



JANVIER 2017

# VigipharmAmiens



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

| SOMMAIRE   | PAGE |
|--|------|
| <b>1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA, de la FDA et de L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b>  |      |
| A- Suspension de commercialisation de l'Uvestérol D  | 2    |
| B- Les patches de Durogesic® (fentanyl) et de ses génériques vont voir leur<br>Présentation harmonisée avec en particulier une couleur différente selon les<br>dosages | 2    |
| C- Déremboursement de l'olmésartan   | 3    |
| D- Spécialités à base de gélatine fluide modifiée (Plasmion, Gelofusine, Gelaspan).<br>Risque de réaction croisée en cas d'allergie à la viande et aux abats           | 3    |
| E- La prescription de zolpidem (Stilnox®, Edluar et génériques) va devoir se faire sur<br>ordonnance sécurisée   | 4    |
| <b>2- ANTIPSYCHOTIQUES ET RISQUE D'INFARCTUS DU MYOCARDE : ANALYSE DES<br/>DONNÉES ACTUELLEMENT DISPONIBLES</b>  | 4    |
| <b>3- LES AINS FAVORISENT LE RISQUE D'HÉMORRAGIE INTRACRÂNIENNE APRÈS MISE<br/>EN ROUTE D'UN TRAITEMENT ANTIDÉPRESSEUR</b>   | 5    |
| <b>4- UN POINT SUR LA CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES EN FRANCE... QUI<br/>CONTINUE A AUGMENTER</b>   | 5    |
| <b>5 - REFLETS DE LA LITTÉRATURE</b>   | 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>

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



**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, C. Gonzalez, V. Gras, H. Masson, J. Moragny.

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

## **A- Suspension de commercialisation de l'Uvestérol D**

Cette suspension est intervenue le 4 janvier et fait suite au décès par arrêt cardio circulatoire d'un nourrisson de 10 jours au domicile de ses parents. Celui-ci pouvait être lié au mode d'administration de l'Uvestérol D directement dans la bouche de l'enfant. Depuis le constat de possibles effets indésirables liés à ce mode d'administration, ce médicament dont la mise sur le marché remonte à 1990 faisait l'objet depuis 2006 d'une surveillance renforcée avec la remontée depuis cette date d'une centaine de cas de malaise, accès de cyanose, apnée dont un certain nombre de notifications que vous aviez pu faire au CRPV d'Amiens Picardie. Le système d'administration (par utilisation d'une pipette doseuse directement dans la bouche de l'enfant) avait été rapidement mis en cause motivant des mesures de minimisation de ce risque avec d'abord le changement du système d'administration (pour réduire la force du jet) puis plus récemment, la possibilité de réduire le volume à administrer ainsi que des recommandations auprès des professionnels de santé et des familles.

Il est rappelé par l'ANSM que sous forme d'ergocalciférol « l'intérêt de la supplémentation en vitamine D n'est pas remis en cause » et « seule la spécialité UVESTEROL D administrée avec une pipette est concernée ».

En conséquence, **la supplémentation en vitamine D doit être poursuivie** pour la prévention et le traitement de la carence en vitamine D chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant, **en utilisant les alternatives thérapeutiques disponibles** dont le mode d'administration est différent de celui d'UVESTEROL D, dont ADRIGYL 10 000 UI/ml (333 UI de vitamine D3 par goutte), ZYMAD 10 000 UI/ml (300 UI de vitamine D3 ou de cholécalférol par goutte) ou STEROGYL 2 000 000 UI/ml (400 UI de vitamine D2 ou ergocalciférol par goutte). Ce dernier devant être pris dilué dans de l'eau, du lait ou du jus de fruit.

Enfin, pour répondre aux questions et préoccupations suscitées par ce drame et sa médiatisation, le ministère de la Santé et les laboratoires Crinex ont chacun mis en place **un numéro vert d'information** : 0800 636 636 pour le Ministère de la Santé et 0800 849 032 pour les laboratoires Crinex.

Pour ce qui concerne **UVESTEROL ADEC solution buvable avec pipette doseuse pour administration orale**, qui présente le **même mode d'administration qu'UVESTEROL D**, la DGS (Direction générale de la Santé) indique, dans un communiqué du 4 janvier confirmé dans un point d'information le 13/01/2017, que ce médicament **restera sous forme de réserve hospitalière**, du fait de son utilisation chez le prématuré, ou en cas de cholestase ou d'insuffisance pancréatique (mucoviscidose). Ce médicament est indiqué en cas de risque de déficit ou de malabsorption en vitamines liposolubles A, D et E et vitamine C.

Par mesure de précaution, l'ANSM engage une procédure de suspension de la commercialisation de l'Uvestérol D – Communiqué (4 janvier 2017).

Décès d'un nouveau-né le 21 décembre 2016 – Communiqué (ANSM, 3 janvier 2017)

Uvestérol D : Marisol Touraine renforce l'information des familles et des professionnels de santé (ministère de la Santé, 4 janvier 2017).

## **B- Les patchs de Durogésic® (fentanyl) et de ses génériques vont voir leur présentation harmonisée avec en particulier une couleur différente selon les dosages**

Cette mesure fait suite à la remontée de cas d'exposition ou de surexposition au fentanyl transdermique et vise à améliorer la visibilité sur la peau des patients et de mieux distinguer les dosages de fentanyl dans les patchs (bordure de couleur différente selon le dosage). Cette mesure devrait être appliquée aussi pour les génériques maintenant disponibles.



Il est par ailleurs rappelé que le patch doit être appliqué préférentiellement sur des sites couverts, que celui-ci doit être replié sur lui-même après tout retrait (ils contiennent encore des quantités non négligeables de fentanyl) puis être placé dans le système de récupération fourni à cet effet et placé hors de portée des enfants puis retrouvé à la pharmacie. Il faut vérifier régulièrement la bonne adhésion du patch avec une attention particulière notamment lors du sommeil ou de contacts physiques rapprochés. Chez l'enfant traité, outre le fait de s'assurer de la bonne adhésion du patch il convient de privilégier la partie supérieure du dos pour éviter le retrait du patch par l'enfant.

Durogesic (fentanyl) changement de couleur du patch pour limiter les risques d'erreur médicamenteuse.

Point d'information et lettre aux professionnels de santé, ANSM, 15/12/2016.

### **C- Déremboursement de l'olmésartan**

Initialement prévu pour le 3 juillet 2016, le déremboursement des spécialités à base d'olmésartan (Olmotec®, Altéis®, CoOlmotec®, Altéisduo®, Sevikar® et Axeler®) avait été repoussé au 2 janvier 2017, par deux arrêtés du 16 juin 2016 publiés au Journal Officiel du 21 juin 2016.

Ce report faisait suite aux recours déposés devant le Conseil d'Etat par les laboratoires commercialisant ces spécialités. L'HAS confirme que ce déremboursement prend maintenant effet. L'ANSM et la HAS rappellent que la décision de déremboursement fait suite à un avis de la HAS du 29 avril 2015 qui a conclu à un service médical rendu insuffisant.

Celui-ci s'explique :

- Par le risque d'entéropathies parfois très sévères (pseudo-maladies coeliaques) qui paraît très spécifique de cet antagoniste des récepteurs AT2 de l'angiotensine (dont le rôle peut ne pas être évoqué dès les premiers symptômes du fait d'une survenue parfois très à distance de l'instauration du traitement).
- Par un bénéfice seulement démontré pour la baisse de la pression artérielle mais pas pour la prévention de la survenue d'événements cardiovasculaires (infarctus, AVC...).

Il est rappelé que l'arrêt de ce traitement ne doit se faire qu'à l'occasion d'une réévaluation du traitement par le médecin traitant avec utilisation d'un autre ARA II ou d'un autre antihypertenseur.

Sur le site de l'HTA : les spécialités à base d'olmésartan sont déremboursées 02.01.2017.

### **D- Spécialités à base de gélatine fluide modifiée (Plasmion, Gelofusine, Gelaspan). Risque de réaction croisée en cas d'allergie à la viande et aux abats**

Une lettre sur ce sujet a été diffusée par l'ANSM suite à un cas marquant récent de choc anaphylactique confirmant ce risque. La plupart des patients allergiques à la viande rouge sont sensibilisés à la gélatine (avec détection le plus souvent d'anticorps anti-gal = allergie galactose- $\alpha$ -1,3-galactose). Chez ces patients il faut contre-indiquer les spécialités contenant de la gélatine fluide modifiée.

Lettre aux professionnels de santé destinée aux urgentistes, anesthésistes réanimateurs et pharmaciens hospitaliers 3/01/2017.

## **E- La prescription de zolpidem (Stilnox®, Edluar® et génériques) va devoir se faire sur ordonnance sécurisée**

Cette substance apparentée aux benzodiazépines est largement utilisée comme hypnotique (normalement pour une durée maximale de 4 semaines, durée recommandée 2 à 3 semaines et 2-5 j en cas d'insomnie transitoire). Il a été mis en évidence depuis 1993 des cas d'abus et de pharmacodépendance dont le nombre et la sévérité tend à augmenter. Ces cas se manifestent comme indiqué dans le point d'information de l'ANSM par :

- une utilisation par des patients dans les indications thérapeutiques mais à doses élevées et sur de longues périodes,
- un mésusage ou abus à la recherche d'un effet autre que thérapeutique, notamment récréatif,
- une utilisation détournée par les usagers de drogues, avec notamment des cas d'injections,
- une augmentation depuis plusieurs années du nombre de cas de soumission chimique avec le zolpidem qui est maintenant la molécule la plus impliquée.

Il a été décidé (arrêté publié au JO du 10/01/2017) qu'à partir du 10/04/2017 (3 mois après la publication de l'arrêté), une partie de la réglementation applicable aux médicaments stupéfiants sera appliquée au zolpidem à savoir la prescription sur une ordonnance sécurisée, le nombre de comprimés et de prise devant être indiqué « en toutes lettres », aucune nouvelle ordonnance ne pouvant être établie durant la période indiquée par le prescripteur (pour éviter le nomadisme médical). Le zolpidem n'est par contre pas soumis à l'obligation de délivrance en pharmacie dans les 3 jours suivant la prescription (contrairement aux autres substances classées stupéfiantes).

ANSM. Prescription obligatoire du zolpidem sur ordonnance sécurisée – Point d'information 11/01/2017.

Arrêté du 7 janvier 2017 publié au Journal Officiel du 10 janvier 2017.

## **2- ANTIPSYCHOTIQUES ET RISQUE D'INFARCTUS DU MYOCARDE : ANALYSE DES DONNÉES ACTUELLEMENT DISPONIBLES**

Le lien entre prise d'antipsychotiques et survenue d'infarctus du myocarde a été évoqué de longue date avec cependant beaucoup de données contradictoires avec en particulier une étude de 2006 portant sur une large population de patients qui n'avait pas confirmé ce risque (1). Depuis cette date, de nombreuses études ont évalué l'existence ou non de cette relation. Une revue systématique des données maintenant disponibles et une méta-analyse des résultats viennent d'être publiées (2). Il s'agit de l'analyse d'études ayant porté au total sur plus de 360 000 patients comparant l'incidence d'infarctus du myocarde selon qu'il y ait prise ou non d'antipsychotiques. Globalement, le risque est presque doublé en cas de prise d'antipsychotiques (OR 1,88 IC<sub>95</sub> % 1,39-2,54). Ce risque est trouvé majoré aussi bien sous antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> génération. Ce risque est également majoré, que l'indication de la prise d'antipsychotiques soit ou non une schizophrénie. Le risque semble diminuer avec le temps (OR à 2,6 au cours du 1<sup>er</sup> mois de traitement, 1,6 après 2 mois puis 1,35 après 3 mois). Le mécanisme de ce risque d'infarctus reste discuté s'il est d'abord évoqué celui des troubles métaboliques liés à ces traitements, cette hypothèse devrait se traduire par une augmentation progressive du sur-risque alors qu'ici, celui-ci est surtout marqué dès le début de l'administration pour tendre à diminuer ensuite. Une autre hypothèse qui a été avancée est celle du rôle du blocage des récepteurs D3 [ici confortée par un risque apparaissant plus important avec l'amisulpride (Solian®...)] qui a une forte affinité pour ce sous-type de récepteurs dopaminergiques. Un effet passant par une facilitation des phénomènes d'agrégation plaquettaire pourrait être aussi en cause... Une étude retrouve un risque plus important d'infarctus sous amisulpride que sous les autres antipsychotiques.

(1) Nakawaga S et al. Antipsychotics and risk of first-time hospitalization for myocardial infarction : a population-based case- control study. J Intern Med 2006 ; 260 : 451-8.

(2) Zeng-he Y et al. Use of antipsychotics and risk of myocardial infarction : a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2016 ; 82 : 624-32.

### **3- LES AINS FAVORISENT LE RISQUE D'HÉMORRAGIE INTRACRÂNIENNE APRÈS MISE EN ROUTE D'UN TRAITEMENT ANTIDÉPRESSEUR**

Le risque hémorragique des antidépresseurs et plus particulièrement des ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) est bien connu (mis sur le compte de l'inhibition de la capture intraplaquettaire de sérotonine d'où une perte relative de la possibilité d'agrégation plaquettaire). Par ailleurs, le risque d'hémorragie (essentiellement digestive) est connu pour les AINS. Une méta-analyse publiée en 2008 avait évalué le risque de la prise combinée de ces deux types de médicaments : doublement du risque d'hémorragie digestive sous ISRS seuls, multiplication par 6 en cas d'association ISRS + AINS (1).

Une étude coréenne montre que la potentialisation du risque concerne également les hémorragies intracrâniennes. Cette étude a utilisé les données de l'assurance maladie de Corée et a porté sur les patients prenant pour la première fois un antidépresseur entre janvier 2009 et décembre 2013 (en excluant les patients déjà porteurs d'une pathologie cérébro-vasculaire). Parmi ces patients, ont été sélectionnés les patients hospitalisés dans les 30 premiers jours de leur traitement antidépresseur avec comme diagnostic principal une hémorragie intracrânienne. Les données de plus de 4 millions de patients ont été analysées et plus de 200 000 dossiers analysés (106 858 avec instauration d'un antidépresseur sans AINS associé et 99 978 où les deux classes étaient associées le premier mois de l'utilisation de l'antidépresseur). Le risque d'hémorragie intracrânienne apparaît augmenté de 60 % lorsque les 2 types de médicaments sont associés par rapport à la prise d'antidépresseurs sans AINS (hazard ratio (HR) 1,6 IC<sub>95</sub> % 1,32-1,85) après ajustement sur les comorbidités et les co-médications.

Il n'est pas mis en évidence de différence de majoration du risque en fonction du type d'antidépresseur. L'âge, les comorbidités, les autres co-médications n'ont pas d'influence sur ces résultats. La seule différence que les auteurs aient pu mettre en évidence est un risque plus marqué de l'association chez les hommes que chez les femmes (HR respectivement de 2,6 (1,93-3,42) et 1,2 (0,89-1,57).

Au total, association à éviter.

- (1) Loke YK et al. 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.
- (2) Shin JY 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.

### **4- UN POINT SUR LA CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES EN FRANCE... QUI CONTINUE A AUGMENTER**

Après une baisse de consommation des antibiotiques de 2000 à 2010, la **tendance à la reprise** de celle-ci se confirme pour l'année 2015. En volume, la consommation dite de ville (hors hôpital) représente 93 % de la consommation totale et c'est à ce niveau que la progression est enregistrée.

Par rapport aux autres pays européens, la France n'est cependant plus au 1<sup>er</sup> rang comme en 2000 mais au 4<sup>e</sup> (derrière la Grèce, la Roumanie et Chypre). L'Allemagne et les pays scandinaves sont à l'opposé les pays les plus faibles consommateurs d'antibiotiques. La consommation d'antibiotiques est **de 29,9 doses définies journalières (ddj)/1000 hbts/j contre une moyenne de 22,4 pour la totalité de l'Europe**. En France, **les antibiotiques représentent 4 % de la consommation médicamenteuse**. Les bêta-lactamines (pénicillines, céphalosporines) représentent quant à eux 70 % de la consommation ambulatoire. Les durées de prescription sont très variables (souvent prolongées en moyenne de 9,2 j). En tête, **l'amoxicilline et l'association amoxicilline-acide clavulanique domine** (en augmentant 13,9 % en 2000 et 24,1 en 2015). Cette majoration est préoccupante car plus particulièrement génératrice de **résistances**. Il est à l'opposé constaté une diminution de consommation en ville de fluoroquinolones ce qui est un point positif.

Il est noté qu'au cours des 15 dernières années, le nombre de substances antibiotiques a diminué (103 en 2000, 79 en 2015, 34 supprimées du marché contre 12 introductions) ce qui tend à augmenter le **risque d'impasses thérapeutiques**.

A l'hôpital, l'utilisation des antibiotiques n'a pas augmenté. Il est cependant noté une **progression de l'utilisation des carbapénèmes**, autre point préoccupant car ces antibiotiques sont générateurs de résistances. Des évolutions positives sont retrouvées : moins d'utilisation de céphalosporines de 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> générations, diminution de l'utilisation de colistine particulièrement à risque de faciliter le développement de souches bactériennes multi-résistantes. Il est également constaté, autre point favorable, une diminution de la résistance aux pneumocoques et aux staphylocoques dorés.

L'ANSM qui vient de présenter ces données de consommation des antibiotiques insiste sur le fait **que l'évolution de la consommation des antibiotiques ne doit pas être envisagée seulement sur un plan quantitatif mais également et surtout, qualitatif (nécessité d'éviter les prescriptions inadaptées, inutiles ou trop prolongées)**. En novembre 2016, avaient été présentées par la Haute Autorité de Santé (HAS) en collaboration avec la SPILF Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française) des « fiches mémo » sur les infections les plus fréquentes (6 pour les infections respiratoires hautes, rhinopharyngites et angines aiguës, sinusites et otites (enfants et adultes) et 3 sur les infections urinaires chez la femme.

Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015 – Point d'information (ANSM, 10 janvier 2017).

Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015 – Rapport (ANSM, janvier 2017).

Consommation d'antibiotiques et résistances aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable (ANSM, novembre 2016).

## **5- REFLETS DE LA LITTÉRATURE**

### **BETAHISTINE (Serc\*, ...)**

#### **Dyskinésies tardives - Neurologie**

Cas d'une patiente de 93 ans présentant des mouvements involontaires de mâchonnement depuis un an et demi. Elle était traitée depuis plus de 5 ans par bétahistine pour vertiges. Amélioration mais non disparition totale des phénomènes de dyskinésies à l'arrêt de la bétahistine. Effet pharmacologique mal connu de ce médicament agoniste partiel H1, bloqueur H3... Le striatum contient une grande quantité de récepteurs H3 colocalisés avec des récepteurs D1 et D2. De très rares autres cas de dyskinésies après utilisation prolongée de bétahistine. Risque plus important chez les personnes âgées du fait de l'altération fréquente chez elles de la barrière hémato-encéphalique.

*Kaymakamzade B. Orobuco-lingual tardive dyskinesia caused by prolonged use of betahistine. European Geriatric Medicine. sept 2016;7(5):402. DOI :10.1016/j.eurger.2016.05.005*

### **BORTEZOMIB (Velcade\*)**

#### **Microangiopathie thrombotique -**

Un cas très évocateur retrouvé dans l'analyse de 11 dossiers de patients traités pour myélome (dans 3 cas possible pré-existence de la microangiopathie avant le début du traitement, les autres cas sont survenus après l'introduction de l'inhibiteur, 5 fois avec le carfilzomib (Kyprolis\*) disponible de façon récente et 3 fois avec le bortezomib) par des inhibiteurs de protéasome. Un cas est très imputable au bortezomib dans la mesure où on a la notion d'une évolution très favorable à l'arrêt et d'une réapparition de la microangiopathie après reprise du traitement. D'autres cas (rares) existent dans la littérature.

*Yui J et al. Thrombotic microangiopathy in multiple myeloma. Blood. déc 2015;126(23, 3):5317.*

### **Carbamazépine (Tégréto\*)**

#### **Interaction médicamenteuse -**

Avec le dabigatran, interaction documentée chez 2 patients traités l'un dans le cadre d'une fibrillation auriculaire, l'autre pour traiter une embolie pulmonaire. Des dosages (par Hémoclot) avaient été demandés aboutissant à augmenter la dose dans un cas, à passer à un AVK dans l'autre. Cette possibilité d'interaction est évoquée dans le RCP (« l'administration concomitante d'un inducteur de P-gp (tel que la rifampicine, le millepertuis, la carbamazépine ou la phénytoïne) devrait entraîner une diminution des concentrations de dabigatran et doit être évitée »). Ce point n'a été validé par des mesures de concentration que pour la rifampicine.

*Laureano M et al. Measurement of Dabigatran Drug Levels to Manage Patients Taking Interacting Drugs: A Case Report. The American Journal of Medicine. oct 2016;129(10):e247 -e248. DOI :10.1016/j.amjmed.2016.06.017*

### **CEFOTAXIME (Claforan\*)**

#### **DRESS syndrome - Dermatologie**

Cas rapporté chez un garçon de 7 ans traité pour ostéomyélite aiguë (avec vancomycine). Au 3ème jour, était déjà mise en évidence une hyperéosinophilie. Au 15ème jour, éruption urticarienne et fièvre puis lésions maculo-papuleuses rapidement confluentes avec prurit généralisé. Adénopathies, troubles respiratoires. Arrêt du céfotaxime, de la vancomycine et du traitement corticoïde. Amélioration rapide des symptômes. Reprise du seul céfotaxime, réapparition de la symptomatologie. Pigmentation cutanée et hyperéosinophilie qui vont persister 7 semaines malgré l'arrêt du céfotaxime.

