidate: proof of concept of pharmacokinetic/pharmacodynamic optimisation of antimicrobial therapy at the infection site. International Journal of Antimicrobial Agents. 2014 Dec;44(6):570–571.

DOI :10.1016/j.ijantimicag.2014.09.003

AMOXICILLINE (Clamoxyl*)

Néphropathie avec cristallurie - Néphrologie

Chez un homme de 66 ans pris en charge pour une suspicion de méningo-encéphalite. Au bout de 3 jours de traitement par de fortes doses d'amoxicilline (3 g x 6/j), épisode d'hypotension puis hématurie macroscopie et oligurie. A l'examen des urines, hématurie et protéinurie. Au scanner, dilatation calicelle gauche. Dans les urines sont retrouvés des cristaux en tête d'épingle. Nécessité de plusieurs séances de dialyse avant récupération de la fonction rénale.

Rafat C et al. The Case | A crystal-clear diagnosis: acute kidney injury in a patient with suspected meningoencephalitis. Kidney International. 2014 Nov;86(5):1065–1066. DOI :10.1038/ki.2013.446

CARBIMAZOLE (Néo-Mercazole*)

Hépatite cholestatique - Hépatogastro-entérologie

Rapportée chez un homme de 49 ans traité pour une maladie de Basedow. Prurit généralisé d'aggravation rapide puis ictère. Biologiquement, élévation des transaminases et des phosphatases alcalines. Cholestase intrahépatique documentée par biopsie. Normalisation du bilan hépatique dans les 3 mois suivant l'arrêt.

Papachristos DA et al. Liver dysfunction and anti-thyroid therapy. SAGE Open Medical Case Reports [Internet]. 2015 Jan 19 [cited 2015 Aug 5];3(0). Available from:

http://sco.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/2050313X14568335DOI :10.1177/2050313X14568335

CEFEPIME (Axepim*)

Etat de mal épileptique - Neurologie

Etat de mal non convulsivant avec encéphalopathie postérieure réversible dans le cadre d'un traitement pour fièvre, neutropénie sous chimiothérapie pour leucémie aiguë lymphocytaire. Avec phénomènes confusionnels. Patiente de 66 ans ayant une fonction rénale normale. A priori pas de vérification des taux circulants de céfépime (élevés ?).

Melkumova E et al. Cefepime- induced Nonconvulsive Status Epilepticus (NCSE), associated with Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): a Case Report. (P5.080). Neurology. 2015 Apr 6;84(14 Supplement):P5.080.

CLARITHROMYCINE (Naxy*, Zéclar*)

Syndrome de Lyell - Dermatologie

Chez une femme de 33 ans traitée depuis 2 semaines par cet antibiotique pour une sinusite. D'abord douleurs pharyngées, érosions vulvaires douloureuses, brûlures conjonctivales puis macules violacées avec bulle centrale. Prise en charge compliquée avec 3 semaines de prise en charge en soins intensifs et complications dont pneumopathie à Pseudomonas.

Dixit S et al. Dermatological emergencies : how to recognise them and what to do. Medicine Today. 2014;15(9):30–34.

CLONIDINE (Catapressan*)

Syndrome de sevrage -

Cas très particulier chez un patient de 31 ans aux antécédents d'épilepsie et de toxicomanie qui a présenté à l'arrêt d'un traitement par clonidine un tableau d'hypertonie sympathique particulièrement sévère avec HTA, tachycardie, hyperthermie maligne, hypersudation, larmoiements puis détresse respiratoire et oedème pulmonaire. Nécessité d'une intubation, sédation, administration de clonidine i.v. pendant une quarantaine d'heures avec réduction très progressive de la vitesse de perfusion. Dans les 2 heures suivant l'arrêt de l'administration de clonidine, à nouveau élévation tensionnelle, tachycardie, hyperthermie puis détresse respiratoire et OAP.

Shaw M et al. Clonidine withdrawal induced sympathetic surge. BMJ Case Reports. 2015 Jun 2;2015(jun02 1):bcr2015210325–bcr2015210325. DOI :10.1136/bcr-2015-210325

DIAZEPAM (Valium*)

Sédation excessive -

Chez un homme de 77 ans qui s'est avéré ensuite avoir une mutation génétique concernant le métabolisme CYP 2C19 (voie de dégradation du diazépam). Antécédents d'alcoolisme avec delirium tremens (DT). A l'occasion d'un nouvel épisode de DT, administration i.v. de 10 mg de diazépam. Répétition des administrations en raison de la persistance de symptômes pour obtenir une sédation suffisante. Après une dose totale cumulée de 400 mg, perte de conscience et de toute réaction aux stimulations dans les jours suivants avec insuffisance respiratoire. Nécessité d'une administration de doses répétées de flumazénil et détection de taux très élevés de diazépam. Au total, hospitalisation nécessaire pendant 6 semaines.

Garmén AK et al. Extreme Duration of Diazepam-Associated Sedation in a Patient With Alcohol Delirium and CYP2C19 Polymorphisms: Journal of Clinical Psychopharmacology. 2015 May;1.

DOI :10.1097/JCP.0000000000000340

DULOXETINE (Cymbalta*)

Hyponatrémie - Métabolisme

Chez une femme de 74 ans traitée pour douleur à type de sciatique sur hernie discale et canal lombaire étroit. Hyponatrémie découverte dans le cadre d'un bilan pour nausées, vomissements : natrémie à 112 mmol/l ; osmolalité sérique à 248 mOsm/kg et urinaire à 328. Réélévation progressive de la natrémie après arrêt de la duloxétine.

Anwari J. Another cause of headache after epidural injection. Neurosciences. 2015 Apr 12;20(2):167-169.

DOI :10.17712/nsj.2015.2.20140769

DULOXETINE (Cymbalta*)

Hyponatrémie - Métabolisme

Chez un homme de 75 ans traité depuis 3 jours pour douleur neuropathique et troubles dépressifs. Natrémie à 118, osmolarité sérique à 247 mOsm/l et urinaire à 578, la natriurèse étant à 154 mmol/l (tableau caractéristique de syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH). Après arrêt du traitement et sérum salé hypertonique, normalisation en 4 jour de la natrémie.

Demirci S et al. Rapid-Onset Hyponatremia Induced by Duloxetine in an Elderly Patient. Yeni Symposium. 2015;53(1):20-22. DOI :10.5455/NYS.20150302122648

DOI :10.5455/NYS.20150302122648

FAMOTIDINE (Pepcidac*...)