*Kang H et al. Cefotaxime-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome in a 7-year-old boy. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. août 2016;117(2):202 -204. DOI :10.1016/j.anai.2016.06.008*

### **CIPROFLOXACINE (Ciflox\*)**

#### **Rupture tendineuse - Rhumatologie**

Particulièrement sévère puisque touchant simultanément les deux tendons iliopsoas chez une femme de 70 ans de survenue brutale sans traumatisme. Patient traitée depuis 2 ans par cette fluoroquinolone (prophylaxie de surinfection d'un ulcère de jambe) avec mise en évidence d'une atteinte d'un côté avec manifestations douloureuses. Malgré arrêt du traitement, rupture controlatérale quelques temps plus tard. Les ruptures bilatérales de tendons sous fluoroquinolones n'avaient concerné jusque là que les tendons d'Achille.

*Smith N et al. Ciprofloxacin-associated bilateral iliopsoas tendon rupture: a case report. Age and Ageing. sept 2016;45(5):734 -735. DOI :10.1093/ageing/afw092*

### **CODEINE (Euphon\*....)PROMETHAZINE (Phénergan\*)**

Série de cas en France concernant 2 filles de 14 ans et un garçon de 15 ans illustrant la pratique du Purple Drank venue des Etats Unis et qui s'est développée en France au cours des dernières années (d'où les alertes lancées par l'ANSM et reprises dans VigipharmAmiens de mars-avril 2016). Dans ces cas, cocktails préparés (purple drank) à partir du sirop Euphon (qui contient 1 mg/ml de codéine) et de comprimés de prométhazine (Phénergan\*) associés dans deux cas au fait de fumer des cigarettes de cannabis. Conséquences : troubles de conscience, délires, hallucinations, comportement agressif, tachycardie.

*Garcin L et al. Purple drank : un dangereux cocktail à connaître. Archives de Pédiatrie. nov 2016;23(11):1165 -1168. DOI :10.1016/j.arcped.2016.08.007*

### **COTRIMOXAZOLE (Bactrim\*)**

#### **Interaction médicamenteuse -**

Responsable d'un coma hypoglycémique chez un homme de 62 ans recevant un sulfamide hypoglycémiant (glimépiride). Glycémie capillaire à 0,13 g/l. Evolution fatale.

*Joyau C et al. Hypoglycemic coma with fatal outcome in a patient treated with cotrimoxazole and sulphonylurea. European Geriatric Medicine. oct 2016;7 (suppl 1):S235.*

### **DASATINIB (Sprycel\*)**

#### **Epanchement pleural - Pneumologie**

Série de 4 cas chez des patients âgés de 50 à 71 ans (3 pour leucémie myéloïde chronique et 1 pour leucémie aiguë lymphoblastique). Entre 2 et 60 mois après instauration de ce traitement, épanchement pleural bilatéral (chyleux dans un cas avec des concentrations importantes de triglycérides). Evolution favorable après évacuation par diurétiques, soit arrêt, soit réduction de dose de dasatinib.

*Ferreiro L et al. Dasatinib-induced pleural effusion : Chylothorax, an option to consider. Annals of Thoracic Medicine. déc 2016;11(4):289 -293.*

## **FLUOXETINE (Prozac\*, ...)**

### **Hyponatrémie - Métabolisme**

Patiente de 60 ans traitée au long cours par des diurétiques thiazidiques qui a présenté six semaines après mise en route d'un traitement par fluoxétine une altération de l'état général avec nausées, perte d'appétit, confusion, fatigue. Le bilan retrouve une natrémie à 126 mmol/l. Confirmation de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ; sévérité de l'hyponatrémie du fait de l'association au traitement diurétique.

*Das A et al. Antidepressant Prescription in the Geriatric Population: A Teachable Moment. JAMA Internal Medicine. 1 nov 2016;176(11):1608. DOI :10.1001/jamainternmed.2016.5535*

## **IBUPROFENE (nombreuses spécialités)**

### **Interaction -**

Avec le valproate de sodium (3e cas publié). Chez un patient de 20 ans dans le cas du traitement d'une Schizophrénie. Après instauration d'un traitement par ibuprofène (à doses importantes 1800 mg/j), chute des concentrations d'acide valproïque malgré augmentation de la dose administrée. Après arrêt de l'ibuprofène, remontée des taux d'acide valproïque. Mécanisme avancé : défixation protéique d'où accélération de l'élimination par métabolisme. On sait que le valproate est fortement fixé aux protéines plasmatiques (90 %). Pas d'interaction avec le valproate par ce mécanisme dans le RCP.

*Lana F et al. Ibuprofen May Increase Pharmacological Action of Valproate by Displacing It From Plasma Proteins: A Case Report. American Journal of Psychiatry. sept 2016;173(9):941-942. DOI :10.1176/appi.ajp.2016.16030326*

## **METHOTREXATE (Imeth\*, Novotrex\*, Metoject\*)**

### **Lymphome T - Hématologie**

Chez un patient recevant ce traitement depuis 7 ans (6 mg/sem) pour une polyarthrite rhumatoïde. Diagnostic posé après bilan, justifié initialement par une toux associée à une perte d'appétit. Opacité hilare à la radiographie de thorax. Confirmation au scanner d'adénopathies médiastinales et hilaires. Adénopathies retrouvées également en intra-abdominal. A la biopsie bronchique, prolifération sous-muqueuse faite de lymphocytes CD3. Après arrêt du traitement, régression puis disparition des lésions au scanner et à la bronchoscopie. Normalisation des taux d'IL2 soluble.

*Kamiya Y et al. Endobronchial Involvement in Methotrexate-associated Lymphoproliferative Disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. juin 2016;193(11):1304-1306. DOI :10.1164/rccm.201512-2338IM*

## **NAPROXENE (Apranax\*, Naprozyne\*...)**

### **Néphropathie interstitielle aiguë - Néphrologie**

Observation chez une femme de 45 ans prenant à la demande du naproxène (550 mg/j) dans le cadre d'une arthrite psoriasique. Au bout de 2 mois, élévation des chiffres tensionnels et apparition d'oedèmes des membres inférieurs et du visage. Mise en évidence d'une augmentation de la créatininémie, d'une protéinurie avec hypoalbuminémie. A la biopsie rénale, fibrose de l'interstitium rénal avec infiltrats inflammatoires. Deux semaines après l'arrêt du traitement, disparition des symptômes et correction de la fonction rénale. Observation particulière du fait de la co-existence à la néphropathie interstitielle d'une protéinurie significative (à 3,2 g/24 h) responsable d'une hypoalbuminémie (co-existence de lésions glomérulaires « minimales », car non expressives sur le plan histologique).

*Baccouche K et al. Minimal-change disease and interstitial nephritis secondary to non-steroidal anti-inflammatory drugs (naproxen). Thérapie. oct 2016;71(5):515-517. DOI :10.1016/j.therap.2016.01.010*

## **NORFLOXACINE (Noroxine\*)**

### **Hépatite aiguë - Hépto-gastro-entérologie**

Chez une patiente de 77 ans traitée pour une suspicion de gastroentérite bactérienne. Evolution favorable sous ce traitement de la diarrhée mais apparition d'anomalies de bilan hépatique puis d'un ictère. Bilans virologiques négatifs. Du fait de l'aggravation de l'ictère, réalisation d'une biopsie hépatique, atteinte hépatique centrolobulaire cholangite, présence d'éosinophiles. Cliniquement encéphalopathie hépatique et atteinte fonctionnelle (INR 2,7). Administration de N-acetylcystéine. Evolution favorable avec normalisation du bilan hépatique en 3 mois.

*Elliott TR et al. Resolution of norfloxacin-induced acute liver failure after N-acetylcysteine therapy : further support for the use of NAC in drug-induced ALF ? BMJ Case Reports. 6 janv 2016;bcr2015213189. DOI :10.1136/bcr-2015-213189*

### **OXCARBAZEPINE (Trileptal\*)**

#### **Entéropathie pseudo-maladie coeliaque** - Hépatogastro-entérologie

Chez un patient de 33 ans recevant ce médicament pour épilepsie partielle (antécédents de cure chirurgicale d'un astrocytome), épisodes récidivants de diarrhée aqueuse avec perte de 10 kg sur 6 mois. Mise en évidence d'une atrophie villositaire au niveau des biopsies duodénales avec amas de lymphocytes CD3. Sérologies de maladie coeliaque négatives. Pas d'amélioration après régime sans gluten pendant 3 mois. Remplacement de l'oxcarbazépine par le lévétiracétam. Disparition des symptômes digestifs en 2 semaines. Disparition des anomalies histologiques duodénales confirmée à 6 mois.

*González-Cordero PL et al. Sprue-Like Enteropathy Associated With Oxcarbazepine. The American Journal of Gastroenterology. nov 2016;111(11):1662-1663. DOI :10.1038/ajg.2016.411*

### **PARACETAMOL**

#### **Erythème pigmenté fixe** - Dermatologie

Chez un enfant de 3 ans recevant du paracétamol pour fièvre, plusieurs épisodes avec survenue de lésions cutanées érythémato-bulleuses au niveau du visage et des membres d'abord rouges puis violacées bien délimitées et à chaque fois au niveau des mêmes sites avec hyperpigmentation résiduelle. L'interrogatoire retrouve que les poussées de ces éruptions étaient rythmées par la prise de paracétamol.

*Mısırlıoğlu ED et al. Paracetamol-induced fixed drug eruption in a patient with recurrent fever and rash. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. août 2016;117(2):210-211. DOI :10.1016/j.anai.2016.06.014*

### **PRAMIPEXOLE (Sifrol\*)**

#### **Trouble du contrôle des impulsions** - Neurologie - Psychiatrie

Sous une forme originale dans ce cas, chez un patient de 50 ans recevant ce traitement pour maladie de Parkinson associé à un syndrome des jambes sans repos. Apparition rapide après l'instauration de ce traitement de « jeu pathologique » avec attrait irrésistible pour les tatouages. Après un premier tatouage, passe de nombreuses heures sur internet pour trouver de nouveaux modèles. En six mois, s'est appliqué 7 tatouages avec projet sur 5 autres à venir. La posologie de pramipexole est réduite de 1,05 à 0,18 mg/j et l'intérêt du patient pour les tatouages disparaît très rapidement.

*Maltête D et al. Tattooing as a Symptom of Impulse Control Disorder in a Parkinsonian Patient With Pramipexole: Journal of Clinical Psychopharmacology. déc 2016;36(6):736-737. DOI :10.1097/JCP.0000000000000585*

### **SIMEPREVIR (Olysio\*) Sofosbuvir (Sovaldi\*)**

#### **Eruption lichénoïde** - Dermatologie

Les effets indésirables cutanés figurent parmi les plus fréquents, rapportés avec les nouveaux antiviraux d'action directe de l'hépatite C. Ici description d'une forme particulière. Deux cas d'éruption lichénoïde photodistribuée (patiente de 50 et 59 ans). Apparition entre 15 j et 1 mois de traitement par ces deux antiviraux de macules avec sensation de brûlures avec des zones de décollement cutané. Lésions bien délimitées, pigmentées au niveau des zones exposées à la lumière. Lésions d'hyperkératose et de parkératine. Evolution favorable à l'arrêt.

*Simpson CL et al. Photo-distributed lichenoid eruption secondary to direct antiviral therapy for hepatitis C. Journal of Cutaneous Pathology. oct 2015;42(10):769-773. DOI :10.1111/cup.12532*

### **VALPROATE DE SODIUM (Dépakine\*...)**

#### **Syndrôme de Fanconi** - Néphrologie

Série rétrospective de 6 enfants âgés de 2 à 6 ans traités pour épilepsie qui ont développé sous valproate un syndrome de Fanconi (tubulopathie proximale responsable d'acidose par perte urinaire de bicarbonate, glycosurie, fuite urinaire de phosphore, acides aminés par réduction de leur réabsorption tubulaire). Hypophosphorémie et hypouricémie, protéinurie et glycosurie dans les 6 cas, acidose métabolique dans 5, hypokaliémie dans 3. Normalisation des anomalies biologiques dans les 6 cas à l'arrêt. Effet indésirable rare surtout rapporté chez l'enfant, cas exceptionnels chez l'adulte.

*Yamazaki S et al. Outcome of renal proximal tubular dysfunction with Fanconi syndrome caused by sodium valproate. Pediatrics International. oct 2016;58(10):1023-1026. DOI :10.1111/ped.12956*



FEVRIER 2017

# VigipharmAmiens



| SOMMAIRE   | PAGE |
|--|------|
| <b>1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA, de la FDA et de L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b>  |      |
| A- Ivabradine (Procoralan®), risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes. Prescription initiale annuelle maintenant réservée aux cardiologues                              | 2    |
| B- Nouveau rappel de l'ANSM sur la CONTRE-INDICATION des AINS à partir du 6 <sup>ème</sup> mois de grossesse   | 2    |
| C- Fosphénytoïne (Prodilantin®). Eviter des erreurs médicamenteuses responsables de surdosages chez l'enfant   | 3    |
| D- De nouvelles conditions de prescription et de délivrance d'Uvestérol ADEC   |      |
| E- Kétamine injectable maintenant sur la liste des stupéfiants à partir du 24/04/2017  | 4    |
| F- l'ANSM et l'Institut National du Cancer (INCa) recommande d'éviter temporairement l'utilisation du docétaxel dans le traitement du cancer du sein   | 4    |
| G- Mise à disposition d'une « carte patiente » à remettre systématiquement aux patientes (ou leur représentant) chez qui le valproate et ses dérivés sont prescrits                              | 5    |
| H- Pas de démonstration d'un sur-risque de cancer du pancréas sous incrétinomimétiques selon une étude ayant porté sur plus d'un million de patients   | 5    |
| I- Contraception d'urgence par lévonorgestrel. Risques d'inefficacité en cas d'utilisation de médicaments inducteurs enzymatiques  | 6    |
| J- Ne plus initier de traitement avec le nouveau médicament de l'HTAP (hypertension artérielle pulmonaire) séléxipag (Uptravi®)  | 6    |
| <b>2- L'OXETORONE (NOCERTONE®) SAVOIR ÉVOQUERS SON RÔLE EN CAS DE DIARRHÉE AIGUË</b>   | 7    |
| <b>3- RÉÉVALUATION DU RAPPORT BÉNÈFICE-RISQUE DE LA MISE EN ROUTE DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE NON VALVULAIRE PAR AVK SEULS OU INTIALEMENT ASSOCIÉS À UNE HBPM</b> | 7    |
| <b>4-ÉVIDENCES RÉCENTES POUR UN RISQUE ACCRU DE PNEUMOPATHIE ET D'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE AIGUË SOUS ANTI-PSYCHOTIQUES</b>   |      |
| <b>5- RISQUE MAJORÉ D'ATTEINTES MUSCULAIRES EN CAS D'ASSOCIATION STATINE + INHIBITEURS DE DPP-4</b>  | 8    |
| <b>6- QUELS SONT DANS LES CAS NOTIFIÉS EN PHARMACOVIGILANCE LES PRINCIPAUX MÉDICAMENTS POSSIBLEMENT RESPONSABLES D'ATTEINTES RÉTINIENNES ?</b>   | 9    |
| <b>7 - REFLETS DE LA LITTÉRATURE</b>   | 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>



**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, C. Gonzalez, V. Gras, H. Masson, J. Moragny.

Site internet et archives : [www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-de-picardie](http://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- Ivabradine (Procoralan®). Risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes. Prescription initiale annuelle maintenant réservée aux cardiologues**

L'ivabradine (Procoralan®) dont le mécanisme d'action passe par une inhibition du courant pace-maker If qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau sinusal d'où un ralentissement de la fréquence cardiaque est indiqué :

- dans le traitement symptomatique de l'angor stable chez l'adulte coronarien en rythme sinusal avec FC  $\geq 70$  en cas d'intolérance ou de contre-indication aux bêta-bloquants (ou en association avec eux si FC restant rapide)
- dans l'insuffisance cardiaque par dysfonction systolique avec FC  $\geq 75$  sous bêta-bloquants ou en cas de contre-indication ou d'intolérance de ces derniers.

Des notifications d'allongement du QT et de torsades de pointes ont justifié un suivi national de pharmacovigilance ainsi qu'une réévaluation européenne du rapport bénéfice-risque en particulier du fait des résultats de l'étude SIGNIFY réalisée chez des patients coronariens stables retrouvant une augmentation modeste mais significative du risque combiné de décès cardiovasculaire et d'infarctus du myocarde non fatal chez les patients présentant un angor symptomatique traités par ivabradine, comparativement à ceux recevant un placebo.

Les conclusions de la réévaluation européenne avait été que si le rapport bénéfice-risque pouvait être considéré comme positif, les précautions d'emploi de l'ivabradine devaient être renforcées.

Les conditions de prescription et de délivrance du Procoralan® viennent d'être modifiées :

- l'initiation du traitement est réservée aux cardiologues (prescription initiale annuelle),
- une réévaluation du traitement par le cardiologue doit être organisée au minimum 1 fois par an,
- dans l'intervalle, le renouvellement des prescriptions n'est pas restreint et peut être effectué par le médecin généraliste.

La lettre aux prescripteurs rappelle par ailleurs plusieurs recommandations déjà présentes dans le RCP : « disposer de plusieurs mesures de la fréquence cardiaque et réaliser un électrocardiogramme (ECG) ou un enregistrement sur 24 heures de la fréquence cardiaque par holter avant d'instaurer un traitement par ivabradine ; surveiller régulièrement le risque de bradycardie, symptomatique ou non et dépister la survenue d'une fibrillation atriale.

Procoralan (ivabradine) : modifications des conditions de prescription et de délivrance et renforcement du suivi des patients – Point d'information (ANSM, 18 janvier 2017).

### **B- Nouveau rappel de l'ANSM sur la CONTRE-INDICATION des AINS à partir du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse**

Plusieurs études font état d'un nombre encore important de femmes chez qui sont prescrits des AINS après les 24 premières semaines de leur grossesse comme cela est ressorti d'une évaluation réalisée par le CRPV de Clermont-Ferrand et présentée à la dernière réunion de la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique (en 2016). Cette évaluation avait été présentée dans le VIGIPHARMAMIENS de juillet 2016 (1).

L'ANSM vient de rappeler que la contre-indication formelle à partir du début du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée) s'applique à tous les AINS, y compris l'aspirine, qu'ils soient sur prescription médicale ou en vente libre, quelle que soit la durée de traitement et la voie d'administration (2). L'exposition à partir du début du sixième mois de grossesse entraîne un risque d'atteintes rénales et cardio-pulmonaires qui peuvent être irréversibles voire mortelles pour le fœtus et/ou le nouveau-né.

Cette toxicité fœtale est liée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines qui peut induire une fermeture du canal artériel in utero susceptible de provoquer une mort fœtale, même en prise unique, une insuffisance cardiaque ou encore une insuffisance rénale. Par ailleurs, l'exposition aux AINS au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre peut être à l'origine d'une toxicité rénale parfois irréversible se traduisant d'une part par une diminution du volume amniotique (oligo-amnios voire anamnios) et d'autre part par une insuffisance rénale à la naissance.

Les AINS pouvant pour au moins un certain nombre d'entre eux être obtenus en auto-médication, les pharmaciens d'officine doivent apporter une attention toute particulière à la délivrance de ces produits chez la femme enceinte (et faire état de la contre-indication). Par ailleurs, il faut bien faire passer le message à la femme enceinte de ne pas puiser dans l'armoire à pharmacie familiale (auto-administration à priori fréquente).

L'ensemble des AINS sont concernés dont l'aspirine (à dose supérieure à 100 mg/j).

**Le célécoxib (Célébrex®) et l'étoricoxib (Arcoxia®) sont quant à eux contre-indiqués pendant toute la grossesse.** Le parécoxib (Dynastat®) n'est quant à lui contre-indiqué qu'à partir du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse.

**Des risques existent aussi pour les professionnels de santé. Le passage des AINS par voie cutanée n'étant pas négligeable, l'ANSM précise qu'en usage professionnel, il convient d'en tenir compte : par exemple, lors des applications réalisées par des kinésithérapeutes enceintes, le port de gants est recommandé.**

Enfin, pour accompagner le grand public et les professionnels de santé, l'ANSM met à leur disposition des documents Questions/Réponses (deux documents, l'un pour les professionnels de santé, l'autre pour les patients). Il est de plus rappelé que le paracétamol est une alternative possible aux AINS pour le traitement de la douleur au cours de la grossesse.

(1) Les AINS restent encore très utilisés au cours de la grossesse. VIGIPHARMAMIENS juillet 2016, page 7.

(2) Rappel : jamais d'AINS à partir du début du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse – Point d'information (ANSM, 26 janvier 2017)

(3) Jamais d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à partir du début du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse – Questions-Réponses Patients (ANSM, 26 janvier 2017).

(4) Jamais d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à partir du début du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée) – Questions-Réponses Professionnels de santé (ANSM, 26 janvier 2017).

**C- Fosphénytoïne (Prodilantin®). Eviter des erreurs médicamenteuses responsables de surdosages chez l'enfant**

La fosphénytoïne sodique est la forme sous laquelle la phénytoïne peut être administrée par voie i.v. (réservée à l'usage en situation d'urgence et à l'usage hospitalier) :

- pour le contrôle de **l'état de mal épileptique** de type tonico-clonique (grand mal),
- pour la prévention et le traitement des **crises convulsives** survenant après une intervention neurochirurgicale et/ou un traumatisme crânien,
- en **substitution à la phénytoïne orale** lorsque l'administration orale est impossible et/ou contre-indiquée.

Des erreurs médicamenteuses à l'origine de surdosages dont certains d'évolution fatale ont été rapportées essentiellement chez des enfants de moins de 5 ans. L'état de mal épileptique chez l'enfant de moins de 5 ans est parfois traité par phénytoïne sodique, mais ceci hors AMM, l'efficacité et la sécurité du médicament n'ayant pas été évaluées dans cette tranche d'âge.

L'ANSM diffuse à cette occasion deux guides posologiques, l'un réservé aux enfants à partir de 5 ans et l'autre aux adultes, guides qui seront prochainement insérés dans les boîtes de Prodilantin®.

Il est rappelé que les prescriptions et l'administration de Prodilantin® (fosphénytoïne sodique) doivent être réalisées en équivalent phénytoïne sodique (EP). **Un flacon de 10 ml de Prodilantin 75 mg/mL de fosphénytoïne contient 500 mg de phénytoïne sodique** (dose de charge 15 mg/kg/j puis dose d'entretien 4-5 mg/kg/j dans l'état de mal épileptique).

Prodilantin 75 mg/ml (fosphénytoïne sodique) – Erreurs médicamenteuses pouvant être d'issue fatale en particulier chez les enfants âgés de moins de 5 ans (utilisation hors AMM).

Prodilantin (fosphénytoïne) – Guide posologique destiné au traitement d'urgence de l'état de mal épileptique – Réservé aux enfants âgés de 5 ans et plus uniquement.

Prodilantin (fosphénytoïne) – Guide posologique destiné au traitement d'urgence de l'état de mal épileptique – Réservé à l'adulte uniquement. (ANSM 19 janvier 2017).

#### **D- De nouvelles conditions de prescription et de délivrance d'Uvestérol ADEC**

L'ANSM vient de publier une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) encadrant l'utilisation d'Uvestérol ADEC (avec un arrêté au Journal Officiel du 3/02). Ceci fait suite à la suspension de commercialisation d'Uvestérol D après le décès d'un nourrisson par arrêt cardio-respiratoire avec utilisation de la même pipette doseuse (VIGIPHARMAMIENS janvier 2017).

Cette RTU a été élaborée afin de pouvoir prescrire de l'Uvestérol ADEC dans des situations où il n'existe pas d'alternative thérapeutique chez certains enfants présentant un syndrome de malabsorption (cholestase, défaut d'absorption intestinale, insuffisance pancréatique incluant la mucoviscidose), y compris en dehors du milieu hospitalier.

Dans le cadre de cette RTU, le médicament est soumis à prescription hospitalière et est inscrit sur la liste de rétrocession. Seuls les médecins exerçant dans des établissements de santé peuvent le prescrire et le médicament pourra être délivré en ambulatoire par les pharmacies hospitalières autorisées à rétrocéder.

Il est précisé que : **la pipette doseuse ne doit pas être utilisée pour une administration directe dans la bouche**, mais seulement pour prélever le volume d'une dose à diluer dans 2 ml d'eau ou de lait dans une tétine adaptée à l'enfant.

ANSM 03/02/2017. Point d'information. La recommandation temporaire d'utilisation (RTU) d'UVESTEROL VITAMINE ADEC est effective à compter du 03 février 2017.

#### **E- Kétamine injectable maintenant sur la liste des stupéfiants à partir du 24/04/2017**

Deux arrêtés publiés au JO du 20 et du 26/01 viennent d'inscrire les préparations de kétamine injectable sur la liste des stupéfiants. Ces préparations étaient déjà soumises à une partie de la réglementation des stupéfiants (obligation de déclaration de vol et stockage dans des armoires ou locaux fermés à clefs). Les cas d'abus et de signalements de trafic ou de saisies augmentant, la totalité des obligations concernant les stupéfiants s'applique maintenant dont l'utilisation d'ordonnances sécurisées et traçabilité des entrées et sorties sur un registre spécial. Nécessité de déclarer les cas d'abus ou de pharmacodépendance. Deux spécialités à usage humain (Kétamine Panpharma®, Kétamine Renaudin®) sont disponibles en France.. Pour rappel, l'abus de kétamine peut être responsable de convulsions, HTA sévère, troubles du rythme, dépression respiratoire, hallucinations...

Inscription sur la liste des stupéfiants des préparations injectables à base de kétamine à compter du 24 avril 2017. Point d'information ANSM 26/01/2017.

#### **F- L'ANSM et l'Institut National du Cancer (INCa) recommandent d'éviter temporairement l'utilisation du docétaxel dans le traitement du cancer du sein**

Cette recommandation fait suite à l'enquête de pharmacovigilance en cours concernant des cas de choc septique sur entérocolite nécrosante associée à une neutropénie avec ce médicament (une dizaine de cas en 2016 dont plusieurs décès). L'alternative proposée est le paclitaxel pour le traitement adjuvant du cancer du sein opérable. Les autres indications thérapeutiques du docétaxel ne sont pas concernées par cette recommandation. Pour rappel, l'entérocolite nécrosante associée à une

neutropénie est un effet indésirable reconnu depuis au moins une dizaine d'années dans l'indication cancer du sein voire cancer de prostate mais les formes « fulminantes » ont jusque-là été considérées comme exceptionnelles. Un contrôle des lots incriminés dans les cas récents n'ont pas mis en évidence de problèmes de qualité. La mesure prise l'est par précaution dans l'attente des résultats de l'enquête en cours.

ANSM. Docétaxel - cas d'entéocolites d'issue fatale. 15 février 2017.

INCa – ANSM : Docétaxel - cas d'entéocolites d'issue fatale : l'INCa en lien avec l'ANSM recommande à titre de précaution d'éviter temporairement l'utilisation du docétaxel dans les cancers du sein localisés, opérables. 17 février 2017 (MARS Message d'Alerte Rapide Sanitaire).

### **G- Mise à disposition d'une « carte patiente » à remettre systématiquement aux patientes (ou leur représentant) chez qui le valproate et ses dérivés sont prescrits**

Il s'agit d'un document éducationnel mis en place dans le cadre des mesures de réduction des risques (de l'utilisation lors de la grossesse) en complément des mesures déjà prises : guide d'information pour les prescriptions, brochure d'information patiente et formulaire d'accord de soins.

Cette carte (qui doit être remise systématiquement par les médecins généralistes ou spécialistes ou les pharmaciens si la patiente n'en dispose pas encore) rappelle les risques liés à l'exposition in utero du valproate et de ses dérivés (Dépakote, Dépamide, Dépakine, Micropakine, Valproate de sodium génériques) ainsi que la nécessité d'avoir un moyen de contraception efficace lors du traitement par ces spécialités (mais problème particulier des cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives thérapeutiques).

ANSM Valproate et dérivés : mise à disposition d'une carte patiente à remettre à votre patiente ou à son représentant. Lettre aux professionnels de santé. Janvier 2017.

### **H- Pas de démonstration d'un sur-risque de cancer du pancréas sous incrétinomimétiques selon une étude ayant porté sur plus d'un million de patients**

L'ANSM a publié en décembre 2016 les résultats d'une vaste étude menée dans la population française à partir des bases de données du SNIIRAM d'une part et du PMSI (couplage de données de l'Assurance Maladie et celles de l'hospitalisation). Cette étude avait pour objectif d'évaluer le risque de cancer du pancréas associé à la prise d'incrétinomimétiques par les diabétiques.

Les médicaments concernés (incrétinomimétiques) sont les analogues du GLP-1 (glucagon-like peptide 1), le GLP-1 agissant en majorant la sécrétion pancréatique d'insuline et diminuant celle de glucagon en réponse à une augmentation de la glycémie liée aux apports alimentaires. Les médicaments concernés administrés par voies s.c. sont l'exénatide (Byetta® et Byduréon®), le liraglutide (Victoza®) et le dulaglutide (Trulicity®). Les inhibiteurs de DPP4 (dipeptidylpeptidase 4) ou « gliptines » qui majorent les taux circulants de GLP1 en inhibant son catabolisme sont pris per os. Il s'agit de la saxagliptine (Onglyza®), de la sitagliptine (Januvia®, Xelevia®) et de la vildagliptine (Galvus®).

Cette classe de médicaments antidiabétiques fait l'objet d'un suivi national renforcé depuis 2008 en raison de l'émergence en pharmacovigilance de signalements de cas de pancréatites aiguës et de cancers du pancréas ainsi que de données de la littérature suggérant ce risque.

En janvier 2013, le risque de pancréatites aiguës a été ajouté au niveau européen au RCP (résumé des caractéristiques du produit) de ces médicaments. A cette occasion, il a été demandé la mise en place de nouvelles études visant à évaluer ce risque à long terme ainsi que le risque de cancer du pancréas.

Sur les 1 346 055 patients atteints de diabète de type 2 inclus dans cette étude, 41,1 % ont reçu des gliptines au cours des 3,7 ans de suivi et 7,2 % des analogues de GLP-1. 3 133 cancers du pancréas sont survenus. Le risque de cancer du pancréas est apparu plus élevé de 30 % chez les patients exposés aux gliptines mais ceci était vrai également pour les autres antidiabétiques oraux

(sulfamides et metformine), de 20 à 40 %. Par contre, il n'était pas objectivé d'association au cancer du pancréas avec les analogues de GLP-1.

Le risque de cancer est apparu plus particulièrement marqué dans la période suivant la mise en route du traitement antidiabétique et il est suggéré un phénomène de causalité inverse : « l'initiation des gliptines serait justifié par un déséquilibre du diabète lui-même pouvant être dû à la survenue du cancer du pancréas non encore diagnostiqué dont il constituerait le premier symptôme plutôt qu'un facteur causal de ce cancer ».

Des données à plus long terme seront nécessaires pour évaluer ce risque au long cours.

Pas d'argument en faveur d'un sur-risque de cancer du pancréas associé aux incrétinomimétiques chez les patients diabétiques de type 2 : une étude de l'ANSM – Point d'information (ANSM, 14 décembre 2016).

Exposition aux incrétinomimétiques et risque de cancer du pancréas chez les patients atteints de diabète de type 2 – Etude (ANSM, décembre 2016)

### **I- Contraception d'urgence par lévonorgestrel. Risques d'inefficacité en cas d'utilisation de médicaments inducteurs enzymatiques**

Le risque d'inefficacité du lévonorgestrel (Norlevo® et ses génériques) avait été évoqué dès 2012 avec une publication rapportant que les concentrations de lévonorgestrel étaient réduites de moitié en cas de prise concomitante d'éfavirenz (Sustiva®, Atripla®, anti-VIH inhibiteur de la transcriptase inverse). Une information de l'ANSM vient d'être diffusée à propos de ce type d'interaction. Il y est indiqué qu'en cas de besoin d'une contraception d'urgence chez une femme ayant pris un médicament inducteur enzymatique dans les 4 semaines précédentes, il faudrait recourir à une méthode non hormonale (dispositif intra-utérin au cuivre). En cas d'impossibilité, le lévonorgestrel peut être utilisé mais à dose doublée (3 mg au lieu de 1,5).

Pour rappel, les médicaments concernés autres que l'éfavirenz, (inducteurs 3A4) sont différents anti-épileptiques (phénobarbital, primidone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, rifabutine, le griséofulvine, le millepertuis, certains inhibiteurs de protéase du VIH essentiellement le ritonavir).

**NDLR** : l'ulipristal (Ellaone®), également indiqué dans la contraception d'urgence est également impactée par la prise d'inducteurs enzymatiques avec une diminution substantielle de l'exposition (1/10 avec la carbamazépine) cf RCP.

Carten et al. Pharmacokinetic interaction between the hormonal emergency contraception, levonorgestrel and éfavirenz. Inf Dis Obstet Gynecol 2012 : 137/92. Doi 10.1155/2012/137192.

NorLevo, Levonorgestrel Biogaran. Levonorgestrel EG, Levonorgestrel Mylan 1,5 mg, comprimé – Contraception hormonale d'urgence contenant du lévonorgestrel : nouvelle recommandation pour les utilisatrices de médicaments inducteurs enzymatiques (ANSM, 17 janvier 2017).

### **I- Ne plus initier de traitement avec le nouveau médicament de l'HTAP (hypertension artérielle pulmonaire) sélexipag (Uptravi®)**

Ce médicament agoniste des récepteurs à la prostacycline a d'abord été utilisé en ATU puis a fait l'objet d'une AMM avec une indication dans l'HTAP en classe fonctionnelle OMS II et III soit en association (en cas de contrôle insuffisant) avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline et/ou un inhibiteur de phospho-diesterase 5, soit en monothérapie si ces deux classes médicamenteuses ne peuvent être utilisées. Ce médicament n'est disponible qu'à l'hôpital et est soumis à une prescription hospitalière par des spécialistes pneumologues, cardiologues et internistes.

Des cas de décès ont été rapportés en phase d'initiation de ce traitement sans que pour l'instant l'imputabilité du sélexipag ne puisse être établie. L'ANSM a saisi le Comité Européen d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) pour évaluer ce signal.

Dans l'attente des résultats des évaluations menées à la fois au niveau national et au niveau européen, il est demandé :

- de ne plus instaurer de nouveaux traitements,
- de réévaluer le bien fondé et la tolérance des traitements en cours,
- de bien respecter les contre-indications (coronaropathie sévère ou angor instable, infarctus dans les 6 mois précédents, insuffisance cardiaque non contrôlée, arythmie sévère, troubles vasculaires cérébraux, valvulopathies.

Lettre aux professionnels de santé et point d'information. Mesures de précaution concernant sélexipag (Uptravi) ANSM, 24 janvier 2017.

## **2- L'OXETORONE (NOCERTONE®) SAVOIR ÉVOQUER SON RÔLE EN CAS DE DIARRHÉE AIGUË**

L'oxétorone (Nocertone®) dispose d'une AMM en France depuis 1974 dans le traitement de fond de la migraine avec un service médical rendu modéré mais un rapport bénéfice-risque jugé défavorable par la Commission Nationale de Pharmacovigilance en 2012 du fait de l'absence d'essais cliniques contrôlés permettant d'évaluer le bénéfice thérapeutique.

L'un des effets indésirables pouvant être observé avec ce médicament est la survenue de colites microscopiques (en particulier lymphocytaires) responsables de diarrhées aqueuses parfois profuses. Deux cas que vous avez notifiés récemment au CRPV d'Amiens Picardie indiquent que cet effet indésirable bien que mentionné dans le RCP (« exceptionnellement, diarrhées profuses cédant à l'arrêt du traitement ») reste méconnu des prescripteurs avec dans ces cas, administration de traitements symptomatiques inefficaces du fait de la poursuite du traitement par oxétorone dont le rôle n'avait pas été envisagé. Cet effet indésirable a fait l'objet de 3 publications dans Gastroentérologie Clinique et Biologique (1992 (15): 100 ; 2002 (26): 537 ; 2010 (34): 154-5 (références complètes en fin d'article). Une évaluation en 2011 des cas de colites microscopiques médicamenteuses identifiés dans la base nationale de pharmacovigilance concernait **dans 7 des 103 cas l'oxétorone.**

Dans tous les cas, l'arrêt du médicament permet la disparition de la diarrhée en quelques jours (toujours moins d'une semaine). Nous attirons l'attention des prescripteurs (neurologues et médecins généralistes) ainsi que des gastroentérologues sur l'existence de cet effet indésirable même si sa fréquence est très faible.

Pour rappel, les colites microscopiques sont caractérisées par une diarrhée aqueuse non sanglante sans anomalie à la coloscopie, le diagnostic reposant sur l'histologie de biopsies étagées qui met en évidence une infiltration lymphoplasmocytaire (on parle alors de colites lymphocytaires) ou un épaissement sous-épithélial de collagène (colites collagènes). Les colites microscopiques sont d'origine médicamenteuse dans environ 10 % des cas. Peuvent être plus particulièrement impliqués des IPP, des ISRS, des AINS, les flavonoïdes comme le cyclo 3®, la vinburnine (Cervaxan®)...

PMID : 1537471

PMID : 12122372

DOI : 10.1016/j.gcb.2009.12.001

## **3- RÉÉVALUATION DU RAPPORT BÉNÉFICE-RISQUE DE LA MISE EN ROUTE DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE NON VALVULAIRE PAR AVK SEULS OU INITIALEMENT ASSOCIÉS À UNE HBPM**

Une étude pharmaco-épidémiologique menée à partir de la base de données médico-administrative de l'assurance maladie (SNIIRAM) a porté sur une population de 90 826 patients chez qui a été initiée une anticoagulation orale par antivitamine K (AVK) entre janvier 2010 et novembre 2014 pour fibrillation auriculaire non valvulaire prise en charge en ville (1).

Chez 30 % de ces patients, le traitement AVK avait été initié en association à une héparinothérapie. L'étude a comparé les risques à court terme de saignement et d'accident vasculaire cérébral ischémique ou d'embolie systémique lors de l'initiation du traitement anticoagulant selon que celui-ci avait démarré par une double anticoagulation AVK-HBPM ou par AVK uniquement.

Selon les conclusions de cette étude promue par l'ANSM et publiée dans le Journal The American Heart Association, l'héparinothérapie par HBPM lors de l'initiation d'un traitement par AVK le temps d'atteindre l'INR cible, devrait être évitée, sauf cas particuliers (patients à haut risque thrombotique). Elle augmente le risque hémorragique (0,47 % versus 0,30 % p < 0,001 au cours du 1<sup>er</sup> mois hazard ratio de 1,60 [1,28 – 2,01] après ajustement) la différence disparaissant ensuite entre les deux groupes sans diminuer le risque thrombotique artériel.

Selon l'ANSM, les résultats de cette vaste étude française constituent un **argument défavorable** à l'instauration d'une héparinothérapie par HBPM lors de l'initiation d'un traitement par AVK, le temps d'atteindre l'INR cible (2).

A l'exception de cas particuliers (patients à haut risque thrombotique requérant une anticoagulation efficace sans délai), « **cette pratique devrait être évitée** dans la mesure où :

- dans ce contexte elle n'est pas indiquée,
- elle **augmente le risque hémorragique sans diminuer le risque thromboembolique artériel** »

(1) Bouillon K et coll. Short term risk of bleeding during heparin bridging at initiation of vitamin K antagonist therapy in more than 90 000 patients with nonvalvular atrial fibrillation managed in outpatient care. Journal of the American Heart Association 2016 ; 5 : e004065 DOI : 10.1161/JAHA.116.004065

(2) Risques hémorragique et thromboembolique associés à la double anticoagulation par AVK et héparinothérapie (HBPM) lors de l'initiation de l'AVK dans la fibrillation auriculaire sans complication : les résultats d'une étude de l'ANSM – Point d'information (ANSM, 9 janvier 2017).

#### **4- EVIDENCES RÉCENTES POUR UN RISQUE ACCRU DE PNEUMOPATHIE ET D'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE AIGUË SOUS ANTI-PSYCHOTIQUES**

Un certain nombre de publications récentes apportent des informations nouvelles sur ce risque déjà identifié depuis quelques années et ayant fait l'objet d'une mise en garde de la FDA en 2005. Ceci apparaît plus particulièrement marqué chez les patients âgés, risque multiplié par 2 à 3 étant dose-dépendant, retrouvé aussi bien avec les antipsychotiques typiques ou atypiques et se traduisant cliniquement de façon précoce après l'introduction du traitement (max entre 7 et 30 jours) et s'estompant à long terme. Chez les patients âgés le risque est une hospitalisation supplémentaire pour ce motif tous les 2 à 5 patients, ceci quelle que soit l'efficacité clinique du traitement (1).

Bien que les données disponibles dans la littérature donnent des résultats variables, il semble que tous les antipsychotiques ne présentent pas le même niveau de risque. Celui-ci serait d'autant plus élevé que l'antipsychotique présente une forte affinité pour les récepteurs histaminergiques comme l'olanzapine (Zyprexa®), une sédation excessive pouvant majorer le risque de fausse route et de pneumopathie d'inhalation (2).

Le sur-risque de pneumopathie sous antipsychotiques existe peut-être plus particulièrement en cas d'administration chez les patients atteints de démence d'Alzheimer comme rapporté dans la comparaison de 2 cohortes où les antipsychotiques sont prescrits dans un cas chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer et l'autre sans maladie d'Alzheimer (3). Le risque existe dans les 2 populations mais est 2 fois plus important chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer.