Néphropathie tubulo-interstitielle aiguë - Néphrologie

Responsable d'insuffisance rénale aiguë chez un homme de 66 ans hypertendu diabétique ayant au préalable une protéinurie. Insuffisance rénale aiguë survenue dans les 2 semaines suivant la mise en route de cet anti-H2 nécessitant le passage en hémodialyse. Biopsie rénale mettant en évidence une infiltration de l'interstitium rénal par des cellules inflammatoires. Evolution favorable à l'arrêt. Test de stimulation lymphoblastique positif pour la famotidine. Rôle favorisant de la néphropathie diabétique ?

Wakabayashi N et al. Unexpected observation of glomerular crescents in a patient with diabetes who developed drug-induced acute tubulointerstitial nephritis: A possible feature of diabetic nephropathy?: Correspondence. Nephrology. 2015 Jun;20(6):438-439. DOI :10.1111/nep.12409

DOI :10.1111/nep.12409

LAMOTRIGINE (Lamictal*)

DRESS syndrome - Dermatologie

Chez une femme de 59 ans, éruption morbilliforme évoluant depuis 3 semaines, puis s'aggravant avec desquamation et formation de phlyctènes érythémateuses douloureuses avec des symptômes généraux, sensations de malaise, fatigue, dyspnée. On apprend qu'elle est traitée par lamotrigine et que ce traitement a été commencé 3 semaines avant le début de l'éruption. Il existe de la fièvre et la biologie met en évidence une hyperéosinophilie (14,8 %), une insuffisance rénale, une augmentation des transaminases. A la biopsie cutanée, bulles sous-épidermiques avec de nombreux éosinophiles et neutrophiles. Le diagnostic de DRESS est posé.

Après arrêt du traitement et corticothérapie, évolution favorable dans les 6 semaines.

Nathan K et al. Lamotrigine-induced Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS). BMJ Case Reports. 2015 Jun 8;2015(209170):bcr2014209170-bcr2014209170. DOI :10.1136/bcr-2014-209170

DOI :10.1136/bcr-2014-209170

LIRAGLUTIDE (Victoza*)

Pancréatite aiguë - Hépatogastro-entérologie

Chez une femme de 46 ans ayant un diabète de type 2 et une obésité morbide. Sous liraglutide depuis un peu plus de 3 mois lorsqu'elle a présenté une douleur épigastrique et des nausées. Elévation des lipases et des triglycérides. Imagerie abdominale : aspect inflammatoire du pancréas, pas de maladie biliaire. Prise d'autres médicaments également possiblement en cause (mais de prise beaucoup plus ancienne).

Artero A et al. Acute pancreatitis in a patient treated with liraglutide. Medicina Clínica. 2013 Oct;141(8):368-369.

DOI :10.1016/j.medcli.2013.01.022

LOSARTAN (Cozaar*...)**Diarrhée profuse** - Hépatogastro-entérologie

Premier cas de pseudo-maladie coeliaque observée avec cet antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (effet répertorié et maintenant bien documenté avec l'olmésartan). Ici, patient de 67 ans qui a développé sur 9 mois une diarrhée chronique (avec perte de 11 kg). Il prenait le losartan depuis 3 ans. Abdomen tendu, hypoalbuminémie, pas de sang dans les selles. HLA négatif pour les haplotypes de la maladie coeliaque. Histologie : atrophie villositaire. Disparition de la diarrhée 1 semaine après l'arrêt. Reprise du poids perdu en quelques mois. Correction progressive des anomalies histologiques sur 2 biopsies duodénales à 3 et 11 mois.

Negro A et al. A Case of Severe Sprue-like Enteropathy Associated With Losartan: Journal of Clinical Gastroenterology. 2015 Oct;49(9):794. DOI:10.1097/MCG.0000000000000383

METFORMINE (Glucophage*, Stagid*...)**Déficit en vitamine B 12** - Métabolisme

Responsable d'une anémie macrocytaire et d'un syndrome confusionnel chez une femme de 82 ans. A l'examen ataxie et troubles bilatéraux de proprioception des membres inférieurs, MMS à 18/30, Hb à 5,5 g/dl avec macrocytose. Taux de vitamine B 12 et de folates bas. Arrêt de la metformine et supplémentation en vitamine B 12. Correction progressive de l'anémie et disparition de la macrocytose au bout de quelques mois avec amélioration du MMS et disparition de la confusion.

Sugrue A et al. A woman with macrocytic anaemia and confusion. BMJ. 2014 Jul 8;349(jul08 1):g4388-g4388. DOI:10.1136/bmj.g4388

METRONIDAZOLE (Flagyl*)**Encéphalopathie myoclonique** - Neurologie

Chez une femme de 36 ans ayant une cirrhose alcoolique et traitée pour une infection à germes anaérobies. Au bout de 18 jours de traitement, dysarthrie, troubles de l'équilibre puis apparition de myoclonies. Evolution favorable dans les 3 jours de l'arrêt du traitement.

Yagi T et al. Metronidazole-induced encephalopathy and myoclonus: Case report and a review of the literature. Neurology and Clinical Neuroscience. 2015 May;3(3):111-113. DOI:10.1111/ncn3.161

PIPERACILLINE/TAZOBACTAM (Tazocilline*)**Myoclonies** - Neurologie

Chez un patient de 57 ans, insuffisant rénal chronique dans le cadre de la prise en charge de complications infectieuses, d'une dilatation des bronches avec hémoptysies. Rôle vraisemblable quoique non documenté d'un surdosage (malgré apparente adaptation posologique).

Man BL et al. Piperacillin/tazobactam-induced myoclonic jerks in a man with chronic renal failure. BMJ Case Reports. 2015 May 7;

RITUXIMAB (Mabthéra*)**Fibrose pulmonaire** - Pneumologie

Chez une femme de 51 ans traitée pour un lymphome non hodgkinien. Avant d'entamer la 5ème cure (avec cyclophosphamide, vindésine, épirubicine et dexaméthasone), dyspnée avec au scanner thoracique des opacités en verre dépoli et des troubles de diffusion correspondant à une fibrose pulmonaire. Mise en évidence à la biopsie pulmonaire de taux élevés de TNFalpha. Arrêt du rituximab et corticothérapie permettant la correction rapide de la fibrose pulmonaire (et la normalisation des taux de TNF). Reprise des autres traitements du lymphome sans problème.

Zhang X et al. Increased levels of tumor necrosis factor-alpha involved in rituximal-related acute pulmonary fibrosis in diffuse large B-celle lymphoma. American Journal of Clinical Pathology. 2015 May;143(5):725-727.