Enfin, selon une étude tout juste publiée (4), il existe un risque (potentiellement mortel) d'insuffisance respiratoire aiguë chez les patients présentant une BPCO. Dans une population de 5 032 patients atteints de BPCO, la prise d'antipsychotique multiplie par 1,66 ce risque (risque dose-dépendant), confirmé en particulier pour l'halopéridol et le rispéridone. Dans cette étude, le traitement était commencé depuis moins de 14 jours dans environ 12 % des cas.

Au total, le risque d'atteinte respiratoire est un des éléments à prendre en considération lors de l'évaluation du rapport bénéfice-risque à établir avant de démarrer un traitement antipsychotique chez une personne âgée.

(1) Gambassi G et coll. Antipsychotic use in the elderly patients and the risk of pneumonia. *Expert Opin Drug Saf* 2015 ; 14 : 1-6.

(2) Metha S et coll. Comparative safety of atypical antipsychotics and the risk of pneumonia in the elderly. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2015 ; 24 (12) : 1271-80.

(3) Tolppanen A-M et coll. Antipsychotic use and risk of hospitalization or death due to pneumonia in persons with and those without Alzheimer disease. *Chest* 2016 ; 150 : 1233-1241.

(4) Wang MT et al. Association between antipsychotic agents and risk of acute respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Psychiatry* 2017 jan 4. Doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.3793.

## **5- RISQUE MAJORÉ D'ATTEINTES MUSCULAIRES EN CAS D'ASSOCIATION STATINE + INHIBITEURS DE DPP-4**

Ce risque apparaît confirmé d'après une étude menée sur les données de la base nationale de pharmacovigilance ainsi que celle de l'organisation mondiale de la santé (VigiBase), il avait été rapporté en 2012 le risque de myopathie et rhabdomyolyse associées à la prise d'inhibiteur de DPP-4 et se posait la question d'une possible interaction avec les statines qui majorerait ce risque.

Il s'agit d'une étude cas/non cas réalisée par comparaison avec les autres médicaments antidiabétiques. Les résultats de cette étude confirment que l'utilisation d'inhibiteur de la DPP-4 sans statine et sans fibrates est associée de façon significative à une augmentation des cas rapportés d'atteinte musculaire. Par contre, aucun autre antidiabétique non insulinique n'était associé à une telle majoration dans les mêmes conditions. Il a été mené par ailleurs une analyse de l'interaction entre les inhibiteurs de DPP-4 et les statines. Ces deux médicaments sont associés à une augmentation du risque individuel d'atteinte musculaire, l'hypothèse d'une interaction n'était pas confirmée.

La plupart des cas rapportés dans ces bases de données l'était chez des patients qui étaient traités par sitagliptine (Januvia®) en association avec l'atorvastatine ou la rosuvastatine (les deux statines les plus utilisées actuellement).

Au total, les inhibiteurs de DPP-4 sont associés à un risque d'atteinte musculaire qu'ils soient ou non associés à des statines. L'interrogation de ces bases de données était justifiée par une mise en garde récente de l'EMA sur un risque possible d'augmentation du risque musculaire lors de la prise simultanée de médicaments appartenant à ces deux classes thérapeutiques.

Debat S et coll. Risk of myopathy associated with DPP-4 inhibitors in combination with statins : a disproportionality analysis using data from the WHO and French Spontaneous reporting databases. *Diabetes Care* 2016.

## **6- QUELS SONT DANS LES CAS NOTIFIÉS EN PHARMACOVIGILANCE LES PRINCIPAUX MÉDICAMENTS POSSIBLEMENT RESPONSABLES D'ATTEINTES RÉTINIENNES ?**

C'est la question à laquelle le CPRV de Poitiers a essayé de répondre à partir d'une analyse cas/non cas de la base nationale de pharmacovigilance. Les cas correspondaient aux atteintes rétiniennes enregistrées dans la base entre 2008 et 2012, les non cas correspondaient à tous les autres effets indésirables enregistrés sur la même période. Parmi les 123 687 effets indésirables enregistrés sur cette période, seulement 164 cas d'atteinte rétinienne étaient trouvés. Ces atteintes étaient survenues dans plus de 70 % des cas chez des patients âgés de 50 ans et plus. Parmi les médicaments où une association avec des atteintes rétiniennes a été retrouvée, la classe thérapeutique la plus représentée est celle des antirhumatismaux de la classe des aminoquinolines (chloroquine et hydroxychloroquine), il s'agit pour l'essentiel de rétinopathies avec anomalie de la pigmentation rétinienne et amputation du champ visuel ainsi que d'atteintes irréversibles de la macula. Ces atteintes responsables de baisse significative de l'acuité visuelle possiblement non réversible, justifient une recherche précoce durant le traitement. Les facteurs de risque de telles atteintes sont les doses administrées (supérieures à 250 mg/j pour la chloroquine (Nivaquine®) et à 400 mg/j pour l'hydroxychloroquine (Plaquénil®) ainsi que la durée des traitements lorsqu'elle est supérieure à 3 ans. Parmi les autres médicaments utilisés en rhumatologie, on retrouve l'éta nercept (Enbrel®) avec 4 cas dont deux occlusions vasculaires rétiniennes, un décollement de rétine et un trouble chorio rétinien. La toxicité rétinienne de l'éta nercept est assez discutée dans la littérature, certaines études

étant négatives. Toutefois une étude réalisée avec des électro-rétinogrammes systématiques a montré la réalité du risque rétinien avec cet anti-TNF $\alpha$ . La deuxième classe thérapeutique qui ressort de cette étude est celle des agents anti-infectieux au premier rang desquels le peg-interféron- $\alpha$ 2a (Pegasys®), cet effet est connu et figure dans le RCP avec les atteintes vasculaires telles que des hémorragies rétiniennes, des occlusions veineuses ou artérielles rétiniennes, il a également été rapporté des décollements de rétine. 5 cas concernent la ribavirine (Rébétol®) qui est le plus souvent associée à un interféron.

On retrouve également 5 cas d'œdème maculaire rapportés à l'occasion d'administration intra-oculaire de céfuroxime dans le cadre de son administration intraoculaire (Aprokam®) en antibioprophylaxie des endophtalmies post-opératoires après chirurgie de cataracte. Le risque rétinien est signalé en cas de surdosage mais aucun des 5 cas répertoriés dans la base ne faisait état d'un tel surdosage.

Parmi les autres médicaments possiblement en cause, on retrouve :

- le chlorhydrate de raloxifène (Evista®, Optruma®) dans 4 cas de thrombose ou occlusion veineuse dont l'un associé à un œdème maculaire ainsi qu'un cas d'hémorragie rétinienne
- létrozole (Fémara®), inhibiteur de l'aromatase avec 2 occlusions vasculaires, une veineuse et l'autre artérielle, un œdème maculaire et un décollement rétinien, fait non décrit dans le RCP où il est simplement précisé la notion d'événement thromboembolique sans plus de précision,
- l'imatinib (Glivec®) inhibiteur de tyrosine kinase avec 2 œdèmes maculaires, 1 hémorragie rétinienne et une maculopathie. Ces effets sont décrits dans la littérature.
- L'érythropoïétine bêta (Néorécomon®), 4 cas d'événements thrombotiques rétiniens artériels ou veineux, le risque de thrombose étant connu par ailleurs sans qu'il soit spécifié dans le RCP, ce type de localisation.

Au total, confirmation d'atteinte rétinienne avec des molécules déjà connues pour entraîner de tels effets mais également d'autres molécules sont décrites pour un tel risque comme l'érythropoïétine, la céfuroxime (Zinnat®...), le létrozole (Fémara®...) et l'étanercept (Enbrel®). D'où l'intérêt de notifier systématiquement les cas d'atteinte rétinienne en pharmacologie comme pour tout autre effet indésirable.

On retrouve ensuite les atteintes avec des médicaments utilisés en particulier ne cancérologie.

Bourgeois N et coll. Atteintes rétiniennes iatrogènes : étude cas/non cas dans la banque nationale de pharmacovigilance. *Thérapie* 2016 ; 71 : 365-74.

## **7- REFLETS DE LA LITTÉRATURE**

### **ACIDE MEFENAMIQUE (Ponstyl\*)**

#### **Nécrose corticale du rein - Néphrologie**

Rapportée (première publication d'un tel effet indésirable avec cet AINS) chez une femme de 52 ans ayant un long passé de dysménorrhées - métrorragies pour laquelle elle prend assez régulièrement des antalgiques en auto-médication. Hospitalisée pour malaise, vertiges, gêne respiratoire, douleurs bilatérales des flancs alors qu'elle prenait depuis 1 semaine de l'acide méfenamique pour des dysménorrhées. Mise en évidence d'une insuffisance rénale aiguë avec anurie. Nécessité de passage en hémodialyse. Mise en évidence à la biopsie rénale de glomérules infarcis avec hémorragie sous endothéliale des artères glomérulaires et thrombose partielle de ces artères. Par ailleurs, hyperleucocytose et thrombopénie. Réalisation d'une hystérectomie. Evolution favorable avec réapparition sur plusieurs mois d'une fonction rénale seulement modérément altérée. Discussion de plusieurs facteurs ayant pu contribuer, d'une part l'AINS mais également l'anémie et la déplétion volémique liées aux pertes menstruelles.

*Ma TK-W et al. Menstrual loss of renal function: a case of mefenamic acid induced renal cortical necrosis. Clinical Nephrology. 1 sept 2016;86(9):162 -164. DOI :10.5414/CN108848*

### **ADALIMUMAB (Humira\*)**

#### **Sarcoïdose pulmonaire** - Pneumologie

Décrite chez un homme de 37 ans traité pour une maladie de Crohn sévère avec traitement par cet anti-TNF $\alpha$  depuis 2 ans. Développement d'une sarcoïdose à la fois cutanée et pulmonaire. Inflammation granulomateuse caractéristique sur des biopsies réalisées au niveau d'adénopathies paratrachéales. Ce serait le 4<sup>ème</sup> cas de sarcoïdose rapporté avec un anti-TNF $\alpha$  dans le cadre d'une maladie de Crohn (le 2<sup>ème</sup> avec l'adalimumab).

*McDonnell MJ et al. Sarcoidosis complicating treatment with adalimumab for Crohn's disease. Journal of Crohn's and Colitis. 1 sept 2014;8(9):1140-1141. DOI :10.1016/j.crohns.2014.02.006*

### **AMOXICILLINE / ACIDE CLAVULANIQUE (Augmentin\*)**

#### **Pseudo-maladie sérique** - Immunologie

Chez un patient de 58 ans, au 5<sup>ème</sup> jour après prise d'un traitement pendant 10 jours pour une cellulite, apparition d'un gonflement douloureux du dos d'une main et au niveau d'articulations des orteils. Avec fièvre, frissons, sensation de malaise. Hyperleucocytose, élévation des transaminases, des CRP. Apparition ensuite de gonflement douloureux d'autres articulations (genoux, épaules, poignets) avec prurit intense. Mise en évidence d'une protéinurie. Bilan étiologique des atteintes articulaires négatif. Traitement symptomatique par AINS, évolution favorable. Un tel effet indésirable a déjà été rapporté sous amoxicilline - acide clavulanique mais est très rare.

*Patterson-Fortin J et al. Serum sickness-like reaction after the treatment of cellulitis with amoxicillin/clavulanate. BMJ Case Reports. 18 oct 2016;bcr2016217608. DOI :10.1136/bcr-2016-217608*

### **CIBENZOLINE (Cipralan\*, Exacor\*)**

#### **Hypoglycémie** - Métabolisme

Série de 20 cas (12 femmes et 8 hommes). Les pathologies associées chez ces patients étaient 16 fois une HTA, 11 fois un diabète, 10 fois une dyslipidémie, 8 fois une hypothyroïdie, 6 fois une insuffisance rénale, 7 fois une cardiomyopathie obstructive (à l'origine de troubles du rythme ayant justifié le traitement).

*Mukai Y et al. Long-term impact of therapeutic drug monitoring on the risk of hypoglycemia in HOCM patients on cibenzoline therapy. Int Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1 oct 2016;54(10):795-803. DOI :10.5414/CP202655*

### **CIPROFLOXACINE (Ciflox\*...)**

#### **Pneumopathie à éosinophiles** - Pneumologie

Premier cas publié (5 notifications seulement dans la base OMS de pharmacovigilance). Avec réaction cutanée survenue quelques jours après instauration de ce traitement pour une infection urinaire. Mise en évidence d'une hyperéosinophilie et d'infiltrats diffus à la radio de l'un des poumons. Râles crépitants à l'auscultation de la partie moyenne et basse des deux champs pulmonaires. Images en verre dépoli au scanner thoracique. Epanchement pleural.

*Del Torre M et al. The consequences of not looking at the eosinophil count : pulmonary infiltrates and eosinophilia syndrome (PIE) probably caused by ciprofloxacin. European Journal of Case Reports in Internal Medicine. 2015;2.*

### **DENOSUMAB (Prolia\*)**

#### **Fractures** - Orthopédie

Série de 3 cas chez des femmes âgées de 59 à 77 ans de fractures vertébrales survenues dans les suites de l'interruption d'un traitement par dénosumab pour ostéoporose. Les traitements avaient été administrés pendant 2 à 3 ans. Une à 5 fractures vertébrales survenues entre 10 et 16 mois après la dernière administration de dénosumab. Pas d'autre cause pour une déminéralisation marquée retrouvée au moment de survenue des fractures.

*Aubry-Rozier B et al. Severe spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: three case reports. Osteoporosis International. mai 2016;27(5):1923-1925. DOI :10.1007/s00198-015-3380-y*

### **DENOSUMAB (Prolia\*)**

#### **Fractures** - Orthopédie

Fractures vertébrales multiples rapportées chez une femme de 48 ans dans les suites de l'arrêt d'un traitement par dénosumab (patiente porteuse d'un cancer du sein non métastatique avec développement d'une ostéopénie). Dans les 2 mois suivant l'arrêt d'un traitement commencé 3 ans plus tôt, aggravation marquée de douleurs lombaires avec mise en évidence à la radio de plusieurs fractures vertébrales récentes. Par ailleurs, mise en évidence d'une baisse marquée de densité osseuse au niveau lombaire et fémoral par rapport à un examen réalisé avant arrêt du dénosumab. Elévation des phosphatases alcalines sériques. Rôle d'un rebond d'activité des ostéoclastes.

*Popp AW et al. Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab-from clinic and biomechanics. Osteoporosis International. mai 2016;27(5):1917-1921. DOI :10.1007/s00198-015-3458-6*

### **IMATINIB (Glivec\*)**

#### **Carcinome cutané à cellules squameuses -**

Série de 2 cas chez des patientes de 90 et 61 ans dans le cadre du traitement de tumeur stromale digestive (GIST). Dans le 1er cas, apparition d'une petite masse cutanée au niveau de l'épaule qui s'est développée avec taille de 3 cm à 1 an avec ulcération. Diagnostic posé à la biopsie avec des cellules tumorales positives pour p63 et cytokératine 7. Après excision de cette lésion, apparition de 3 nouvelles lésions au niveau des bras et du dos. Arrêt alors de l'imatinib et résection de ces lésions. Dans le 2ème cas, les lésions décrites correspondent à une kératose actinique qui est considérée comme un précurseur du carcinome à cellules squameuses ce qui a été confirmé dans ce cas où le traitement par imatinib avait été poursuivi. Evolution favorable après résection et arrêt du traitement.

*Inayat F et al. New Drug and Possible New Toxicity – Squamous Cell Carcinoma Following Imatinib in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors. Anticancer Research. 1 nov 2016;36(11):6201 -6204.*

*DOI :10.21873/anticancer.11214*

### **IRINOTECAN (Campto\*)**

#### **Pigmentation cutanée et muqueuse - Dermatologie**

Décrite chez une patiente de 62 ans traitée par irinotécan pour un cancer colorectal depuis un an. Développement progressif d'une pigmentation cutanée depuis la mise en route de ce traitement. Par ailleurs macules brunâtres de la langue et du palais.

*Nestor LA et al. Unusual case of hyperpigmentation secondary to irinotecan. BMJ Case Reports. 28 oct*

*2016;bcr2016217545. DOI :10.1136/bcr-2016-217545*

### **LEDISPAVIR-SOFOSBUVIR (Harvoni\*)**

#### **Myopéricardite - Cardiovasculaire**

Cas chez un patient de 55 ans porteur d'une cardiomyopathie non ischémique qui, dans les 3 jours de l'instauration de ce traitement avant une éventuelle transplantation cardiaque, a vu apparaître des douleurs thoraciques non liées à l'effort avec élévation de la troponine (fonction rénale non modifiée). Aucun argument pour une origine coronarienne après un bilan complet, ni pour une origine virale. La seule explication retenue était celle du traitement antiviral d'action directe. A noter que les patients porteur d'une pathologie cardiaque n'étaient pas inclus dans les essais thérapeutiques.

*Padegimas A et al. Myo-pericarditis secondary to ledipasvir-sofosbuvir therapy. Journal of Hepatology. mai*

*2016;64(5):1196 -1198. DOI :10.1016/j.jhep.2016.01.015*

### **LOPERAMIDE (Imodium\*, Arestal\*, ...)**

#### **Spasme coronaire - Cardiovasculaire**

Chez un jeune patient de 14 ans chez qui un traitement par loperamide avait été institué du fait d'une diarrhée aiguë avec flatulence. Après prise de 2 doses de 2 mg, survenue d'une douleur thoracique intense. A l'ECG, surélévation du segment ST en D2, D3, AVF et V3 (en faveur d'une ischémie des parois inférieures et antérieures du coeur). Elévation des troponines, de créatine kinase MB et des CPK. Evolution favorable des anomalies ECG sous dérivés nitrés et disparition de la douleur thoracique.

*Sehar T et al. Coronary artery spasm after ingestion of Imodium (loperamide) in a 14-year-old boy. Annals of Pediatric Cardiology. 2016;9(2):158. DOI :10.4103/0974-2069.180669*

### **METHOTREXATE (Méthotrexate\*, Ledertrexate\*)**

#### **Insuffisance rénale aiguë - Néphrologie**

Deux cas chez des patients peu après mise en route d'un traitement par de fortes doses de méthotrexate pour le traitement d'hémopathies malignes. Dans un cas, évolution favorable après hémodialyse, dans le second, évolution fatale dans un contexte de sepsis.

*Reiss SN et al. Hypoalbuminemia is significantly associated with increased clearance time of high dose methotrexate in patients being treated for lymphoma or leukemia. Annals of Hematology. déc 2016;95(12):2009 -2015.*

*DOI :10.1007/s00277-016-2795-7*

### **METOCLOPRAMIDE (Primpéran\*...)**

#### **Dystonie aiguë - Neurologie**

Chez une enfant de 5 mois traitée par métoclopramide i.v pour nausées, vomissements et diarrhées. Symptômes apparus dans l'heure qui a suivi l'administration de métoclopramide. Evolution favorable à l'arrêt.

*Yorulmaz A et al. Acute Dystonia in a Child Receiving Metoclopramide: Case Report. Journal of Clinical and Analytical Medicine. 2016;7(6):855 -857. DOI :10.4328/JCAM.4705*

### **OLANZAPINE (Zyprexa\*...)**

#### **Pancréatite aiguë** - Hépatogastro-entérologie

Associée à une élévation très importante de la triglycéridémie chez un homme de 36 ans dans le cadre d'un traitement instauré 6 semaines plus tôt pour des troubles bipolaires. Hospitalisé pour la survenue depuis une semaine de douleurs épigastriques et de l'hypochondre gauche. Au bilan biologique, élévation marquée des taux de lipase avec hyperglycémie, hypertriglycéridémie (5185 mg/dl). Aspects scannographiques de pancréatite aiguë. Plasmaphérese initiale. Evolution favorable.

*Buszek SM et al. Olanzapine-Induced Hypertriglyceridemia Resulting in Necrotizing Pancreatitis. ACG Case Reports Journal. 17 août 2016;3(4):e104. DOI :10.14309/crj.2016.77*

### **OMEPRAZOLE (Mopral\*...)**

#### **Tubulopathie** - Néphrologie

Responsable d'acidose chez un patient de 33 ans traité au long cours par plusieurs médicaments dont l'oméprazole pour un reflux gastro-oesophagien. Mise en évidence à la biopsie rénale de lésions inflammatoires tubulo-interstitielles avec fibrose. Arrêt de l'oméprazole et instauration d'une corticothérapie. Après 2 semaines, correction de l'acidose tubulaire rénale permettant l'arrêt de la supplémentation en bicarbonate et potassium.

*Humayun Y et al. Kidney biopsy for renal tubular acidosis : when tissue diagnosis makes a difference. Clinical Nephrology Case Studies. 22 mai 2015;(1):1 -4. DOI :10.5414/CNCS108412*

### **OMEPRAZOLE (Mopral\*, ...)**

#### **Hypomagnésémie** - Métabolisme

Chez un patient de 51 ans traité au long cours par oméprazole et valsartan - hydrochlorothiazide. Survenue brutale d'une hémiparésie avec à l'angioscanner cérébral une vasoconstriction de l'ensemble de la circulation de l'hémisphère droit et aspect de sténose de plusieurs branches de l'artère cérébrale moyenne droite. Installation rapide d'un tableau d'encéphalopathie avec hallucinations visuelles, ataxie, nystagmus multi-directionnel. La magnésémie était inférieure à 0,5 mg/dl associée à une hypocalcémie et une hypophosphorémie. Arrêt des traitements en cours. Supplémentation I.V en magnésium, hydratation et vit B1. Après 24 h, normalisation de la calcémie, correction partielle de la magnésémie. Les troubles neurologiques et les signes d'encéphalopathie ont disparu dans les 48 h.

*Sánchez-Larsen Á et al. Cerebral vasospasm and wernicke encephalopathy secondary to adult cyclic vomiting syndrome : the role of magnesium. BMC Neurology. déc 2016;16(1):135. DOI :10.1186/s12883-016-0660-x*

### **OMEPRAZOLE (Mopral\*, ...)**

#### **Néphropathie interstitielle aiguë** - Néphrologie

Chez une femme de 65 ans, de type granulomateuse. Patientte traitée au long cours (plusieurs années) par oméprazole. Mise en évidence d'une dégradation de la fonction rénale avec protéinurie. Pas de mise en évidence de prise de médicament néphrotoxique. Diagnostic affirmé à la biopsie rénale. Amélioration de la fonction rénale sous corticothérapie. Après 24 mois, nouvel épisode de dégradation sévère de la fonction rénale. La biopsie rénale met en évidence la persistance de l'atteinte interstitielle avec granulomatose. C'est alors que l'hypothèse du rôle de l'oméprazole est évoquée et que la prise de ce médicament est interrompue. Evolution alors favorable de la fonction rénale (sous corticothérapie initiale).

*Youssefi N et al. Granulomatous interstitial nephritis secondary to omeprazole. American Journal of Kidney Diseases. mai 2016;67(5):A 117.*

### **PIPERACILLINE TAZOBACTAM (Tazocilline\*)**

#### **Thrombopénie** - Hématologie

Chez un patient de 64 ans dans le cadre d'une administration pour pneumopathie en unité de soins intensifs. Chute de la numération plaquettaire après deux administrations de cet antibiotique (jusqu'à 5000/µl). Puis baisse de l'hémoglobine avec apparition d'un méléna. Après reprise quelques jours plus tard de la piperacilline-tazobactam dont l'administration avait été interrompue, il est enregistré la baisse des plaquettes de 350 000 à 38 000 dans les 4 h suivant l'administration. Ce traitement est définitivement arrêté et l'évolution est alors favorable. Mécanisme immunologique.

*Boyce K et al. Piperacillin/tazobactam-induced immune-mediated thrombocytopenia in the intensive care unit. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. déc 2016;41(6):730 -732. DOI :10.1111/jcpt.12458*

### **POSACONAZOLE (Noxafil\*)**

#### **Insuffisance surrénalienne** - Endocrinologie

Chez une femme de 44 ans qui au cours du traitement d'une acidose lactique a développé une mucormycose ayant justifié un traitement par posaconazole d'abord oral puis I.V. Après sa sortie de l'hôpital, poursuite du traitement par posaconazole. Après 55 jours de traitement au total, nécessité de réduire fortement l'insulinothérapie. Mise alors en évidence d'une insuffisance surrénalienne ne répondant pas à l'ACTH. Rôle alors évoqué de l'antimycosique azolé pour inhiber la synthèse surrénalienne du cortisol. Élimination d'un mécanisme auto-immun et instauration d'une supplémentation hormonale initiale du fait d'une hypotension artérielle. *Snaith J et al. A case of rhino-orbital mucormycosis in diabetes with haematogenous cerebral spread. Medical Mycology Case Reports. sept 2016;13:22-24. DOI :10.1016/j.mmcr.2016.10.002*

### **RIVAROXABAN (Xarelto\*)**

#### **Vascularite leucocytoclasique** - Cardiovasculaire

Chez un homme de 68 ans traité par cet anticoagulant d'action directe pour thrombose veineuse profonde. Éruption sur une partie des membres inférieurs d'extension rapide à l'abdomen, au dos, aux membres supérieurs, le patient étant traité depuis 7 jours lorsque l'éruption a commencé. À l'examen, aspect de purpura. À la biopsie, vascularite superficielle avec infiltrats par des polynucléaires neutrophiles, dépôts de fibrine, extravasation de globules rouges... Évolution favorable en une semaine après arrêt du traitement et corticothérapie.

*Chaaya G et al. Rivaroxaban-induced leukocytoclastic vasculitis. A challenging rash. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. juin 2016;116(6):577-578. DOI :10.1016/j.anai.2016.03.012*

### **ROSUVASTATINE (Crestor\*)**

#### **Hypocontractilité diaphragmatique** - Pneumologie

Chez un homme de 64 ans traité depuis 3 semaines par rosuvastatine, apparition de douleurs musculaires et surtout d'une gêne respiratoire avec dyspnée, orthopnée (sans cause cardiaque retrouvée). Pas d'amélioration sous corticoïdes. À l'exploration fonctionnelle, atteinte mixte à la fois obstructive et restrictive. Baisse marquée de la capacité vitale (plus importante en position couchée que debout). Exploration EMG ne montrant pas d'anomalie mais mise en évidence d'une altération des potentiels d'action des nerfs phréniques. EMG diaphragmatique suggérant l'existence d'une myopathie. Amélioration sous programme d'exercices aérobiques. *Biagioni B et al. Diaphragmatic weakness due to statin myopathy. Chest. oct 2016;150(4):1085 A.*

### **TIGECYCLINE (Tygacil\*)**

#### **Pancréatite aiguë** - Hépatogastro-entérologie

Effet indésirable non cité dans le RCP. Série de 2 cas. Survenus dans un cas vers le 6ème jour, dans l'autre au 20ème jour d'un traitement d'une infection sévère à *Escherichia Coli* avec production de bêta-lactamases à large spectre, dans un cas correspondant à une pyélonéphrite, dans l'autre à une ostéomyélite. Dans les 2 cas, évolution favorable des manifestations cliniques à l'arrêt parallèlement à la correction de la lipasémie.

*Davido B et al. True incidence of tigecycline-induced pancreatitis: how many cases are we missing? Journal of Antimicrobial Chemotherapy. oct 2016;71(10):2994-2995. DOI :10.1093/jac/dkw255*

### **TOPIRAMATE (Epitomax\*)**

#### **Pneumopathie à éosinophiles** - Pneumologie

Chez une femme de 52 ans après 2 semaines de traitement, fièvre, dyspnée et toux. Dans le bilan initial désaturation en O<sub>2</sub> et hyperleucocytose avec hyperéosinophilie (1100/μl). À la radio, opacités disséminées et surcharge interstitielle. Au scanner, opacités en verre dépoli et épaississement des septo inter-lobulaires. 18 % d'éosinophiles dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire. Biopsie bronchique : infiltrats inflammatoires avec grandes quantités d'éosinophiles. Après arrêt du traitement et mise sous corticoïdes, évolution rapidement favorable de la symptomatologie et des images radiologiques.

*Pillai R et al. Pulmonary Eosinophilia Secondary to Topiramate Use. Chest. oct 2016;150(4):493A. DOI :10.1016/j.chest.2016.08.507*

### **VORICONAZOLE (Vfend\*)**

#### **Périostose** - Rhumatologie

Chez une femme de 66 ans traitée pendant 10 mois pour une neuro-histoplasmose invasive. Douleurs de l'épaule de plus en plus importante et invalidante. Biologiquement, élévation des phosphatases alcalines. À la radio, épaississement, périostose au niveau de la clavicule. Au scanner, il était retrouvé de multiples zones de périostose en particulier au niveau des côtes et des os longs.

*Glushko T et al. Clinical images : voriconazole-induced periostitis. Canadian Medical Association Journal. oct 2015;187(14):1075.*



# VigipharmAmiens



| SOMMAIRE   | PAGE |
|--|------|
| 1- MISE AU POINT PAR RAPPORT AU DERNIER NUMERO DE VIGIPHARM AMIENS   | 2    |
| 2- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA, de la FDA et de L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE   | 3    |
| A- Lévothyrox® cp sécable : nouvelle formulation et changement de couleur des boîtes et blister. Contrôler la TSH après le début de la nouvelle forme au moins chez certains patients  | 3    |
| B- Quelques modifications aux conditions de prescription et de délivrance de la trimétazidine (Vastarel® et génériques)  | 3    |
| C- Le HCSP recommande de retarder l'âge de vaccination par le BCG chez les nourrissons   | 4    |
| D- Des mesures de précaution concernant l'utilisation de la céfazoline (risques de survenue de troubles de coagulation)  | 4    |
| E- Le PRAC recommande la suspension d'AMM de plusieurs agents de contraste à base de gadolinium utilisés en IRM  | 4    |
| F- Radiation de la liste des substances remboursables chez l'enfant de la dompéridone (Motilium® et génériques, Motilyo® lyophilisat oral)   | 5    |
| G- Arrêt prochain de commercialisation du ranélate de strontium (Protelos®)  | 5    |
| H- Renouvellement pour un an supplémentaire de la RTU de baclofène dans la prise en charge de l'alcool-dépendance  | 5    |
| I- Recommandations du PRAC concernant les quinolones, la bendamustine (Levact®...), les rétinoïdes, les antiviraux d'action directe de l'hépatite C, les glifozines nouveaux antidiabétiques non encore commercialisés en France | 6    |
| J- Suites de l'évaluation des risques associés au docétaxel  | 7    |
| 3- OUVERTURE DU PORTAIL COMMUN DE SIGNALEMENT DES EFFETS INDESIRABLES  | 7    |
| 4- VALPROATE ET GROSSESSE. MESURES DU PLAN DE SECURISATION ACTUELLES   | 8    |
| 5- RESTRICTIONS D'UTILISATION DES SELS DE FLUOR CHEZ LE NOURRISSON (POUR LA PREVENTION DES CARIES DENTAIRES)   | 8    |
| 6- ACLOTINE® (ANTITHROMBINE HUMAINE) : NE PAS ADMINISTRER CHEZ LE NOUVEAU-NE PREMATURE PRESENTANT UN SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE   | 9    |
| 7- EVOLUTIONS AU COURS DES TROIS DERNIERES ANNEES DE LA PRESCRIPTION DE CONTRACEPTIFS ORAUX COMBINES   | 9    |
| 8- DES RESULTATS RASSURANTS QUANT A L'UTILISATION DES MEDICAMENTS INHIBITEURS DE LA NEURAMINIDASE (Tamiflu®, Relenza®) AU COURS DE LA GROSSESSE  | 10   |
| 9- QUELS SONT LES MEDICAMENTS LES PLUS FREQUEMMENT IMPLIQUÉS DANS LES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ AU COURS D'UNE ANESTHESIE GENERALE ?  | 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>

## **ATTENTION A L'INTERPRETATION DU MESSAGE DE L'ANSM RELAYÉ PAR NOTRE DERNIER VIGIPHARMAMIENS**

Dans le dernier numéro de cette brochure, nous avons fait état de **la mise en évidence de l'absence d'intérêt d'associer une héparinothérapie à un traitement AVK lors de son instauration**, ceci à partir des données d'une étude menée chez des patients présentant une **fibrillation auriculaire** et chez qui ce traitement était indiqué (\*).

Le message du caractère défavorable de l'association héparinothérapie-AVK n'a peut-être pas été bien compris dans le sens qu'il **ne concerne que le patient porteur d'une fibrillation auriculaire chez qui est décidé la mise en route d'un traitement anticoagulant**.

La phrase qui, dans notre texte, fait suite à la présentation des résultats de l'étude réalisée chez des patients porteurs d'une FA non valvulaire « *Selon l'ANSM, les résultats de cette vaste étude française constituent un argument défavorable à l'instauration d'une héparinothérapie par HBPM lors de l'initiation d'un traitement par AVK, le temps d'atteindre l'INR cible* » et qui reprend le texte diffusé par l'ANSM, pourrait, pour lever toute éventuelle ambiguïté, être complétée par les termes suivants « *... chez les patients porteurs d'une fibrillation auriculaire non valvulaire sans événement thrombotique en cours* ».

Il est par contre bien évident que **dans des situations de thrombose artérielle ou veineuse** (TVP, embolies pulmonaires...), **l'instauration d'un traitement AVK ne se conçoit qu'en relais d'une héparinothérapie à doses curatives avec le maintien de celle-ci tant que l'INR n'est pas dans la zone thérapeutique**. L'interruption de cette héparinothérapie est par contre impérative lorsque l'AVK est efficace c'est-à-dire avec un INR dans la zone thérapeutique, la poursuite de l'association de ces deux anticoagulants, tous les deux alors efficaces étant alors associée à un risque élevé d'accidents hémorragiques comme nous [avons pu le constater dans des notifications récentes de pharmacovigilance].

**Le Comité de Rédaction**

(\*) Dans le RCP, il est précisé pour l'indication fibrillation auriculaire « certains troubles du rythme auriculaire... »

En pratique, ces indications sont définies en fonction du potentiel embolique calculé par le score CHA2DS2-VASc :

- C = dysfonction VG ou insuffisance cardiaque (1pt)
- H = HTA (1 pt)
- A2 = âge ( $\geq 75$  ans = 2 pts)
- D = diabète (1 pt)
- S2 = AVC/AIT/embolie (2 pts)
- V = maladie vasculaire (coronaire artérielle des MI ou cérébrale) (1 pt)
- A = âge 65-74 ans (1 pt)
- Sc = sexe féminin si âge sup à 65 ans (1 pt).

Si le score total pour le patient est  $\geq 2$ , l'indication du traitement AVK (ou AOD) est posé. L'indication doit également être discutée en fonction du risque hémorragique (score HAS BLED), celui-ci se décompose ainsi :

- HTA non contrôlée (PAS  $> 160$ ) = 1
- Dysfonction rénale (crea  $> 200 \mu\text{mol/l}$ ) ou hépatique (cirrhose et/ou transaminases  $> 3N$ ) = 1 pour chacun
- Antécédent d'AVC = 1
- Antécédent ou situation à risque de saignement = 1
- INR labile = 1
- Age  $> 65$  ans = 1
- Antiplaquettaires, AINS = 1 ou 2

Si le score est  $> 3$ , prudence et surveillance plus étroite lors de l'initiation du traitement anti-thrombotique

## **2- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA, de la FDA et de L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

### **A- Lévothyrox® cp sécable : nouvelle formulation et changement de couleur des boîtes et blisters. Contrôler la TSH après le début de la nouvelle forme au moins chez certains patients**

Cette nouvelle formulation, supprime le **lactose (excipient à effet notoire)** et surtout, à la demande de l'ANSM, vise à **obtenir une stabilité plus importante de la teneur en substance active** (lévothyroxine) tout au long de la durée de conservation du médicament. Elle sera mise à disposition dans les pharmacies, au fur et à mesure de l'écoulement des stocks, à partir de fin mars 2017.

La substance active reste identique. La bioéquivalence entre l'ancienne et la nouvelle formule a été confirmée. Il n'y a donc, a priori, pas de modifications d'efficacité ni du profil de tolérance. Toutefois, la lévothyroxine étant une hormone de synthèse à marge thérapeutique étroite, l'ANSM préconise, par mesure de précaution, de réaliser un dosage de TSH dans les 6 à 8 semaines après le début de la prise de la nouvelle formule pour les patients traités pour un cancer de la thyroïde, ayant une maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque ou coronarienne et/ou des troubles du rythme), les enfants, les personnes âgées et les personnes ayant un équilibre thérapeutique difficile à atteindre. Quant aux femmes enceintes, elles sont invitées à contrôler leur TSH dans les 4 semaines après le début de la prise de la nouvelle formule.

Les modalités de prise et les dosages sont inchangés, mais les couleurs des boîtes et des blisters vont être modifiées à cette occasion ce qui correspond à une harmonisation internationale. Il convient de faire attention au risque d'erreurs lors de la phase de transition.

Il est nécessaire **d'informer les patients du changement de couleur** des boîtes et des blisters de la plupart des dosages et de **l'importance de terminer leur stock de l'ancienne formule AVANT de passer à la nouvelle formule**, pour ne plus changer ensuite.

ANSM. Lettre aux professionnels de santé 27 février 2017. Point d'information 03.02 17. Document Questions/Réponses pour les patients. Levothyrox : changement de formule et de couleur des boîtes et blisters.

### **B- Quelques modifications aux conditions de prescription et de délivrance de la trimétazidine (Vastarel® et génériques)**

La trimétazidine dont les indications ont été largement limitées en 2012 (*au traitement préventif des crises d'angor si celui-ci est insuffisamment contrôlé ou en cas d'intolérance aux médicaments anti-angineux de première intention alors que ses indications étaient auparavant larges : vertiges, acouphènes, troubles visuels présumés d'origine vasculaire*). Ces restrictions s'expliqueraient en particulier par le risque lié aux des propriétés antidopaminergiques de ce médicament (comme montré dans une série de cas publiés par le CRPV d'Amiens) (1) responsables de symptômes parkinsoniens (tremblements, rigidité, akinésie) et par un faible niveau de preuve d'efficacité dans les indications qui ont été retirées de l'AMM à l'époque (rapport bénéfice-risque jugé défavorable).

Il apparaît, à la suite de plusieurs évaluations récentes des prescriptions, que celles-ci se font actuellement souvent hors AMM pour le traitement symptomatique des troubles vertigineux, des acouphènes, voire dans l'HTA.

Les modifications de prescription sont les suivantes : Inscription sur la liste I (et non II)

- Prescription initiale réservée aux cardiologues
- Réévaluation nécessaire par un cardiologue de l'intérêt du traitement une fois par an
- Dans l'intervalle, renouvellement possible de la prescription par le médecin généraliste

Cette mesure s'inscrit dans le parcours de soins élaboré par la HAS pour la maladie coronarienne stable (guide de parcours des soins disponible sur ([http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1761792/fr/guide-parcours-de-soins-maladie-coronarienne-stable](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1761792/fr/guide-parcours-de-soins-maladie-coronarienne-stable))).

(1) Masmoudi K, Masson H, Gras V, Andréjak M. Extrapyramidal adverse reactions associated with trimetazidine : a series of 21 cases. Fund Clin Pharmacol 2012 ; 26 : 198-203.

(2) ANSM. Trimétazidine (Vastarel® et ses génériques) : modifications des conditions de prescription et de délivrance. Mars 2017.

### **C- Le HCSP recommande de retarder l'âge de vaccination par le BCG chez les nourrissons**

Le Haut Comité de Santé Publique (HCSP), dans un avis publié le 6 mars, recommande que chez les nourrissons à risque élevé (car porteurs d'un déficit immunitaire combiné sévère ou DICS), la vaccination BCG qui jusque-là était recommandée dès la naissance ne soit plus effectuée qu'à partir de l'âge de 1 mois (de préférence au cours du 2ème mois).

Il est pris en considération, qu'avant 3 mois, le nombre de cas déclarés de tuberculose est très faible (7 en 2013, 6 en 2014 et 4 en 2015 et un seul cas de tuberculose sévère chez un enfant de moins de 3 mois entre 2010 et 2015).

Entre 2005 et 2015, 20 cas de BCGites généralisées ont été déclarés à la pharmacovigilance dont 15 étaient associés à un DCIS (ce diagnostic ne pouvant être formellement exclu dans les 5 autres cas). Une étude rétrospective internationale conduite auprès de 821 enfants montre que la vaccination avant 1 mois était associée à un risque doublé de développer des complications en lien avec la vaccination ou un décès.

Haut Conseil de Santé Publique (HCSP). Vaccination par le BCG pour les nourrissons. Mars 2017.

### **D- Des mesures de précaution concernant l'utilisation de la céfazoline (risques de survenue de troubles de coagulation)**

Des troubles sévères de la coagulation ont été rapportés récemment chez 4 patients traités par céfazoline et évalués par le comité technique de pharmacovigilance de février 2017.

Il s'agissait d'une baisse des facteurs dépendant de la vitamine K, baisse de taux de prothrombine jusqu'à 20 % et ayant entraîné des symptômes hémorragiques graves. Ces effets indésirables, tous observés quelques jours après l'instauration du traitement, sont survenus chez des patients qui n'étaient pas traités par antivitamine K.

Devant la survenue de ces cas, l'ANSM souhaite rappeler que des modifications du taux de prothrombine peuvent survenir chez certains patients recevant de la Céfazoline ou d'autres céphalosporines. C'est pourquoi il est nécessaire de surveiller l'INR chez les malades recevant de la Céfazoline et, si nécessaire d'administrer de la vitamine K pour réduire le risque hémorragique. La prudence s'impose bien entendu plus particulièrement chez les malades traités par AVK.

Ces précautions font l'objet d'une communication de l'ANSM en association avec les sociétés suivantes : SPILF (société de pathologies infectieuses de langue française), SFAR (Anesthésie-Réanimation), SF de cardiologie et groupe de pathologie infectieuse pédiatrique.

Information relayée par ces sociétés le 3 mars 2017.

### **E- Le PRAC recommande la suspension d'AMM de plusieurs agents de contraste à base de gadolinium utilisés en IRM**

Comme évoqué dans VigipharmAmiens de juillet 2016, une réévaluation de ces produits a été menée par le PRAC (Comité Européen de pharmacovigilance). Elle était justifiée par la mise en évidence de l'accumulation de gadolinium dans différents tissus de l'organisme (foie, reins, muscles, peau, os et cerveau) toujours présents plusieurs mois après administration. Le PRAC confirme que cette accumulation est surtout nette pour les composés dits linéaires comme Omniscan® et Magnevist®. Il recommande donc la suspension de leurs AMM.