VALSARTAN (Tareg*, Nisis*...)**Diarrhée profuse** - Hépatogastro-entérologie

Premier cas de pseudo-maladie coeliaque observée avec cet antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (effet répertorié et maintenant bien documenté avec l'olmésartan). Ici chez une femme de 71 ans, 5 ans de diarrhée sévère, de malabsorption, perte de 27 kg. Atrophie villositaire avec lymphocytose intraépithéliale. Pas d'effet d'un régime sans gluten, génotypage compatible avec une maladie coeliaque. Après arrêt du traitement, disparition de la diarrhée en quelques semaines et normalisation de l'architecture des villosités duodénales sur biopsie réalisée à un an. Même si la presque totalité des pseudo-maladies coeliaques sous ARA2 sont liées à l'olmésartan, savoir évoquer un autre sartan s'il est pris par un patient développant un tel tableau (voir losartan dans ce numéro).

Herman ML et al. A Case of Severe Sprue-Like Enteropathy Associated With Valsartan. ACG Case Reports Journal. 2015 Jan 16;2(2):92-94. DOI:10.14309/crj.2015.15



OCTOBRE - NOVEMBRE - DÉCEMBRE 2015

VigipharmAmiens



SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA, de la FDA et de L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A- Restrictions des indications thérapeutiques remboursées de la trimébutine (Débridat®) et génériques	2
B- Des réactions cutanées sévères peuvent être observées avec la galantamine (Réminyl®, génériques)	2
C- Il faut prendre en compte le risque tératogène du mycophénolate (Cellcept®, Myfortic®, génériques). Rappel après réévaluation de ce risque au niveau européen	2
D- Recommandations après deux nouveaux cas de LEMP sous diméthylfumarate (Tecfidera®)	3
E- Importantes restrictions d'utilisation du nicorandil (Adancor®, Ikorel® et génériques) du fait de son risque de graves ulcérations cutanées et/ou muqueuses	3
2- RAPPEL DU PROFIL DES EFFETS INDÉSIRABLES DES FLUOROQUINOLONES	3
3- SAVOIR ÉVOQUER LE RÔLE DE LA PRISE D'UN INHIBITEUR DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE EN CAS DE SURVENUE DE CRISES D'ANGIOÈDÈME	5
4- BILAN ACTUALISÉ DE LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES : TOUJOURS TRÈS EXCESSIVE EN FRANCE	6
5- UNE CONSOMMATION IMPORTANTE D'ANTIBIOTIQUES PENDANT L'ENFANCE POURRAIT FAVORISER LA PRISE DE POIDS	7
6- LES FIBRATES SONT UN FACTEUR DE RISQUE D'HYPOGLYCÉMIE SOUS SULFAMIDE HYPOGLYCÉMIANT	7
7- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	8

Le service de Pharmacologie Clinique a la tristesse de faire part à ceux d'entre vous qui l'ignoreriez du décès brutal de notre Chef de service, le Pr Giampiero BRICCA et remercie tous ceux d'entre vous qui ont fait état de leurs pensées et soutien en ce moment très difficile pour nous tous.

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



Centre Régional de
Pharmacovigilance
de Picardie

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- Restrictions des indications thérapeutiques remboursées de la trimébutine (Débridat®) et génériques

A compter du 26/10/2015, la trimébutine ne sera plus remboursée pour l'indication « traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires ». Elle le restera cependant pour 2 indications, traitement symptomatique des « troubles fonctionnels du tube digestif » d'une part et des « douleurs, troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux ». Ceci fait suite aux conclusions d'évaluations réalisées par la Commission de Transparence de l'HAS (service médical rendu insuffisant, rapport bénéfice-risque mal établi).

B- Des réactions cutanées sévères peuvent être observées avec la galantamine (Réminyl®, génériques)

La galantamine (Réminyl® et génériques) inhibiteur de cholinestérase centrale est indiquée dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères (score > 10 au MMSE).

Des réactions cutanées sévères (syndromes de Stevens-Johnson et pustuloses exanthématiques aiguës généralisées PEAG) ont été observées et ont déclenché une revue des données de sécurité issues des déclarations d'effets indésirables et de la littérature.

Il est demandé aux professionnels de santé d'informer les patients du risque des réactions cutanées avec ce médicament et de la nécessité d'arrêter le traitement dès l'apparition des premières manifestations.

Pour le **syndrome de Stevens Johnson**, sont observés :

- manifestations cutanéomuqueuses,
- brûlures oculaires, pharyngite, éruption érythémateuse, fièvre, 7 à 21 jours après le début du traitement puis érosions muqueuses, bulles cutanées.

Pour la **PEAG**, il s'agit de fièvre et l'érythème en nappe, scarlatiniforme, prédominant dans les grands plis (aisselle, aines, etc.) puis rapidement l'érythème se recouvre de nombreuses pustules superficielles de petite taille (< 2 mm) à contenu lactescent. Le délai après la prise médicamenteuse est de 24-72 h.

ANSM Lettre aux professionnels de santé, octobre 2015.

C- Il faut prendre en compte le risque tératogène du mycophénolate (Cellcept®, Myfortic®, génériques). Rappel après réévaluation de ce risque au niveau européen

Une première information avait été diffusée par l'ANSM en juin (cf VigipharmAmiens de juin 2015) sur ce risque. Celle-ci a été ensuite confirmée après réévaluation par l'EMA. Il est précisé que le risque d'avortements spontanés est de près de 50 % des femmes enceintes exposées et que celui de malformations pour les naissances est de 23 à 27 % (cardiopathies, malformations faciales, anomalies au niveau de l'œil, de l'oreille...). Les contre-indications à ce produit sont outre la grossesse (sauf si absence d'alternative pour prévenir un rejet de greffe), l'absence de méthodes contraceptives hautement efficaces ainsi que l'absence d'un test de grossesse négatif à la mise en route du traitement chez les femmes en âge de procréer.

Il est par ailleurs rappelé qu'une contraception efficace s'impose de la même façon si le partenaire masculin prend ce traitement (et dans les 90 jours qui suivent son arrêt).

Le don du sang est contre-indiqué chez les patients traités et jusqu'à 6 semaines après l'arrêt du traitement.

De plus, l'ANSM a souhaité alerter sur le risque d'utilisation hors AMM dont le rapport bénéfices/risques n'est pas connu. Compte tenu du risque tératogène majeur de ce médicament, l'ANSM estime qu'il convient d'exclure toute utilisation du mycophénolate hors AMM dans des

pathologiques telles que le lupus érythémateux disséminé, la néphrite lupique, la sclérose en plaques et la sclérodermie.

ANSM Point d'information 20 novembre 2015.

D- Recommandations après deux nouveaux cas de LEMP sous dimethylfumarate (Tecfidera®)

Les mesures déjà mises en place pour minimiser le risque de LEMP avec ce nouveau médicament (médicament d'exception) de la sclérose en plaques rémittente récurrente, (leucoencéphalopathie multifocale progressive) viennent d'être renforcées :

- Avant le traitement : hémogramme pour disposer d'une numération des lymphocytes et IRM initiale de référence datant de moins de 3 mois,
- Information systématique des patients sur ce risque et sur les symptômes cliniques pouvant l'évoquer
- Numération tous les 3 mois pour détecter une lymphopénie.

ANSM, lettre aux professionnels de santé 23/11/2015.

E- Importantes restrictions d'utilisation du nicorandil (Adancor®, Ikorel® et génériques) du fait de son risque de graves ulcérations cutanées et/ou muqueuses

Ce risque a déjà fait l'objet de mises au point dans VigipharmAmiens (et de la présentation d'un cas particulièrement démonstratif lors d'une journée régionale de pharmacovigilance).

L'ANSM rappelle la gravité potentielle des ulcérations de la peau, des muqueuses et de l'œil avec des atteintes qui peuvent persister si le traitement n'est pas interrompu. Il est rappelé aussi que les ulcérations gastro-intestinales peuvent conduire à des perforations, des hémorragies, des fistules ou des abcès. Le risque de ces complications est nettement majoré en cas de pathologies diverticulaires. Les ulcérations peuvent apparaître après plusieurs années d'un traitement jusque-là bien toléré.

Désormais, l'indication du nicorandil est **limité aux patients ayant un angor stable mais seulement s'il est insuffisamment contrôlé ou s'il existe une contre-indication ou une intolérance aux traitements anti-angineux de première intention** (bêta-bloquants et/ou antagonistes calciques).

ANSM Lettre aux professionnels de santé 30/11/2015.

2- RAPPEL DU PROFIL DES EFFETS INDÉSIRABLES DES FLUOROQUINOLONES

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques largement utilisés dans de nombreux types d'infections (en particulier urinaires, intestinales, génitales, ORL, cutanées) pouvant varier d'une quinolone à l'autre selon leur spectre d'action et leur voie d'administration (per os ou injectable). Il s'agit d'antibiotiques bactéricides avec une activité surtout concentration-dépendante, une biodisponibilité équivalente entre les voies orales et i.v. (sauf ciprofloxacine = 70 %) et une diffusion tissulaire importante.

Devant la **persistance des signalements d'effets indésirables** associés au traitement par quinolones/fluoroquinolones, l'ANSM a publié une **mise au point** où elle rappelle les risques liés à la prise de ces antibiotiques et les mesures permettant de minimiser leur survenue.

Il est apparu particulièrement important à l'ANSM d'inciter les prescripteurs à sensibiliser les patients aux signes évocateurs de l'apparition d'effets indésirables sous fluoroquinolones (pour reconsulter assez tôt) en rappelant bien entendu qu'il n'est pas recommandé que le patient arrête son traitement sans avis médical.

Les principaux effets indésirables répertoriés des fluoroquinolones sont :

- **Tendinopathie** dont le risque est la rupture de tendon

- **Troubles du rythme cardiaque** par allongement de l'intervalle QT surtout avec la moxifloxacine (risque de l'association à d'autres médicaments allongeant le QT, en cas de QT long congénital et/ou d'hypokaliémie)
- **Neuropathie périphérique sensitive ou sensitivomotrice**
- **Photosensibilité**
- Troubles de la vision : l'association entre la prise de quinolones et la survenue de **décollements rétiens** est en cours d'évaluation au niveau européen notamment suite aux résultats d'une étude pharmacoépidémiologique récente menée par l'ANSM à partir des données de l'assurance-maladie. Cette toxicité rétinienne pourrait s'expliquer par des effets cytotoxiques sur le collagène, mécanisme également avancé pour expliquer les atteintes tendineuses.

Les atteintes tendineuses peuvent survenir dès les 48 premières heures de traitement mais aussi après l'arrêt. Certains patients sont plus à risque de tendinopathie, comme :

- Les personnes âgées,
- ceux sous corticothérapie,
- En cas d'activité sportive intense et lors de la reprise de la marche après un alitement prolongé.

D'autres effets indésirables peuvent survenir, notamment parfois en cas de prédisposition :

- convulsions,
- manifestations neuropsychiatriques dont de rares cas de suicide parfois même après seule une prise,
- réactions cutanées bulleuses graves,
- aggravation d'une myasthénie,
- atteintes hépatiques,
- troubles de la glycémie,
- réactions d'hémolyse en cas de déficit en glucose-6-phosphate deshydrogénase (G6PD).

Les patients qui reçoivent un traitement par quinolone, quelle que soit sa durée, doivent être informés des **signes d'alerte pouvant évoquer un effet indésirable** et devant conduire à une consultation médicale :

- **douleur pendant ou après l'effort ou des signes d'inflammation au tendon** peuvent être les signes d'une **tendinopathie**. Tous les tendons peuvent être atteints (épaule, coude, genoux, hanche...) avec une fréquence plus élevée pour le tendon d'Achille
- **palpitations ou sensations de battements du cœur irréguliers ou rapides** peuvent traduire un **trouble du rythme cardiaque** (allongement de l'intervalle QT). Dans ce cas, un électrocardiogramme de contrôle pourra être réalisé
- **sensations de brûlures, de fourmillements, de picotements, de douleurs ou encore d'engourdissements**, notamment au niveau des mains ou des pieds qui doivent faire évoquer une **neuropathie périphérique**, troubles pouvant survenir rapidement après le début du traitement. Le traitement par quinolones doit être arrêté (risque d'irréversibilité)
- **troubles visuels** (risque à préciser de décollement rétinien).

Lors de chaque prescription ou délivrance d'un traitement par quinolones, les patients doivent être **alertés sur le risque de photosensibilité** et sur les mesures de prévention à adopter pendant et après le traitement :

- **éviter de s'exposer au soleil ou aux rayonnements UV** et toujours porter un vêtement pour se protéger de toute exposition directe importante au soleil **pendant toute la durée du traitement et quelques jours après l'arrêt**
- **ne pas s'exposer aux rayonnements UV** en solarium ou cabines de bronzage.

Quel que soit l'effet indésirable, il est toujours recommandé aux patients de **consulter le médecin prescripteur dans les plus brefs délais**.

En effet, la décision d'arrêter le traitement doit être prise après avis médical. Le cas échéant, la majorité des effets indésirables est réversible à l'arrêt du traitement et l'arrêt précoce du traitement permet de limiter les complications.