Le PRAC confirme qu'aucun symptôme et aucune maladie liés au gadolinium n'ont cependant été rapportés, que sa recommandation est émise « par précaution » et que les données à long terme sont limitées. Les seuls effets possiblement liés sont l'existence de plaques cutanées et la fibrose systémique néphrogénique chez les insuffisants rénaux chroniques.

Pour les autres agents à base de gadolinium, dits « macrocycliques », le PRAC recommande de les utiliser à la plus faible dose qui permettent de réaliser les examens d'imagerie et uniquement quand l'IRM sans agent de contraste n'est pas adapté.

EMA. PRAC concludes assessment of gadolinium agents used in body scans and recommends regulatory actions including suspension for some marketing authorizations. 10 mars 2017.

#### **F- Radiation de la liste des substances remboursables chez l'enfant de la dompéridone (Motilium® et génériques, Motilyo® lyophilisat oral)**

Celle-ci fait suite au Service Médical Rendu (SMR) insuffisant défini par l'HAS en mars 2016 reposant sur l'absence de démonstration de l'efficacité de la dompéridone chez l'enfant (niveau de preuve faible chez l'adulte) pour soulager des symptômes à type de nausées et vomissements. Le déremboursement est appliqué à partir du 17 mars 2017.

Il faut de plus, prendre en considération le risque de troubles du rythme cardiaque liés à l'allongement de l'intervalle QTc à l'ECG (torsades de pointes) qui s'ajoutent aux effets neurologiques (troubles extrapyramidaux, convulsions).

Alternatives thérapeutiques remboursables par l'assurance maladie (30%) : métopimazine (Vogalène®...), et métoclopramide (Pimpéran® et génériques)

Arrêtés du 28/02/2017 portant radiation de spécialités pharmaceutiques de la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L.162-17 du code de la sécurité sociale (Journal Officiel du 2 mars).

#### **G- Arrêt prochain de commercialisation du ranélate de strontium (Protelos®)**

Cet arrêt de commercialisation sur décision des laboratoires Servier qui devrait intervenir le 31/08/2017, fait suite à la mise en évidence avec ce médicament d'effets indésirables sévères cutanés (DRESS syndromes) et cardiovasculaires (thromboses veineuses, infarctus du myocarde) à l'origine :

- en 2014, de restrictions de ses indications (ostéoporose sévère à risque élevé de fractures) et seulement en dernière intention
- en 2015, de son déremboursement du fait d'un système médical rendu (SMR) insuffisant

Dans l'immédiat, il est conseillé aux prescripteurs de :

- ne plus initier de nouveaux traitements par PROTELOS ;
- ne plus renouveler les traitements en cours et envisager une autre prise en charge chez les patients concernés

Les patients doivent être informés que PROTELOS ne sera plus disponible dans 5 mois.

#### **H- Renouvellement pour un an supplémentaire de la RTU de baclofène dans la prise en charge de l'alcoolo-dépendance**

Le 17 mars 2014, l'ANSM a mis en place une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) du baclofène (Liorésal® 10mg cp sécable, Baclofène Zentiva® 10mg cp sécable) pour une durée de 3 ans pour une utilisation hors AMM.

Concernaient 2 indications :

- Aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients alcoolo dépendants après échec des traitements disponibles
- Réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de consommation telle que défini par l'OMS chez des patients alcoolodépendants à haut risque et en échec des traitements disponibles

Parallèlement, étaient mises en place 2 études ALPADIR et BACLOVILLE dont des résultats favorables ont été présentés tout récemment lors des journées annuelles de la Société française d'alcoologie.

Dans l'attente de l'analyse des données de ces deux études ainsi que d'une étude CNAMTS-ANSM, l'ANSM a décidé de renouveler le dispositif de RTU pour une période d'une année supplémentaire à compter du 17/03/2017.

Le protocole de la RTU a été simplifié. L'ANSM a constaté en effet qu'au cours de ces 3 dernières années, seuls 7000 patients environ ont été enregistrés sur le portail de la RTU, ce qui correspond à une faible fraction des patients mis sous baclofène pour cette indication. Un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) composé de médecins addictologues, de généralistes, de pharmacovigilants et de psychiatres impliqué dans la prise en charge des patients alcoolo-dépendants, a été chargé de réviser le protocole RTU « dans un but d'optimisation et de meilleure adhésion des professionnels de santé ».

De plus, le portail d'inclusion des patients sera supprimé, car jugé trop complexe par les professionnels de santé et n'ayant pas permis d'identifier de nouveaux signaux de pharmacovigilance. Désormais, le baclofène pourra être prescrit en première intention, dans les 2 indications : aide au maintien de l'abstinence après sevrage et réduction majeure de la consommation d'alcool chez les patients à hauts risque jusqu'à un niveau faible.

Il est précisé qu'une « très grande prudence est demandée en cas de prescription de baclofène chez les patients présentant des troubles psychiatriques, en raison du risque d'aggravation d'une pathologie psychiatrique sous-jacente et/ou du potentiel risque suicidaire ». Sont notamment concernés les patients souffrant de schizophrénie, troubles bipolaires, dépression sévère, trouble anxieux sévère, ainsi que ceux ayant des antécédents de tentative de suicide. Des précautions s'imposent en cas d'épilepsie (baisse du seuil épileptogène), d'insuffisance rénale et de maladie de Parkinson.

Les **données de pharmacovigilance** du baclofène dans le cadre de cette utilisation chez des patients alcoolo-dépendants fait l'objet d'un **suivi régulier et approfondi par le CRPV d'Amiens**. Les effets indésirables les plus fréquents sont d'abord neurologiques et psychiatriques, dans une moindre mesure gastro-intestinaux, généraux et musculosquelettiques. Une attention particulière a été apportée à certains effets indésirables non listés dans le RCP, comme des troubles extrapyramidaux (myoclonies, syndrome des jambes sans repos, dyskinésies), des endormissements brutaux pouvant être à l'origine d'accidents de la route... Ont aussi été rapportées des tentatives de suicides (et un suicide)...( présentation au Comité Technique de Pharmacovigilance du 11 octobre 2016).

ANSM ; La RTU du baclofène dans l'alcoolo-dépendance renouvelée pour une durée de 1 an  
Point d'information 16/03/2017.

ANSM ; CR du Comité Technique du 11 octobre 2016.

### **I- Recommandations du PRAC concernant les quinolones, la bendamustine (Levact®...), les rétinoïdes, les antiviraux d'action directe de l'hépatite C, les glifozines nouveaux antidiabétiques non encore commercialisés en France**

Le comité européen d'évaluation en pharmacovigilance (PRAC) se propose de :

- réexaminer les effets indésirables graves des **quinolones**, antibiotiques très largement utilisés avec un rapport bénéfice risque pouvant être négatif dans certaines infections (infections urinaires, bronchites et sinusites aiguës) pour évaluer si des mesures de minimisation des risques seraient à proposer, concernant les muscles, les articulations et le système nerveux
- **bendamustine** (Levact®) augmentation de la fréquence des infections opportunistes et de la mortalité lors d'utilisations hors AMM (AMM = leucémie lymphoïde, chronique, lymphome non hodgkinien et myélome multiple), risque de lymphocytopenie prolongée ajoutée au RCP.

- réévaluer au niveau européen les mesures de réduction du risque tératogène des **rétinoïdes**
- voir les mesures à prendre vis-à-vis du risque de réactivation du virus de **l'hépatite B** et de récurrence précoce de carcinome hépatocellulaire avec les antiviraux anti-hépatite C d'action directe (daclastivir Daklinza®), sofosbuvir Sovaldi® dasabivir Exviera®, siméprévir (Olysio®) et les associations Harvoni® Viekera®)
- faire état de leur risque d'amputation des membres inférieurs avec les **glifozines** (inhibiteurs de SGLT2) non encore commercialisés en France.

### **I- Suites de l'évaluation des risques associés au docétaxel**

Cette évaluation a fait l'objet le 10/03/2017 d'un premier examen par l'agence européenne du médicament qui rappelle que ce médicament est autorisé en Europe depuis 1995 et que les données actuellement analysées à son niveau n'ont pas mis en évidence d'augmentation d'effets indésirables pouvant lui être imputés.

Pour la France, les résultats de l'enquête nationale de pharmacovigilance viennent tout juste d'être présentés au Comité Technique de Pharmacovigilance du 28 mars. Sur la période couverte par l'enquête (1996-07/02/2017), 187 cas de colites ou de chocs septiques ont été rapportés dont 48 ont conduit à un décès (1 décès pour 10000 patients traités). Il est rappelé que ce médicament utilisé dans de nombreux cancers (pas seulement le sein mais aussi la prostate, les cancers ORL...) a réduit la mortalité de manière très significative dans ces pathologies. L'enquête de pharmacovigilance va se poursuivre et être étendue au paclitaxel alternative au docétaxel en particulier dans le cancer du sein à un stade précoce. Une nouvelle réunion de l'ANSM et de l'INCa avec des oncologues et le réseau UNICANCER est prévue à ce sujet fin avril.

### **3- OUVERTURE DU PORTAIL COMMUN DE SIGNALEMENT DES EFFETS INDESIRABLES**

Le but de ce portail [[signalement-sante.gouv.fr](http://signalement-sante.gouv.fr)], prévu par la loi de modernisation du système de santé est de favoriser la remontée d'évènements indésirables en matière de sécurité sanitaire (tout effet inhabituel ayant un impact négatif sur la santé). Il vise à orienter le public, les professionnels de santé, les professionnels du secteur sanitaire et médico-social ainsi que les industriels vers un formulaire de déclaration.

Selon l'évènement indésirable ou la situation, le professionnel de santé ou l'utilisateur :

- **Déclare directement en ligne**
- **Est guidé vers des systèmes de télé déclaration existants**, comme ceux de l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
- **Est informé sur la démarche à suivre pour certains signalements spécifiques** qui nécessitent d'être effectués soit par un professionnel de santé (côté usager) ou par un professionnel spécialisé (côté professionnel).

#### **Peuvent être déclarés :**

- les évènements indésirables graves associés aux soins
- les évènements indésirables significatifs de radioprotection
- les infections liées aux soins
- les évènements relatifs à l'assistance médicale à la procréation (AMP)
- les évènements relatifs à l'addictovigilance
- les évènements relatifs à la biovigilance
- les évènements relatifs à la cosmétovigilance
- les évènements relatifs à l'hémovigilance
- les évènements relatifs à la matériovigilance
- les évènements relatifs à la pharmacovigilance humaine et vétérinaire
- les évènements relatifs à la réactovigilance
- les évènements relatifs à la toxicovigilance
- les évènements relatifs à la vigilance alimentaire

Sont également concernés les effets indésirables associés aux produits de tatouage, les évènements sanitaires indésirables associés aux logiciels qui ne sont pas des dispositifs médicaux (DM) utilisés par les laboratoires de biologie médicale.

Ces déclarations seront ensuite transmises pour être traitées (documentation, validation, enregistrement, proposition éventuelle d'actions, d'enquête...) selon le type d'effet indésirable (par exemple pour les médicaments par le Centre Régional de pharmacovigilance correspondant au territoire géographique d'où provient la déclaration).

« En facilitant ces déclarations en ligne, ce portail contribue à l'amélioration de la qualité et de la sécurité du système de santé français » a déclaré Marisol Touraine Ministre des Affaires Sociales et de la santé dans un communiqué de presse le 13/03/2017.

#### **4- VALPROATE ET GROSSESSE. MESURES DU PLAN DE SECURISATION**

Depuis le 1<sup>e</sup> mars, le pictogramme d'alerte, sur les risques du valproate sous ses différentes formes (Dépakine® et ses génériques, Depakote®, Depamide®, Micropakine®) figure sur les conditionnements extérieurs de ces médicaments, s'ajoutant aux différentes mesures déjà prises (cf VigipharmAmiens août-sept 2016, février 2017). Ce dernier figurera également dans la carte patiente qui doit être remise systématiquement aux patientes lors de la visite annuelle chez le médecin spécialiste en complément du formulaire d'accord de soins et de la brochure d'information déjà disponibles.

#### **Nouveau pictogramme**



[\*] Le nom de la spécialité concernée (Dépakine, Micropakine, Dépamide, Dépakote, génériques) sera indiqué à cet endroit.

En association avec l'ANSM, l'Assurance-maladie a adressé aux médecins prescripteurs directement (ou pour les établissements hospitaliers par l'intermédiaire du Président de la Commission Médicale d'Etablissement) une lettre de rappel sur la nécessité d'une adaptation précoce de la prise en charge de leurs patientes âgées de 15 à 49 ans (avec la liste des patientes auxquelles ils ont prescrit du valproate en 2016 et du nombre de celles qui ont déclaré une grossesse cette même année). Un courrier a par ailleurs été adressé aux patientes en âge de procréer qui ont eu au moins une prescription de valproate en 2016 avec la recommandation suivante : « si vous prenez toujours ce traitement et que vous êtes enceintes ou envisagez de l'être, vous devez consulter au plus vite votre médecin spécialiste ou dans l'attente, votre médecin-traitant afin qu'il le remplace si possible par un autre médicament. Dans tous les cas, il ne faut pas arrêter ou modifier votre traitement sans l'avis d'un médecin... »

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) vient d'être saisie par l'ANSM pour que soient évaluées l'efficacité des mesures déjà prises et la nécessité d'autres mesures dont l'une des prochaines devrait être la contre-indication dans le RCP du valproate au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace, ceci pour le traitement des épisodes maniaques des troubles bipolaires.

## **5- RESTRICTIONS D'UTILISATION DES SELS DE FLUOR CHEZ LE NOURRISSON (POUR LA PREVENTION DES CARIES DENTAIRES)**

Jusqu'à maintenant, l'utilisation de solutions buvables à base de fluorure de sodium associées ou non à la vitamine D (Zymaduo®, Fluostérol®, Fluorex®) était possible dès la naissance. Il n'existait cependant aucune preuve d'un intérêt avant 6 mois et en l'absence de dents, ce qui figurait déjà dans les recommandations. Ainsi l'ANSM a décidé de restreindre les indications de ces spécialités aux enfants de plus de six mois.

Lors de cette prescription, chez les enfants de plus de 6 mois, il convient par ailleurs de tenir compte de la teneur en fluor de l'eau de boissons d'autres apports : utilisation d'un dentifrice fluoré si l'enfant sait recracher, de sel de table fluoré pour la cuisine familiale et des topiques fluorés (prescrits et ou appliqués par un chirurgien-dentiste).

Point d'information (ANSM, 13 février 2017)

## **6- ACLOTINE® (ANTITHROMBINE HUMAINE) : NE PAS ADMINISTRER CHEZ LE NOUVEAU-NE PREMATURE PRESENTANT UN SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE**

L'antithrombine III humaine (cofacteur de l'héparine) a des indications dans les déficits congénitaux (pour prévenir les thromboses veineuses dans des situations à risque élevé et en association à l'héparine lorsque des doses suffisantes d'héparine ne peuvent être utilisées du fait d'un risque hémorragique dans le traitement curatif des TVP ainsi que dans les déficits acquis en antithrombine III (au cours des CIVD graves dans un contexte septique).

Il vient d'être montré à la suite d'une évaluation européenne qu'il existe un risque important d'hémorragie intracrânienne et de mortalité lorsque l'antithrombine est administrée à des nouveau-nés prématurés présentant un syndrome de détresse respiratoire (SDR), utilisation hors AMM justifiée par le fait que ce syndrome est souvent associé à un faible taux d'antithrombine.

Ce risque a fait l'objet de publications dont une revue de la Cochrane database en 2016. Une mise en garde à ce sujet va figurer dans le RCP de ce médicament hospitalier (inscrit sur la liste de rétrocession).

Acloline® (Antithrombine humaine) : mise en garde contre son utilisation chez le nouveau-né prématuré présentant un syndrome de détresse respiratoire (ANSM, 8 mars 2017). Lettre aux professionnels de santé (sur la liste de l'ANSM, mars 2017).

## **7- EVOLUTIONS AU COURS DES TROIS DERNIERES ANNEES DE LA PRESCRIPTION DE CONTRACEPTIFS ORAUX COMBINES**

L'ANSM vient de faire état dans le cadre du suivi avec l'Assurance-Maladie, de l'évolution de l'utilisation des contraceptifs oraux combinés (COC), telle que prévue dans le plan d'action mis en place en 2012.

La progression des ventes de COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération (données provenant du G.E.R.S) telle qu'enregistrée précédemment se poursuit parallèlement à la diminution des COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération. En 2012, les 2 types de COC étaient presque à égalité (1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération : 52 %, 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> : 48 %).

En 2015, les chiffres sont respectivement de 79 et 21 %.

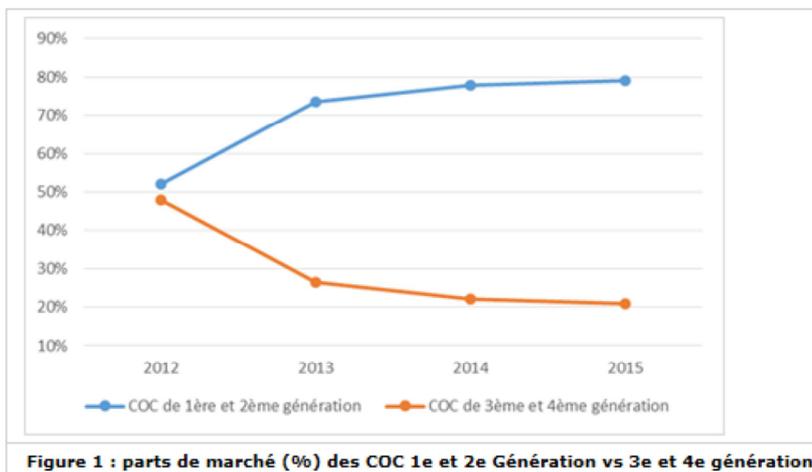


Figure 1 : parts de marché (%) des COC 1e et 2e Génération vs 3e et 4e génération

Parallèlement, la part de ces COC qui sont les plus faiblement dosés en estrogènes (20 µg) augmente (de 24,7 à 41,5 %).

Une enquête réalisée conjointement par la CNAMTS et l'ANSM et publiée dans le BMJ, rappelle le risque différent de thromboses veineuses et artérielles avec les 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> générations et les 3<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup> générations... Les COC de 2<sup>ème</sup> génération (contenant du lévonorgestrel) présentent un risque de thrombose veineuse 2 fois plus faible que ceux de 3<sup>ème</sup> génération (contenant du gestodène ou du désogestrel). Parmi ces pilules, celles contenant 20 µg d'éthinylestradiol sont associés à un moindre risque d'embolie pulmonaire, d'infarctus du myocarde et d'AVC que celles dosées à 30-40 µg.

Il est donc rappelé **qu'il faut privilégier les COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération avec la plus faible dose d'éthinylestradiol et qu'une attention particulière doit être portée aux facteurs de risque de thrombose** (âge sup à 35 ans, antécédents familiaux, tabagisme...)

Weil et coll Low dose estrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke and myocardial infarction in five million french women : cohort study BMJ 2016 may 10 ; 353 : i 2002. Doi : 10.1136.

## **8- DES RESULTATS RASSURANTS QUANT A L'UTILISATION DES MEDICAMENTS INHIBITEURS DE LA NEURAMINIDASE (Tamiflu®, Relenza®) AU COURS DE LA GROSSESSE**

Les inhibiteurs de neuraminidase, zanamivir (Relenza®) et oseltamivir (Tamiflu®) sont utilisés dans le traitement et la prévention de la grippe. Ces médicaments ont été largement utilisés en particulier en Europe et aux USA au cours de la pandémie A/H1N1 2009-2010 ? y compris chez des femmes enceintes.

Les données de sécurité concernant la grossesse étaient limitées comme l'indique le RCP de ces médicaments (« il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation chez la femme, enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation et/ou le développement embryonnaire ou fœtal et/ou le développement post-natal... quelques altérations mineures seulement signalées pour le zanamivir »).

Une étude vient d'évaluer la sécurité d'emploi de ces médicaments au cours de la grossesse. Elle a été menée sous la forme d'une étude de cohorte reprenant les données de registres au Danemark, en Norvège, en Suède et celles de la base de données EFEMERIS (concernant un million de personnes en Haute Garonne). Ont été analysées les données des accouchements survenus dans les populations suivies par ces registres entre le 01/01/2008 et le 31/12/2010.

Etaient concernées 5824 femmes (0,8 % des femmes ayant accouché pendant cette période) qui avaient reçu l'un des deux inhibiteurs de neuraminidase et 692 232 qui n'en avaient pas reçu.

L'analyse est tout à fait rassurante :

- pas d'augmentation du risque de malformation en cas de prise lors du 1<sup>er</sup> trimestre (1125 femmes concernées)
- pas plus de faible poids de naissance (au contraire moins de nouveau-nés de moins de 2500 g chez les femmes exposées que chez les femmes non exposées)

- pas de différence de score d'Apgar
- pas de différence de fréquence de prématurité
- pas plus d'enfants mort-nés, de morbidité ou de mortalité néonatale

Mêmes résultats si l'analyse se limite aux nouveau-nés exposés in utero à l'oseltamivir. Ces résultats confirment les résultats rassurants rapportés dans de précédentes études observationnelles qui au total ne concernaient que 2500 femmes.