La survenue d'un effet indésirable associé à un traitement par quinolones devra **toujours être prise en compte lors d'un traitement antibiotique ultérieur**, afin d'éviter le recours à cette classe de médicaments antibiotiques.

Outre le risque lié à ces effets indésirables, il convient de rappeler qu'il faut éviter la prescription de fluoroquinolones dans les situations où l'utilisation d'autres antibiotiques est possible. En effet, l'attention a été apportée pour ces médicaments largement utilisés en ville comme à l'hôpital sur **leur participation à l'émergence de bactéries multi-résistantes** (SARM, BLSE) et de *Clostridium difficile*. Si l'émergence de ces résistances a amené à en restreindre leur utilisation en 1^{ère} intention, les quinolones représentent l'une des classes d'antibiotiques les plus utilisées (500 000 délivrances de quinolones orales en 2013).

Profil de sécurité des quinolones administrées par voie générale. Point d'information + questions – réponses ANSM 15/10/2015.

Mise au point sur les fluoroquinolones. Info-antibio n° 56, mai 2015. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF).

3- SAVOIR ÉVOQUER LE RÔLE DE LA PRISE D'UN INHIBITEUR DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE EN CAS DE SURVENUE DE CRISES D'ANGIOÈDÈME

Les Angioédèmes non histaminiques (sans urticaire associée), qui sont bradykiniques correspondent à un effet indésirable bien connu des inhibiteurs du système rénine-angiotensine et plus particulièrement des IEC.

Il s'agit, pour l'expression la plus caractéristique de cet effet indésirable, d'œdèmes bien délimités, blanchâtres, mous, déformants, sans caractère inflammatoire et pouvant être douloureux.

La localisation de ces angioédèmes est très variée, mais ceux-ci touchent plus volontiers la face (en particulier les lèvres et les paupières) et le cou. Ils peuvent également toucher d'autres régions où la peau est lâche et distensible comme les membres et en particulier les mains, de même que les organes génitaux externes. Les muqueuses peuvent être aussi concernées en particulier la langue, la gorge, le larynx et les voies aériennes supérieures (localisation d'appel dans un 1/4 à un 1/3 des cas et qui fait la gravité potentielle des poussées d'angioédèmes car potentiellement responsable d'asphyxie aiguë). D'autres muqueuses peuvent être concernées en particulier les muqueuses digestives et génitales.

Cet effet indésirable est considéré comme étant rare, mais avec une incidence peut-être sous-estimée (il a été évoqué à ce sujet la notion « d'épidémie silencieuse »), la relation avec la prise de ces médicaments n'étant pas toujours évoquée. Cette incidence se situerait entre 1 à 4 cas/1000 patients-années dans la population générale traitée par IEC. La survenue d'angioédèmes n'est pas influencée par la nature, la posologie de l'IEC, le degré d'inhibition du système rénine-angiotensine, l'âge, le sexe, l'existence ou non d'un terrain atopique. La prise d'autres médicaments connus pour pouvoir induire des angioédèmes comme les inhibiteurs de DPP4 (« gliptines ») utilisés dans le diabète et le racécadotril (Tiorfan®) majore le risque de voir survenir sous IEC des angioédèmes. Des données divergentes existent dans la littérature concernant un éventuel polymorphisme génétique pouvant favoriser la survenue d'angioédèmes sous IEC.

Les antécédents d'angioédème héréditaire de type I ou II (qui sont une contre-indication à l'utilisation des IEC) n'ont cependant jamais été clairement démontrés comme étant des facteurs de risque d'angioédèmes sous IEC. La chronologie de survenue des angioédèmes associés à la prise d'IEC n'est pas toujours évocatrice. En effet, les poussées peuvent apparaître tardivement après l'introduction du traitement (des cas de première manifestation plus de 20 ans après la mise en route de l'IEC) et, surtout, elles évoluent sous la forme de poussées pouvant avoir des localisations successives différentes et pouvant se répéter parfois à de nombreuses reprises de façon aléatoire

avant que le rôle des IEC ne soit évoqué et que ceux-ci ne soient interrompus. Les IEC sont à l'origine d'environ un tiers des angioedèmes admis dans les services d'urgence des hôpitaux.

Une présentation clinique inhabituelle des angioedèmes (tels que les organes génitaux externes avec des cas exceptionnels d'œdème pénien ou vaginal, la parotide...) peut parfois expliquer pourquoi la responsabilité des IEC est rarement évoquée. Il en va ainsi plus particulièrement des formes digestives d'angioedèmes qui se traduisent par des douleurs abdominales, des diarrhées ou des épisodes d'iléus avec mise en évidence en endoscopie d'œdème de la muqueuse digestive et au scanner abdominal, d'aspects d'épaississement régulier des anses intestinales avec ou sans ascite. Ils peuvent être tout à fait isolés, comme ils peuvent être associés ou alternés avec des manifestations cliniques plus évocatrices (atteintes de la face, de la langue, des lèvres).

La prise en charge thérapeutique, selon le type d'angioedème et l'existence ou non d'une mise en jeu du pronostic vital, va du simple arrêt (qui sera impérativement définitif) de la prise de tout IEC, à différentes mesures de surveillance et/ou de traitement aux urgences hospitalières ou en réanimation. Récemment, ont été rapportées des séries de cas cliniques et des études ouvertes suggérant l'intérêt de l'utilisation d'icatibant (antagoniste du récepteur B2 de la bradykinine) dont l'indication est l'angioedème héréditaire. En cas de contre-indication ou de non-disponibilité de ce médicament et en cas d'urgence, il a été proposé le recours à un concentré de C1-inhibiteur. Un essai clinique, randomisé et réalisé en double aveugle, publié en 2015, a montré une très forte supériorité de l'icatibant en termes d'efficacité et de rapidité de disparition de l'angioedème par rapport à une association corticoïde + antihistaminique H1. [ref : Crooles et al. 10.1155/2014/864815].

Après la survenue d'un angioedème sous IEC, il peut être proposé de réaliser un dosage du C1 inhibiteur pour s'assurer qu'il ne s'agit pas du démasquage d'une pathologie liée à un déficit (acquis ou héréditaire) en C1 inhibiteur. En fait, comme indiqué précédemment il n'y a pas eu de démonstration d'un risque accru d'angioedèmes sous IEC chez les patients présentant un déficit héréditaire en C1 inhibiteur.

Des angioedèmes ont également été observés sous ARA II mais avec une incidence beaucoup plus faible qu'avec les IEC. La question du risque de survenue d'angioedèmes sous ARA II chez des patients ayant présenté au préalable cet effet indésirable sous IEC a été posé en particulier pour savoir si l'on pouvait envisager un remplacement des IEC par ARA II après un angioedème sous IEC. Une méta-analyse de cohortes de patients substitués d'un IEC vers un ARA II, en raison d'un angioedème, fait état de seulement 9,4 % d'angioedèmes possibles chez ces patients sous ARA II (dont 3,5 % d'angioedèmes réellement confirmés). Comme avec les IEC, la survenue des angioedèmes sous ARA II peut être tardive par rapport à l'instauration du traitement. Les angioedèmes héréditaires prédisposent nettement au risque. Plusieurs mécanismes ont été évoqués. Le plus vraisemblable semblerait passer par une augmentation des taux circulants de bradykinine par stimulation du récepteur AT2 de l'angiotensine en réponse à des taux d'angiotensine majorés du fait de l'antagonisme sélectif AT1.

Les données concernant le risque d'angioedèmes sous aliskiren (Rasilez) sont très limitées. Ce risque existe mais apparaît plus faible qu'avec les IEC. Une méta-analyse a fait état d'une incidence d'angioedèmes de 0,30 % sous IEC ; 0,11 % sous ARA II, 0,13 % sous aliskiren contre 0,07 % sous placebo.

4- BILAN ACTUALISÉ DE LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES : TOUJOURS TRÈS EXCESSIVE EN FRANCE

Malgré un léger recul en 2014, **la consommation des antibiotiques reste très excessive** en France qui est au 2^{ème} rang des pays européens les plus gros consommateurs (derrière la Grèce) avec 30 doses définies journalières/1000 habitants/j contre une moyenne européenne de 22 alors que les pays scandinaves et l'Allemagne sont les plus faibles consommateurs. Ces chiffres figurent dans un document rédigé conjointement par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et l'ANSM.

Ces chiffres sont préoccupants à 2 titres : augmentation des résistances bactériennes et coût du fait d'utilisations non justifiées. Le premier point est bien entendu le plus préoccupant. Ainsi, en 2014, la France se situe parmi les pays où les **résistances à la pénicilline et aux macrolides restent**

les plus élevées en médecine de ville (22 % et 23 % respectivement). Ceci est à relier avec le fait que **l'utilisation des pénicillines à large spectre est de plus en plus élevée en ville**. La consommation en **amoxicilline** a ainsi **augmenté de 54,5 % en 10 ans**, celle de l'association **amoxicilline/acide clavulanique** a **progressé de 38,7 %**. L'augmentation des résistances ne concerne pas tous les germes. Ainsi, le niveau de résistance des pneumocoques diminue.

A l'hôpital, on observe également une situation contrastée. La résistance aux céphalosporines de troisième génération est passée de 1 % en 2004 à 9,9 % en 2014 pour *E. coli* et de 0 à 29,6 % pour *Klebsiella pneumoniae*, la majorité des souches résistantes produisent des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE). A l'opposé, il faut cependant noter que la résistance à la méticilline du staphylocoque a diminué.

Dans ce document, figure également un bilan des notifications d'effets indésirables imputés à des antibiotiques pour l'année 2014. Au cours de cette année là, 5 662 cas de patients présentant des effets indésirables liés aux antibiotiques dont 60,5 % graves et 1,5 % d'évolution fatale ont été notifiés et saisis dans la base nationale de pharmacovigilance.

Plusieurs antibiotiques peuvent être suspectés dans un cas d'effet indésirable (en moyenne 1,25 antibiotiques par cas).

Les bêta-lactamines représentent près de la moitié des cas notifiés (les pénicillines pour 31 % et d'autres bêta-lactamines pour 17 %). Viennent ensuite les quinolones (14 %). Les macrolides représentent 13 % des notifications, les sulfamides, essentiellement le sulfométhoxazole triméthoprime (Bactrim®) 9 %, les aminosides 4 %...

Mais si l'on considère les classes d'antibiotiques en termes de cas déclarés par rapport au nombre de doses définies journalières), les aminosides sont les plus à risque (en particulier risque de néphrotoxicité).

Ils sont suivis des médicaments regroupés sous le terme « autres antibiotiques », des sulfamides et triméthoprime, puis des quinolones. Le risque des macrolides et des bêta-lactamines est globalement faible.

L'analyse de ces données doit être prudente du fait d'une sous-notification importante, et il s'agit donc d'une « estimation basse » du nombre réel de cas.

Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. Bilan des données de surveillance, 17 novembre 2015 InVS/ANSM.

5- UNE CONSOMMATION IMPORTANTE D'ANTIBIOTIQUES PENDANT L'ENFANCE POURRAIT FAVORISER LA PRISE DE POIDS

C'est la conclusion d'une étude menée aux USA par des chercheurs de l'Université John Hopkins à Baltimore. Ces auteurs ont évalué des données recueillies entre 2001 et 2012 auprès de 163 820 enfants âgés de 3 à 18 ans, ils ont analysé la taille et le poids des enfants, ainsi que leur prise d'antibiotiques au cours de l'année passée et des années précédentes à chaque fois que ces données étaient disponibles. Il ressort de cette étude que les adolescents de 15 ans auxquels on avait prescrit des antibiotiques au moins 7 fois pendant leur enfance pesaient en moyenne 1,36 kg de plus que ceux qui n'avaient pris aucun antibiotique. Au moins un cinquième des participants s'étaient vu prescrire au moins sept fois des antibiotiques. Toutefois, les données disponibles étaient incomplètes pour de nombreux participants, et ainsi la prise de poids telle que calculée dans cette étude pourrait être plus faible que sa valeur réelle.

Même si cette différence de poids entre les deux groupes peut paraître relativement faible, il faut envisager que la prise excessive de poids se poursuive et s'aggrave à l'âge adulte.

Schwartz BS. et coll. Antibiotic use and childhood body mass index trajectory. Int J Obesity 2015, oct 21, doi:10.1038/ijo.2015.218

6- LES FIBRATES SONT UN FACTEUR DE RISQUE D'HYPOGLYCÉMIE SOUS SULFAMIDE HYPOGLYCÉMIANT

Le CRPV d'Amiens-Picardie venait tout juste d'enregistrer un cas particulièrement sévère d'hypoglycémie sous gliclazide (Diamicron®) chez un patient âgé de 89 ans par ailleurs traité par fénofibrate (Lipanthyl®)* lorsqu'une publication vient étayer l'existence d'un risque spécifique des fibrates pour induire des hypoglycémies sous sulfamides antidiabétiques. Peu d'études avaient jusque-là évalué cette interaction médicamenteuse dont le mécanisme reste discuté.