Graner et coll : Neuraminidase inhibitors during pregnancy and risk of adverse neonatal outcomes and congenital malformations : population based European registerstudy. BMJ 2017 ; 356 : j629.

### **9- QUELS SONT LES MEDICAMENTS LES PLUS FREQUEMMENT IMPLIQUÉS DANS LES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ AU COURS D'UNE ANESTHESIE GENERALE ?**

C'est la question que se sont posé les membres du GERAP (Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactiques Peranesthésiques) avec leur 10<sup>ème</sup> étude rétrospective opérationnelle menée dans des hôpitaux et cliniques en France.

Au niveau du réseau GERAP, les 714 patients qui avaient présenté une réaction d'hypersensibilité per-anesthésique entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 décembre 2012, ont fait l'objet d'une consultation d'allergo-anaesthésie. A cette occasion, sont colligés les antécédents d'allergie, les médicaments reçus avant la réaction, les symptômes de celle-ci, les résultats des bilans biologiques (histamine, tryptase, IgE spécifiques) et d'allergologie.

Les médicaments les plus souvent incriminés ont été les curares (n = 302 ; 60,6 %), puis les antibiotiques (n = 91 ; 18,2 %), essentiellement les céphalosporines utilisées en antibioprofylaxie (n = 49 ; 10 %) et les colorants bleus utilisés dans le marquage des ganglions sentinelles (bleu patenté V, bleu de méthylène) (n = 27 ; 5,4 %). Le latex n'a été incriminé que 26 fois (5,2 %), les anesthésiques généraux kétamine, propofol (n = 11 ; 2,2 %) et les morphiniques dans 7 cas (1,4 %). Parmi les curares, le rocuronium venait en tête (13,8 réactions/100 000 flacons vendus) suivi du suxaméthonium (13,3/100 000 flacons vendus), le curare le moins souvent en cause étant le cisatracurium (0,4/100 000 flacons vendus). Dans 48,9 % des cas les patients étaient sensibilisés à deux et plus curares et 13 patients (4,3 %) à tous les curares. 16 % des patients sensibilisés au suxaméthonium l'étaient aussi au rocuronium, contre-indiquant ainsi les curares permettant une induction en séquence rapide.

La responsabilité d'une seule molécule a été retenue chez 154 patients (51,1 %), alors que 11 patients (2,2 %) étaient sensibilisés à 2 classes de substances différentes dont 6 (1,2 %) à la fois au latex et aux curares.

Le caractère IgE-dépendant de la réaction a été recherché et mis en évidence chez 489 patients (68,5 %).

Par comparaison aux études précédentes du GERAP, les curares restent les principaux responsables de réactions d'anaphylaxie per-anesthésiques avec des différences assez marquées d'un curare à l'autre. Les antibiotiques (essentiellement les céphalosporines) ont pris une place plus importante que dans le passé. Les colorants (bleu patenté, bleu de méthylène) viennent ensuite et correspondent à des effets IgE-dépendants. Les allergies au latex sont moins fréquentes que dans le passé (efficacité de la mise en place des moyens de prévention ?).

Tacquard C et coll. : Anaesthetic hypersensitivity reactions in France between 2011 and 2012 : the 10th GERAP epidemiologic survey. Acta Anaesthesiol Scand., 2017 ; 61 : 290-299. Doi : 10.1111/aas.12855.



# VigipharmAmiens



| SOMMAIRE  | PAGE |
|---|------|
| <b>1. INFOS DE L'ANSM, de L'EMA, DE LA FDA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b>   |      |
| A- Rappel des mesures de surveillance cardiaque sous trastuzumab (Herceptin®) pour réduire les dysfonctionnements ventriculaires gauches et les insuffisances cardiaques congestives    | 2    |
| B- Rappel des règles à suivre pour éviter le passage systémique (et les effets indésirables qui en résultent) des principes actifs présents dans les collyres mydriatiques en pédiatrie | 2    |
| C- Bendamustine (Levact®, Bendamustine Accord®). Nouvelles mises en garde sur le risque d'infections opportunistes lors d'utilisation hors AMM  | 3    |
| D- Restriction de la prescription initiale d'alitrétinoïne orale (Toctino®) aux seuls dermatologues   | 3    |
| <b>2. TOUJOURS DES ERREURS LORS DU REMPLACEMENT D'UNE FORME DE PERINDOPRIL PAR UNE AUTRE</b>  | 4    |
| <b>3. INHIBITEURS DE LA 5-<math>\alpha</math> REDUCTASE UTILISÉS DANS L'HYPERTROPHIE BENIGNE DE LA PROSTATE : DES EFFETS INDESIRABLES NEUROPSYCHIQUES ?</b>                             | 4    |
| <b>4. ACTUALISATION DE LA LISTE DES MEDICAMENTS A RISQUE DE SOMNOLENCE LORS DE LA CONDUITE AUTOMOBILE</b>   | 5    |
| <b>5. DIMINUTION ENCOURAGEANTE (MEME SI ELLE EST ENCORE INSUFFISANTE) DE CONSOMMATION DES BENZODIAZEPINES EN FRANCE</b>   | 6    |
| <b>6. REFLETS DE LA LITTERATURE</b>   | 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-amiens>

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



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



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

Site internet et archives : [www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens](http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens)

La revue VIGIPHARMAMIENS est élaborée sans financement externe et sans conflit d'intérêt.

## **1. INFOS DE L'ANSM, de L'EMA, DE LA FDA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

### **A. Rappels des mesures de surveillance cardiaque sous trastuzumab (Herceptin®) pour réduire les dysfonctionnements ventriculaires gauches et les insuffisances cardiaques congestives**

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'ANSM, faisant suite à des enquêtes ayant montré que la surveillance cardiaque sous ce traitement devait être améliorée, en rappelle les points essentiels :

- Evaluation initiale puis tous les 3 mois puis tous les 6 mois pendant 24 mois après l'arrêt du traitement,
- Suspension du traitement en cas de baisse de 10 points du pourcentage de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et lorsqu'il est inférieur à 50 %
- Surveillance des peptides natriurétiques (BNP et NT-proBNP) chez les patients à risque
- Ne pas associer aux anthracyclines
- Si une insuffisance cardiaque symptomatique apparaît sous trastuzumab, elle doit être traitée par IEC ou sartans et bêta-bloquants, généralement efficaces.

Les indications du trastuzumab sont bien définies dans les situations suivantes :

- Cancer du sein métastatique HER2 positif
- Cancer du sein précoce après chirurgie ou après chimiothérapie adjuvante
- Cancer gastrique métastatique avec surexpression HER2 ou amplification du gène HER2 déterminé par une méthode précise et validée

La surveillance de la fonction cardiaque s'applique également aux patients traités par trastuzumab emtansine (Kadcyla®).

ANSM. Lettre aux professionnels de santé, 28 mars 2017.

### **B. Rappel des règles à suivre pour éviter le passage systémique (et les effets indésirables qui en résultent) des principes actifs présents dans les collyres mydriatiques en pédiatrie**

A la suite du signalement d'effets indésirables sévères chez l'enfant secondaires à l'administration de collyres utilisés pour induire une mydriase, l'ANSM avait déjà rappelé en 2012 les règles d'utilisation de ces collyres. Ces règles apparaissent peu suivies. D'où ce nouveau rappel.

Le but est en particulier de **réduire le passage systémique des principes actifs** présents dans ceux-ci.

Les collyres concernés sont :

- Des collyres anticholinergiques bloqueurs des récepteurs muscariniques : atropine (Atropine Alcan collyre®), tropicamide (Mydriaticum®), homatropine (isopto-homatropine) et cyclopentolate (Skiacol collyre®), collyre contre-indiqué avant 1 an.
- Un collyre  $\alpha$ -stimulant phényléphrine (Néosynéphrine collyre®).

Sont rappelés la nature des risques liés au passage systémique des principes actifs : en particulier digestif pour les collyres atropiniques (distension abdominale, iléus, occlusion) et neurologiques et hémodynamiques pour la phényléphrine.

Il convient de ne pas dépasser les doses maximales recommandées dans un intervalle de temps donné, **d'appuyer sur l'angle interne de l'œil pendant une minute pour occlure les points lacrymaux et d'essuyer sur la joue** de l'enfant la partie du collyre administré qui s'y écoule, afin d'éviter tout risque d'ingestion ou de passage percutané.

Il est enfin rappelé les points suivants :

- la phényléphrine collyre 10 % est contre-indiquée chez l'enfant de **moins de 12 ans** ;

- l'atropine collyre 1 % est réservée aux adultes et adolescents **de plus de 12 ans**.

Il faut bien considérer que **90 % du volume de collyre administré peut passer par le canal lacrymo-nasal, être absorbé et gagner la circulation systémique.**

Il convient enfin de bien maintenir ces médicaments hors de portée des enfants.

ANSM. Rappel sur l'utilisation des collyres en pédiatrie. Point d'information 23/03/2017.

### **C- Bendamustine (Levact®, Bendamustine Accord®). Nouvelles mises en garde sur le risque d'infections opportunistes lors d'utilisations hors AMM**

Il a été mis en évidence une augmentation de la mortalité avec ce médicament utilisé hors des indications validées par majoration du risque d'infections opportunistes (infections à *Pneumocystis jirovecii*, infections à virus varicelle-zona et cytomégalovirus et réactivations d'hépatites B).

Les indications approuvées de la bendamustine sont :

- Leucémie lymphoïde chronique (LLC) si une polychimiothérapie incluant la fludarabine n'est pas appropriée
- Lymphome non hodgkinien
- Myélome multiple (avec prednisone) chez des patients de plus de 65 ans non éligibles à une greffe autologue de cellules souches et ayant une neuropathie excluant l'utilisation de thalidomide ou de bortézomib (Velcade®).

Bendamustine (Levact® et son générique) : augmentation de la mortalité observée dans des études récentes (ANSM, 14 avril 2017).

### **D- Restriction de la prescription initiale d'alitrétinoïne orale (Toctino®) aux seuls dermatologues**

La prescription initiale de ce médicament appartenant à la classe des rétinoïdes, indiqué chez l'adulte atteint d'eczéma chronique sévère des mains ne répondant pas à un traitement par dermocorticoïdes puissants est désormais réservée aux dermatologues, avec alignement sur les conditions de prescription et de délivrance de l'isotrétinoïne (ex RoAccutane = Curacné®, Procuta®, Contracné®, Acnétrait®) et celles de l'acitrétine (Soriatane®). Par contre, les renouvellements d'ordonnances sont possibles par tout médecin sans excéder 6 mois de traitement (5 renouvellements au maximum).

Il est rappelé à cette occasion :

- Le risque de dépression, d'aggravation de dépression, de psychoses avec tendance agressive
- Le risque de troubles lipidiques justifiant la surveillance des taux de cholestérol et de triglycérides
- Le risque tératogène avec un programme de prévention des grossesses chez les femmes en âge de procréer imposant
  - L'utilisation d'au moins une méthode de contraception efficace, ininterrompue débutant au moins 1 mois avant le début du traitement
  - La réalisation obligatoire d'un test de grossesse à réaliser dans les 3 jours qui précèdent la consultation.

Le **guide médecin** est complété de deux **courriers de liaison** :

- **entre le dermatologue et le médecin traitant** pour l'informer de la mise sous traitement du patient et lui rappeler les mesures de bon usage en termes de **surveillance clinique** et **biologique** en raison des risques de **troubles psychiatriques et lipidiques**

- **entre le dermatologue et le professionnel de santé en charge de la contraception** de la patiente pour les femmes en âge de procréer, sur le risque tératogène de l'alitrétinoïne et la nécessité d'une contraception efficace.

Toctino® (alitrétinoïne) : restriction de la prescription initiale aux dermatologues. Lettre aux professionnels de santé dermatologues, médecin généralistes et pharmaciens.

## **2- TOUJOURS DES ERREURS LORS DU REMPLACEMENT D'UNE FORME DE PERINDOPRIL PAR UNE AUTRE**

C'est ce qui ressort du signalement par la pharmacie d'un hôpital de notre région où lors du passage de Coversyl 10 mg au périndopril générique présent au marché, la dose administrée a été augmentée avec l'ajout de périndopril 2 mg au périndopril 8 mg.

Ce type d'erreur avait été signalé en 2009-2010 lors de l'ouverture du répertoire générique de cet IEC (avec une mention par le bulletin vigilances de l'Afssaps provenant de la cellule Erreurs Médicamenteuses, numéro d'octobre 2009).

Pour rappel, le risque d'une telle confusion s'explique par le fait que la dose est exprimée sous la forme d'un sel de périndopril et non du périndopril lui-même. Or, depuis 2009 le sel est différent entre le princeps actuel et la plupart des génériques disponibles.

La formulation initiale du Coversyl® (depuis sa première AMM en 1988) et dans la forme utilisée pour les essais cliniques qui ont validé les différentes indications (du périndopril seul ou dans le cadre des combinaisons fixes) est le tert-butylamine.

Un autre sel a ensuite été développé (périndopril arginine) avec une première AMM accordée en 2004 sous le nom de Biocoversyl puis de Coversyl en 2009 (d'abord dite nouvelle formulation) ; le Coversyl correspondant à la première forme (tert-butylamine) étant alors rebaptisé Périndopril Servier (en fait jamais commercialisé). Le répertoire générique ouvert en 2009 comporte actuellement 3 sels différents

- **Tert-butylamine appelée également erbumine** (première forme de Coversyl non disponible + la plupart des génériques actuels)
- **Arginine** (la forme actuelle considérée comme princeps). Les dosages tels qu'ils sont mentionnés sont différents car les deux sels ont des poids moléculaires différents, l'équivalent périndopril, la forme active, étant la même quel que soit le sel.
- **Tosilate** dont le poids moléculaire est similaire à celui du sel d'arginine.

Le tableau d'équivalence est le suivant (pour le périndopril seul) :

|                  | périndopril | périndopril tert-butylamine  | périndopril arginine (au tosilate)                         |
|------------------|-------------|--|--|
|                  | 1,67 mg     | 2 mg   | 2,5 mg   |
|                  | 3,35 mg     | 4 mg   | 5 mg   |
|                  | 6,73 mg     | 8 mg   | 10 mg  |
| Princeps actuels |             | Périndopril Servier® (qui n'a jamais été commercialisé)<br>ex Coversyl 1 <sup>ère</sup> génération | ex Biocoversyl<br>Coversyl® tel que disponible depuis 2009 |

Les mêmes équivalences existent pour l'association périndopril - indapamide. L'association périndopril-amlodipine n'appartient pas actuellement à un groupe générique.

Pour les génériques, attention, un même laboratoire peut commercialiser les deux sels de périndopril. Ex Biogaran (périndopril Biogaran (= tert-butylamine) et périndopril arginine Biogaran).

**MERCI DE NOUS INDIQUER SI VOUS AVEZ ÉTÉ CONFRONTÉS AUX MÊMES PROBLÈMES.**

### **Liste des spécialités de périndopril commercialisées et substituables (mai 2017)**

#### **Périndopril tert-butylamine**

PERINDOPRIL ARROW  
PERINDOPRIL ARROW LAB  
PERINDOPRIL BIOGARAN  
PERINDOPRIL EG

PERINDOPRIL EVOLUGEN  
PERINDOPRIL KRKA  
PERINDOPRIL MYLAN  
PERINDOPRIL RANBAXY  
PERINDOPRIL SANDOZ  
PERINDOPRIL TEVA SANTE  
PERINDOPRIL ZENTIVA  
PERINDOPRIL ZYDUS  
PERINDOPRIL/INDAPAMIDE BIOGARAN  
PERINDOPRIL/INDAPAMIDE EG  
PERINDOPRIL/INDAPAMIDE KRKA  
PERINDOPRIL/INDAPAMIDE MYLAN  
PERINDOPRIL/INDAPAMIDE SANDOZ  
PERINDOPRIL/INDAPAMIDE TEVA  
PERINDOPRIL/INDAPAMIDE ZENTIVA

#### **Périndopril arginine**

COVERSYL  
PERINDOPRIL ARGININE BIOGARAN  
PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE BIOGARAN  
PRETERAX  
BIPRETERAX  
COVERAM

#### **Périndopril tosilate**

PERINDOPRIL TOSILATE TEVA  
PERINDOPRIL TOSILATE/INDAPAMIDE TEVA

### **3- INHIBITEURS DE LA 5- $\alpha$ REDUCTASE UTILISES DANS L'HYPERTROPHIE BENIGNE DE LA PROSTATE : DES EFFETS INDESIRABLES NEUROPSYCHIQUES ?**

Une étude pharmaco-épidémiologique publiée récemment (1) vient de conclure à une augmentation du risque de dépression et d'auto-mutilation avec ces médicaments sans par contre majoration du risque suicidaire. Depuis 2011, des alertes concernant de tels risques avaient été lancées et de tels effets avaient été jugés possibles sous inhibiteurs de la 5- $\alpha$  réductase, enzyme impliquée dans la synthèse d'hormones stéroïdiennes dont (mais pas seulement) la conversion testostérone-dihydrotestostérone. Les deux médicaments concernés sont le dutastéride (Avodart®) et le finastéride (Chibro-Proscar®, Propecia®, génériques).

L'étude a été menée au Canada de façon rétrospective sur la base de données populationnelle de l'Ontario et concernait 93 197 hommes de 66 ans et plus (âge médian 75 ans) ayant commencé un traitement par inhibiteur de 5- $\alpha$  réductase entre janvier 2003 et décembre 2013 avec un suivi de 12 mois. La comparaison pour chaque patient était faite par rapport à 1 ou 2 patient(s) non exposé(s) à ces médicaments et appariés à l'aide d'un score de propension utilisant 96 variables (dont comorbidités, traitements concomitants, recours au système de soins...).

Les résultats de cette étude ne mettent pas en évidence un taux de suicide différent entre les 2 populations (0,04 % dans les 2). Par contre, l'incidence des automutilations et des dépressions étaient respectivement de 0,18 % et 1,95 % dans le groupe traité, contre 0,14 % et 1,37 % dans le groupe contrôle. Ce sur-risque d'auto-agressivité et de dépression était significatif dans les 18 mois suivant la prescription (rapport des risques (HR) : 1,88 [IC 95 % : 1,34 – 2,64] et 1,94 [IC 95 % : 1,73 – 2,16]). Après cette période, seul un risque significatif de dépression persistait (HR de 1,22 [IC 95 % : 1,08 – 1,37]).

Il n'est pas mis en évidence dans cette étude de différence entre dutastéride et finastéride. Enfin, concernant le risque absolu, les auteurs notent que ces effets indésirables correspondent seulement à 17 automutilations pour 100 000 patients-années et 237 dépressions pour 100 000 patients-années. Ils doivent cependant être connus pour qu'un arrêt du traitement soit envisagé en cas de manifestations dépressives ou d'auto-agressivité. Il est envisagé d'évaluer ce risque chez des patients plus jeunes traités par inhibiteurs de 5 $\alpha$ -réductase pour alopecie.

#### **4- ACTUALISATION DE LA LISTE DES MEDICAMENTS A RISQUE DE SOMNOLENCE LORS DE LA CONDUITE AUTOMOBILE**

Selon l'étude CESIR (Combinaison d'Etudes sur la Sécurité Routière en 2010), il est estimé que 3,4 % des accidents mortels de circulation sont liés à une prise de médicaments, dont la moitié des benzodiazépines. Il en ressort que la prise de médicaments classés orange (niveau 2) multiplie les risques d'accident par 1,24 et celle de médicaments classés rouge (niveau 3) par 1,56. Les **benzodiazépines (anxiolytiques ou hypnotiques) viennent ainsi de passer du niveau 2 au niveau 3**. En France, plus de 11 millions de personnes consomment ces molécules.

Pour mémoire, tel qu'indiqué sur les pictogrammes des conditionnements :

**Niveau 1 = « soyez prudent. Ne pas conduire sans avoir lu la notice »**

**Niveau 2 = « soyez très prudent. Ne pas conduire sans l'avis d'un professionnel de santé »**

**Niveau 3 = « attention danger : ne pas conduire. Pour la reprise de la conduite, demandez l'avis d'un médecin ».**

En dehors des **benzodiazépines et médicaments apparentés** (zopiclone, zolpidem) maintenant tous de classe 3, sont aussi de classe 3 (à côté d'anesthésiques généraux qui ont été ajoutés) :

- Des **anesthésiques locaux** : chloroprocaine (Clorotékal®), lévobupivacaine (Chirocaïne®)
- Un anti-épileptique le **stiripentol** (Diacomit®)
- **l'oxybate de sodium** (Xyrem®) indiqué dans la narcolepsie chez les patients adultes présentant une cataplexie.

De nouvelles actualisations sont prévues d'ici fin 2017 en particulier en ce qui concerne les médicaments pouvant affecter la vision. Il est rappelé que les pharmaciens ont un rôle important pour sensibiliser les patients d'où une convention signée à ce sujet le 22/03/2017 entre l'Ordre des Pharmaciens, la DGS et la Délégation Interministérielle de la Sécurité routière.