Une équipe américaine a suivi une cohorte de patients traités par l'un des 3 sulfamides suivants : glibenclamide, glipizide ou glimépiride en association à une statine ou à un fibrate. Le but de l'étude était d'identifier et de quantifier la survenue d'hypoglycémies dans cette cohorte en fonction de son association à un médicament hypocholestéromiant.

Au total, les données de 592 872 patients ont été évaluées. L'incidence des hypoglycémies sévères était de 5,8 patients-années sur 100 (un patient-année correspondant au suivi d'un patient durant un an). L'association sulfamide-fénofibrate augmentait le risque global d'hypoglycémie de 20-60 % (principalement dans les 6 premiers mois de traitement) alors que l'association sulfamide-gemfibrozil (Lipur®) augmentait le risque global de 40-60 %. A l'opposé, l'association à une statine n'exposait pas le patient à un risque significatif d'hypoglycémie. Parmi les sulfamides étudiés, c'est le glimépiride, pourtant moins hypoglycémiant que le glibenclamide, qui augmentait le plus le risque d'hypoglycémie.

Le mécanisme de l'interaction à l'origine de cet excès d'hypoglycémie reste discuté. Ont été envisagés le rôle de l'inhibition du CYP 2C9 par les fibrates ou celle de transporteurs appelés OATPs (organic anion transporter polypeptides) qui pourraient ralentir l'élimination des sulfamides (mais cette interférence a aussi été décrite avec les statines). Une hypothèse est avancée par les auteurs, il s'agit des PPAR α (récepteurs activés par les proliférateurs de péroxysomes) activés par les fibrates, qui pourraient diminuer l'insulinorésistance (et donc favoriser l'effet hypoglycémiant des sulfamides).

Leonard et coll. : Severe hypoglycemia in users of sulfonylurea antidiabetic agents and antihyperlipidemics. Clin Pharmacol Ther., 2015 ; publication avancée en ligne le 13 novembre. Doi.10.1002/cpt.297

* A noter que le gliclazide, sulfamide antidiabétique à longue demi-vie fait partie des médicaments dits inappropriés chez les patients âgés.

7- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ADALIMUMAB (Humira*)

Sarcoïdose pulmonaire - Pneumologie

Rapportée chez un homme de 54 ans traité pour psoriasis en plaques. Au bout d'un an, alors que l'anti-TNF alpha était efficace sur le psoriasis, apparition sur le scanner thoracique d'adénopathies médiastinales et hilaires bilatérales. La biopsie bronchique confirmait le diagnostic de sarcoïdose (granulome non caséux périvasculaire).

Korta DZ et al. Pulmonary sarcoidosis and latent tuberculosis in a patient with psoriasis treated with adalimumab. *Dermatology Online Journal [Internet]. 1 janv 2015 [cité 20 nov 2015];21(1). Disponible sur:*

<http://escholarship.org/uc/item/95j8f3t4>

ADEFOVIR DIPIVOXIL (Hepsera*)

Ostéomalacie, fractures osseuses - Rhumatologie

Description de 2 cas d'ostéomalacie hypophosphorémique sur syndrome de Fanconi après traitements prolongés par de faibles doses d'adéfovir. Dans le 1er cas, dans le cadre du traitement depuis 60 mois d'une hépatite B avec résistance à la lamivudine, douleurs osseuses d'aggravation progressive. Mise en évidence d'une tubulopathie proximale avec profonde hypophosphorémie, d'une nécrose du col fémoral et d'anomalies osseuses diffuses en scintigraphie. Evolution favorable après arrêt de l'adéfovir et supplémentation en Ca et vit D. Dans le 2e cas, début des douleurs osseuses au bout d'un an de traitement puis mise en évidence d'une hypophosphorémie par fuite urinaire en phosphore. Déminéralisation osseuse majeure en tomодensitométrie et fracture des 2 fémurs.

Wang X-B et al. Fanconi syndrome due to prolonged use of low-dose adefovir. J Res Med Sci. avr 2015;20(4):416 - 419.

AMIODARONE (Cordarone*)

Pigmentation synoviale - Rhumatologie

Avec pigmentation cutanée (classique avec ce médicament). Chez une femme de 72 ans traitée au long cours (plusieurs années) par amiodarone, réalisation d'une arthroscopie du genou. Il est mis en évidence une coloration brun gris diffuse de la synoviale. Première publication faisant état d'une pigmentation à ce niveau sous amiodarone.

Medlock G et al. Amiodarone-induced pigmentation of the synovium. Journal of Arthroscopy and Joint Surgery. mai 2015;2(2):84 -85. DOI :10.1016/j.jajs.2015.06.004

AMOXICILLINE (Clamoxyl*,...)

Syndrôme de Lyell - Nécrose ischémique intestinale - Dermatologie - Hépatogastroentérologie

Chez une patiente de 62 ans traitée depuis 1 semaine par amoxicilline pour une pneumopathie, plaques érythémateuses en cocarde avec progressivement décollements cutanés concernant rapidement plus de 30 % de la surface cutanée, signe de Nikolski positif. Atteintes muqueuses associées oculaires buccales, génitales et fièvre. Arrêt de l'amoxicilline et immunoglobulines i.v. + corticoïdes. Trois jours plus tard, violentes douleurs abdominales avec fièvre, vomissements fécaloïdes, suspicion d'infarctus intestinal au scanner. Résection d'une partie de l'intestin. A l'histologie, aspects de nécrose inflammatoire suggérant une participation de la muqueuse intestinale à la nécrolyse toxique. Evolution fatale dans un tableau de détresse multiviscérale.

Fava P et al. Intestinal involvement in toxic epidermal necrolysis. A case report and review of literature. J Eur Acad Dermatol Venereol. 1 sept 2015;29(9):1843 -1845. DOI :10.1111/jdv.12535

AMOXICILLINE (Clamoxyl*, ...)

Insuffisance rénale aiguë - Néphrologie

Avec cristallurie compliquée d'oedème aigu du poumon. Chez une femme de 62 ans traitée pour endocardite infectieuse. Après 4 jours de fortes doses d'amoxicilline i.v. (200 mg/kg/j) associée à la gentamycine, urines troubles avec aspect « granuleux ». Il était mis en évidence de gros cristaux d'amoxicilline avec aspects d'agrégats de cristaux en tête d'épingle biréfringents en lumière polarisée. Dans les 24 h, aggravation de l'état clinique avec oligurie, insuffisance rénale aiguë et OAP (et mise en évidence d'un abcès au niveau de la valve aortique (qui sera traité chirurgicalement avec remplacement valvulaire). Dans ce cas, l'IRA peut être multifactorielle mais il apparaît vraisemblable que la cristallurie ait pu y contribuer.

Hentzien M et al. Macroscopic amoxicillin crystalluria. Lancet. 385(9984):2296.

ARIPIRAZOLE (Abilify*)

Hoquet - Neurologie

Hoquet tenace chez un patient ayant des troubles dépressifs avec des manifestations psychotiques traité par aripiprazole depuis 24 h. Après échec de différents traitements, il est décidé au 5ème jour l'arrêt du traitement par aripiprazole et le hoquet disparaît dans les 36 h. Relais par olanzapine. Pas de réapparition du hoquet.

Varsak N et al. Aripiprazole induced persistent hiccups. Klinik Psikofarmakoloji bulteni. 2015;25(3):314 -316. DOI :10.5455/bcp.20150212035451

BEVACIZUMAB (Avastin*)

Protéinurie - Hypertension artérielle - Cancérologie

Trois cas de protéinurie associée à une HTA (ou aggravation d'HTA) chez des patients traités pour cancer pulmonaire non à petites cellules avancé. Effet favorable de la réduction des doses où l'arrêt de cet anti-VEGF, sur le débit de protéinurie et les chiffres tensionnels. Réapparition de la protéinurie et réélévation des chiffres tensionnels lorsque le traitement a été repris.

Das S et al. How long is too long: the safe use of maintenance bevacizumab in advanced-stage NSCLC. Lung Cancer Management. 1 août 2015;4(4):163 -168. DOI :10.2217/lmt.15.17

BUPROPION (Zyban*)

Malformations cardiaques après exposition in utero - Médicament et grossesse

Mise en évidence sur un fœtus de 23 semaines de multiples malformations cardiaques après exposition in utero pendant le 1er trimestre au bupropion (interruption de la grossesse), ventricule unique, une transposition des gros vaisseaux avec hypoplasie de l'aorte ainsi que des anomalies d'implantation des coronaires.

Katman PJ. Nonsyndromic complex congenital heart disease in a second trimester abortus after first trimester maternal bupropion usage. Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology. mai 2014;100 : 420(5):319 -452. DOI :10.1002/bdra.23251

HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquénil*)

Atteintes rétinienne - Ophtalmologie

Série de 11 cas chez des patients âgés de 41 à 77 ans traités au très long cours par hydroxychloroquine (doses cumulées de 1022 g à 3650 g pour des traitements de 7 à 25 ans). Cette série a pour intérêt principal de confirmer que lorsque l'atteinte rétinienne est détectée précocément, une récupération des anomalies visuelles est possible ce qui n'est plus le cas en cas de détection tardive d'une rétinopathie évoluée.

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

METHADONE (Méthadone*)

Syndrome de sevrage néonatal - Néonatalogie

Chez un nouveau-né exposé in utero à la méthadone, sa mère poursuivant un programme de substitution par méthadone dans le cadre d'une toxicomanie par drogues injectables. Essentiellement grande agitation.

Stephen G et al. Substance misuse in pregnancy. Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine. 2014;24(10):309 -314.

OMEPRAZOLE (Mopral*...)

Hypomagnésémie - Biologie

Cas d'une femme de 79 ans traitée au long cours par cet IPP. Asthénie et paresthésies amenant à mettre en évidence une hypocalcémie associée à une hypomagnésémie. Après remplacement de l'IPP par la ranitidine, amélioration nette des anomalies biologiques. En raison de troubles dyspeptiques, reprise de l'oméprazole et réapparition de l'hypomagnésémie. Retour à la ranitidine avec des mesures anti-reflux.

PEREZ MO et al. Hypomagnesaemia and hypocalcaemia in a patient with systemic sclerosis : role of proton pump inhibitors. Clinical and Experimental Rheumatology. 32 (suppl 86)(686):S225 -S227.

RABEPRAZOLE (Pariet*)

Colite - Hépatogastro-entérologie

Colite microscopique chez un homme de 74 ans dialysé péritonéal chez qui s'est déclenchée une diarrhée aqueuse. Prise de rabéprazole depuis 6 mois (préventif d'ulcère). Perte de poids de 3 kg. Au scanner, oedème diffus de la muqueuse colique. La seule anomalie en coloscopie était la présence de quelques petits polypes. La biopsie de la muqueuse colique a montré des aspects caractéristiques de colite collagène. Dans les suites de l'arrêt de l'IPP, amélioration rapide et disparition complète de la diarrhée en 1 mois.

Murasawa M et al. Collagenous Colitis Associated with Rabeprazole in a Peritoneal Dialysis Patient. Peritoneal Dialysis International. 1 sept 2015;35(5):588 -590. DOI :10.3747/pdi.2014.00184

RIZATRIPTAN (Maxalt*)

Colite ischémique - Hépatogastro-entérologie

Chez un patient de 53 ans hospitalisé pour douleurs abdominales et diarrhée. Le patient était sous rizatriptan au cours des 5 dernières années pour une migraine. Paroi abdominale légèrement tendue. Mise en évidence de sang dans les selles. Au scanner, épaississements segmentaires de la paroi du colon descendant. Aspects endoscopiques compatibles avec colite ischémique. Evolution favorable dans les 2 semaines de l'arrêt définitif.

Fonseka GR et al. Case report : rizatriptan-induced ischemic colitis. Headache. 2015;55(7):1008 -1009.

TEICOPLANINE (Targocid*)

Vascularite leucocytoclasique - Dermatologie

Chez un patient de 88 ans traité pour infection à SARM (avec des concentrations résiduelles dans la zone thérapeutique). Après 13 jours de traitement, purpura et oedèmes des membres inférieurs. Biopsie : lymphocytes, neutrophiles et débris nucléaires péri-capillaires, extravasation de globules rouges dans le derme papillaire. Evolution favorable dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement.

Uchida Y et al. Teicoplanin-induced purpuric eruption with leukocytoclastic vasculitis. European Journal of Dermatology. 2014;24(6):689 -690. DOI :10.1684/ejd.2014.2425

TERBINAFINE (Lamisil*)**Erythème polymorphe** - Dermatologie

Décrit chez une femme de 59 ans traitée depuis 3 semaines pour onychomycose. Eruption prurigineuse avec lésions en forme de cible. Biopsie concluant à un érythème polymorphe. Association à une élévation des enzymes hépatiques. Evolution favorable des lésions cutanées et de l'atteinte hépatique après arrêt du traitement et sous corticoïdes.

SLIM R et al. Terbinafine induced erythema multiforme with hepatitis. Clinical Therapeutics. 2015;37 (suppl 1)(8):e90 -e91.