Le délégué interministériel a rappelé par ailleurs que « le premier risque au volant en nombre de victimes, c'est d'abord la vitesse excessive. Vient ensuite l'alcool, puis les stupéfiants (\*) et les distracteurs tels que tablettes et téléphones ».

(\*) La une du Courrier Picard 3 jours plus tard « le camionneur était drogué... un camion betteravier percutait un car scolaire près de Doullens... Le chauffeur était sous l'emprise de l'héroïne ».

Journal officiel du 18 mars 2017 : arrêté relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits (texte 14).

ANSM, Actualisation de la liste des médicaments du système nerveux central pouvant altérer la conduite automobile. Point d'information 22 mars 2017.

#### **5- DIMINUTION ENCOURAGEANTE (MEME SI ELLE EST ENCORE INSUFFISANTE) DE CONSOMMATION DES BENZODIAZEPINES EN FRANCE**

Les chiffres de consommation de benzodiazépines pour la période 2012 - 2015 viennent d'être publiés. L'évolution apparaît aller dans le bon sens.

L'ANSM vient de faire état des données de consommation de ces médicaments jusqu'à l'année 2015 incluse. On constate ainsi une diminution modérée de la consommation de ces molécules en France. Cependant, bien que le niveau en 2015 soit le plus bas que l'on ait observé depuis 2000, le nombre de Français consommant une benzodiazépine reste beaucoup trop important, en particulier chez les plus de 65 ans. Près de 13,4 % de la population française a ainsi consommé en 2015 au moins une fois une benzodiazépine.

Pour cette année 2015, 64,6 millions de boîtes de benzodiazépines anxiolytiques et 46,1 millions de boîtes de benzodiazépines hypnotiques ont été vendues en France.

La proportion d'utilisateurs de benzodiazépines est ainsi en baisse de 5,7 % en 2015 par rapport à 2012 (année où avait été observée une augmentation nette par rapport à 2010). Cette baisse est plus prononcée pour les hypnotiques (- 12,8 %) que pour les anxiolytiques (- 3,8 %).

**La France reste au 2<sup>ème</sup> rang de la consommation de benzodiazépines en Europe** (derrière l'Espagne) mais c'est en France que la baisse est la plus marquée entre 2012 et 2015 (- 10 % contre - 5,1 % en moyenne en Europe).

Les traitements sont initiés par des médecins généralistes dans environ 82 % des cas.

« Bien que le niveau en 2015 soit le plus bas que l'on ait observé depuis 2000, **le nombre de Français consommant une benzodiazépine reste encore trop élevé, en particulier chez les plus de 65 ans** » d'où la nécessité de mobiliser l'ensemble des professionnels de santé et de renforcer l'information des patients sur les risques liés aux benzodiazépines tout en gardant à l'esprit que, bien utilisées, elles sont des médicaments indispensables dans l'arsenal thérapeutique. L'ANSM indique qu'elle va ainsi poursuivre ses actions pour renforcer le bon usage de ces médicaments en particulier en ce qui concerne la durée des traitements.

20 benzodiazépines et apparentés sont actuellement commercialisées en France. Les plus utilisées sont l'alprazolam (Xanax®...) suivi du zolpidem (Stilnox®) et du bromazépam (Lexomil®). Il est à noter cependant une diminution de la consommation (des hypnotiques) zolpidem et zopiclone (Imovane®...).

Concernant la sécurité d'emploi de ces médicaments, « les données de la base nationale de pharmacovigilance enregistrées de 1985 au 31 décembre 2015 rapportent un profil de sécurité déjà bien connu » : affections du système nerveux (sommolence, comas, convulsions voire, plus rarement, amnésies) pour 23 % des effets notifiés, troubles psychiatriques pour 12 % (syndromes confusionnels) ou 17 % (hypnotiques) : chutes (particulièrement fréquentes chez les personnes âgées).

Il est aussi rappelé le risque d'abus et de dépendance avec syndrome de sevrage à l'arrêt brutal de la prise de benzodiazépines. Enfin, les benzodiazépines sont les substances les plus souvent impliquées dans la soumission chimique.

ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France 05/04/2017.

## **6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE**

### **AMANTADINE (Mantadix\*)**

#### **Oedème de la cornée - Ophtalmologie**

Chez une femme d'une cinquantaine d'années qui a présenté un oedème cornéen bilatéral qui s'est manifesté initialement par l'apparition d'une vision floue puis d'une photophobie. Mise en évidence d'une augmentation d'épaisseur de la cornée avec diminution d'acuité visuelle. Diagnostic confirmé à l'examen à la lampe à fente. Traitement initial par aciclovir sans résultat (hypothèse d'une atteinte herpétique). Patient traitée depuis un peu plus d'un an par amantadine, traitement qui est alors interrompu. Evolution favorable. Effet déjà rapporté avec ce médicament.

*Soin K et al. Recent-Onset Bilateral Blurred Vision. JAMA Ophthalmology. 1 janv 2017;135(1):71.*

*DOI :10.1001/jamaophthalmol.2016.2737*

### **ARIPIPRAZOLE (Abilify\*)**

#### **Troubles obsessionnels compulsifs - Neurologie - Psychiatrie**

Rapportés chez une femme de 29 ans traitée pour une maladie bipolaire, un traitement par olanzapine (Zyprexa\*) ayant été instauré à l'occasion d'un épisode maniaque. Traitement par olanzapine pendant une année sans problème particulier qui sera arrêté en raison du développement d'une aménorrhée en relation avec une hyperprolactinémie. L'olanzapine est alors remplacé par l'aripiprazole commencé à 5 mg/j puis poursuivi à 10 mg/j (avec arrêt progressif de l'olanzapine). Apparition rapide d'anxiété, agitation, gestes répétitifs non contrôlés. Aggravation lors du passage à 10 mg/j. Doutes permanents sur ce qui est fait avec nécessité de multiplier les vérifications, gestes compulsifs qui vont disparaître à

la réduction posologique de l'aripiprazole à 2,5 mg/j. A noter que l'Agence Australienne du médicament (TGA) vient d'ajouter la notion de troubles du contrôle des impulsions aux rubriques précautions d'emploi et effets indésirables de l'aripiprazole dans ce pays.

*Gupta P et al. Obsessive-Compulsive Symptoms Associated With Aripiprazole Treatment in Bipolar Disorder: A Case Report. Journal of Clinical Psychopharmacology. févr 2017;37(1):108-109. DOI:10.1097/JCP.0000000000000629*

### **BACLOFENE (Lioréal\*)**

**Etat de mal épileptique** - Neurologie

Survenu à l'occasion d'une intoxication volontaire (environ 1200 mg). Initialement hospitalisé avec coma. Développement dans un second temps d'un état de mal épileptique.

*Thill C et al. Self-induced drug intoxication in baclofen : of the calm hypotonic coma in the status epilepticus. Annales de Biologie Clinique. 2016;67(4):348-352. DOI:10.1684/abc.2016.1148*

### **BEVACIZUMAB (Avastin\*)**

**Perforation colique** - Hépatogastro-entérologie

Chez un patient de 54 ans traité pour cancer colorectal par bévacizumab (avec 5FU et après 6 oxaliplatine). Apparition après 6 cycles de traitement de fièvre, frissons, douleurs du petit bassin, pneumaturie, fécalurie... Fistule colovésicale à partir du sigmoïde vers le dôme de la vessie.

Conséquences de l'effet anti-angiogénique du bécacizumab.

*Chen J et al. When a good call leads to a bad connection : colovesical fistula in colorectal cancer treated with bevacizumab. Hospital Practice. 26 mai 2016;44(3):120-122.*

*DOI:10.1080/21548331.2016.1200949*

### **CEFAZOLINE**

**Thrombopénie** - Hématologie

Chute rapide des plaquettes après mise en route d'un traitement par céfazoline iv 1 g/24 h de 130 000 à 46 000 puis 15 000 plaquettes/mm<sup>3</sup>. Correction de la numération plaquettaire après arrêt du traitement et darbépoétine alpha.

*Laughlin P. Bordeline thrombocytopenia & neuraxial anesthesia : a case report. Regional Anesthesia and Pain Medicine. oct 2016;41(5).*

### **CELECOXIB (Célébrex\*)**

**Pustulose exanthématique aiguë généralisée** - Dermatologie

Patiente de 65 ans traitée par célécoxib depuis quelques jours ayant pris une dose double pour des douleurs du dos qui s'étaient aggravées. Sensations de chaleur et de fièvre, érythème du cou, des aisselles, des régions inguinales puis formation de pustules de petite taille développées de façon diffuse sur les placards érythémateux. A la biopsie, pustules sous-cornéennes avec infiltrats par des lymphocytes, des éosinophiles dans le derme papillaire. Evolution rapidement favorable (quelques jours après l'arrêt du traitement et sous corticoïdes et antihistaminiques).

*Lee S-K et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by celecoxib. Journal of Cutaneous Pathology. janv 2016;43(1):80-81. DOI:10.1111/cup.12604*

### **CLINDAMYCINE (Dalacine\*...)**

**Oesophagite** - Hépatogastro-entérologie

Cas d'une femme de 43 ans hospitalisée en urgence pour douleur thoracique et dysphagie après avoir reçu de la clindamycine en antibioprophylaxie avant un geste chirurgical. Douleur à type de compression rétrosternale avec irradiations dorsales et épigastriques, aggravée par la déglutition et les mouvements. Mise en évidence à l'endoscopie digestive d'une nécrose sur 8 cm de l'oesophage distal. Arrêt immédiat de la clindamycine, administration d'IPP et d'anti-spasmodiques. Evolution favorable avec à un mois de distance disparition de toute ulcération et de tout saignement au contrôle endoscopique. Seule séquelle, un reflux gastro-oesophagien.

*Stanić Benić M et al. Clindamycin-induced necrotising oesophagitis. Postgraduate Medical Journal. déc 2016;92(1094):741-741. DOI:10.1136/postgradmedj-2016-134386*

### **CLOZAPINE (Léponex\*)**

**Ralentissement du transit digestif** - Hépatogastro-entérologie

12 cas rassemblés dans le cadre d'une étude observationnelle chez des patients adultes traités par clozapine pour schizophrénie depuis une durée variant de 9 mois à 15 ans (100-700 mg/j). Patients qui recevaient des laxatifs. Le temps de transit après prise de clozapine et sans laxatif a été mesuré, trouvé variant entre 75 et 134 h (de 8 à 144 h sous laxatifs). Normalisation de la durée du transit après

baisse posologique (50 mg/j). Les auteurs rapportent que 50 à 80 % des patients recevant de la clozapine avaient un ralentissement de leur transit dans cette étude.

*Every-Palmer S et al. The Poriura Protocol in the Treatment of Clozapine-Induced Gastrointestinal Hypomotility and Constipation : A Pre- and Post-Treatment Study. CNS Drugs. janv 2017;31(1):75-85. DOI :10.1007/s40263-016-0391-y*

### **CLOZAPINE (Léponex\*)**

#### **Syndrome des jambes sans repos** - Neurologie

Cas de 2 femmes (32 et 45 ans) sous clozapine pour schizophrénie résistante, traitées depuis environ 1 an et demi avec dans les 2 cas majoration progressive des doses associée au développement d'un syndrome de jambes sans repos. Dans les deux cas, bonne efficacité de la gabapentine.

*Kumar V et al. Gabapentin treatment in clozapine-induced restless legs syndrome: two cases and a review of the literature. Therapeutic Advances in Psychopharmacology. janv 2017;7(1):42-47.*

*DOI :10.1177/2045125316672133*

### **CYCLOPHOSPHAMIDE (Endoxan\*)**

#### **Insuffisance cardiaque** - Cardiovasculaire

Série de 12 patients (32-59 ans) dans l'évaluation d'une série de 811 patients traités par cyclophosphamide (= 1,5 %) qui ont présenté après 1 à 6 jours de traitement une insuffisance cardiaque sévère d'évolution fatale dans 11 cas/12. Le traitement était administré pour différentes hémopathies malignes.

*Ishida S et al. The clinical features of fatal cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in a conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Annals of Hematology. juin 2016;95(7):1145-1150. DOI :10.1007/s00277-016-2654-6*

### **GEMCITABINE (Gemzaar\*)**

#### **Syndrome hémolytique et urémique** - Néphrologie

Deux cas (2 hommes de 74 et 68 ans, l'un traité pour adénocarcinome pancréatique, l'autre pour cancer des voies urinaires) qui ont développé après 1 à 3 mois de traitement, anémie, thrombopénie, altération aiguë de la fonction rénale, protéinurie. Nécessité de recours à des plasmaphèreses puis, dans les deux cas, à des séances d'hémodialyse. Dans un des cas, amélioration de la fonction rénale associée à un traitement par éculizumab (Soliris\*), AC anti C5 qui bloque l'activation terminale du complément.

*Rubio MEL et al. Gemcitabine-induced hemolytic-uremic syndrome treated with eculizumab or plasmapheresis: two case reports. Clinical Nephrology. 1 févr 2017;87(2):100-106.*

*DOI :10.5414/CN108838*

### **LEVETIRACETAM (Keppra\*)**

#### **Pneumopathie à éosinophiles** - Pneumologie

Chez une patiente de 59 ans traitée par ce médicament qui a vu apparaître une dyspnée d'effort. A la radio de thorax, opacités. Hyperéosinophilie. Disparition de la symptomatologie clinique radiologique et biologique à l'arrêt du traitement.

*Fagan A et al. Levetiracetam-induced eosinophilic pneumonia. BMJ Case Reports. 8 mars 2017;bcr2016219121. DOI :10.1136/bcr-2016-219121*

### **LEVETIRACETAM (Keppra\*)**

#### **Rétention urinaire** - Urologie

Chez un homme de 40 ans porteur d'une hypertrophie bénigne de prostate traité pour crises d'épilepsie par lévétiracetam 1000 mg x 2/j et topiramate. Rétention d'urines (1200 ml) nécessitant sondage vésical. Pas d'anomalie prostatique en imagerie. Après arrêt du levetiracetam, possibilité de retirer la sonde vésicale. Absence de résidu post-mictionnel significatif.

*Schattner A et al. Levetiracetam (Keppra), urinary retention and literature search. Netherlands Journal of Medicine. oct 2016;74(8):371.*

### **LEVODOPA/CARBIDOPA (Sinémet\*...)**

#### **Syndrome de Capgras aussi appelé « illusion des sosies »** - Neurologie

Deux cas chez des patients sous traitement dopaminergique pour maladie de Parkinson. Dans le 1er cas (patient de 78 ans) traité par lévodopa-carbidopa avec majoration des doses et association au pramipexole (Sifrol\*...). Développement d'agitation, désorientation, illusions, le patient disant que son épouse n'était pas réellement son épouse mais une femme qui lui ressemblait. Ne pouvait plus reconnaître sa maison. Pas d'amélioration à l'arrêt du pramipexole. Evolution par contre favorable

après réduction posologique de la dopathérapie. Dans le 2e cas (patient de 83 ans) après majoration importante des doses, apparition de troubles cognitifs puis d'hallucinations avec apparition d'illusions responsables de phénomènes de jalousie du fait d'erreurs d'identification. Ici pour ce deuxième cas amélioration sous antipsychotiques. Mais du fait de l'aggravation de la maladie de Parkinson, les doses de lévodopa sont augmentées et rapidement, prétend qu'une femme étrangère a pris la place de sa véritable épouse et que la maison où il habite n'est pas la sienne. Tout se corrigera à la réduction posologique.

*Cannas A et al. Capgras syndrome in Parkinson's disease: two new cases and literature review. Neurological Sciences. 2017;38(2):225-231. DOI :10.1007/s10072-016-2765-9*

### **LINEZOLIDE (Zyvoxid\*)**

#### **Hyponatrémie - Métabolisme**

Etude rétrospective monocentrique ayant rassemblé 11 observations d'hyponatrémie (par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) survenue au cours d'un traitement par linézolide avec un délai de survenue compris entre 3 et 14 jours. Disparition dans la majorité des cas de l'hyponatrémie avec l'arrêt du traitement.

*Tanaka R et al. A Retrospective Analysis of Risk Factors for Linezolid-Associated Hyponatremia in Japanese Patients. Biological & Pharmaceutical Bulletin. 2016;39(12):1968-1973. DOI :10.1248/bpb.b16-00418*

### **MICONAZOLE (Daktarin\*) / TACROLIMUS (Prograf\*...)**

#### **Interaction médicamenteuse -**

Cas d'une patiente de 45 ans traitée au long cours par tacrolimus pour une dermatomyosite avec un suivi des concentrations sériques de cet immunosuppresseur (entre 5 et 10 mg/ml). Après introduction d'un traitement par miconazole en gel buccal, passage rapide (3 j) d'un taux de 8,5 à 26 ng/dl avec parallèlement majoration de la créatininémie.

*Ishiwata Y et al. Effects of Miconazole Oral Gel on Blood Concentrations of Tacrolimus and Cyclosporine: A Retrospective Observational Study. Therapeutic Drug Monitoring. déc 2016;38(6):717-721. DOI :10.1097/FTD.0000000000000335*

### **MISOPROSTOL (Gymiso\*, Cytotec\*)**

#### **Perforation utérine - gynécologie**

Après administration intravaginale de misoprostol (plusieurs doses) pour interruption médicale de grossesse au 2ème trimestre (utilisation hors AMM) après diagnostic de malformation du fœtus. Hospitalisée en urgence pour prolapsus d'anses intestinales par le vagin. Intervention en urgence : rupture utérine jusqu'au vagin. Malgré intervention large avec colostomie, antibiothérapie « lourde », multiples transfusions, suites très compliquées. Attention à cette voie d'administration (ici avec répétition des administrations).

*Chandran JR et al. Uterine Perforation and Extensive Large Bowel Injury. Journal of SAFOG. déc 2015;7(3):225-226. DOI :10.5005/jp-journals-10006-1366*

### **NIVOLUMAB (Opdivo\*)**

#### **Anémie hémolytique - Hématologie**

Chez un patient de 70 ans traité par nivolumab pour adénocarcinome métastatique du poumon. Trois jours après la 1ère administration, anémie hémolytique responsable d'une chute de l'hémoglobine d'une valeur initiale de 10,5 g/dL à 8 puis 5,5. Anémie hémolytique de nature auto-immune.

Réélévation des chiffres d'hémoglobine sous corticoïdes mais décès du fait de détresse respiratoire.

*Palla AR et al. Autoimmune Hemolytic Anemia as a Complication of Nivolumab Therapy. Case Reports in Oncology. 7 nov 2016;9(3):691-697. DOI :10.1159/000452296*

### **ORLISTAT (Xénical\*)**

#### **Insuffisance rénale aiguë - Néphrologie**

Chez une patiente de 59 ans traitée depuis 3 semaines par orlistat 120 mg x 3/j pour une obésité morbide et dont la fonction rénale était initialement normale, mise en évidence d'une diminution de la diurèse, d'une élévation de la créatininémie et de l'apparition dans les urines de cellules épithéliales et de cristaux d'oxalate. Après arrêt de l'orlistat, réaugmentation de la diurèse, disparition de la cristallurie et retour à la fonction rénale antérieure. Il s'agit d'une nouvelle observation de néphropathie aux oxalates sous orlistat (le plus souvent décrite chez des patients ayant déjà une altération de la fonction rénale). Mécanisme proposé : la diminution d'absorption des lipides favoriseraient la « saponification » du calcium qui ne pourrait jouer de rôle d'agent complexant de l'oxalate dans le tube digestif, lequel verrait alors son absorption intestinale majorée (d'où un risque

de « néphropathie à l'oxalate »).

*Erken E et al. Orlistat and acute kidney injury: a case report. Clinical Nephrology. 1 mars 2017;87(3):157-158. DOI :10.5414/CN109029*

### **OXETORONE (Nocertone\*)**

**Toxicité aiguë** - Toxicologie

Analyse rétrospective de 9 cas de surdosage volontaire en France (très peu d'autres pays utilisent cet antimigraineux). Doses ingérées entre 600 et 3600 mg. Les symptômes associés à ces intoxications aiguës étaient variés : somnolence (6), myosis (4), vomissements (2), élargissement du QRS (9), allongement du QTc (2), crises convulsives (2) et rétention urinaire (1), dyskinésies, dysarthrie, hallucinations... Dans beaucoup de cas, d'autres médicaments étaient associés.

*Deguigne M et al. New evidence for oxetorone toxicity. Clinical Toxicology. 7 févr 2017;55(2):142-146. DOI :10.1080/15563650.2016.1267358*

### **PEMBROLIZUMAB (Keytruda\*)**

**Rétinopathie** - Ophtalmologie

Chez un patient traité pour mélanome métastatique avec atteinte rétinienne chez qui ont été observées sous pembrolizumab et à distance de l'instauration de ce traitement des lésions atypiques du fond d'oeil qui n'existaient pas auparavant avec des atteintes chorioretiniennes associées à des dépôts pigmentaires. A l'exploration, lésions témoignant d'une atrophie de l'épithélium rétinien avec remaniements pigmentaires.

*Roberts P et al. Chorioretinal Lesions in a Case of Melanoma-Associated Retinopathy Treated With Pembrolizumab. JAMA Ophthalmology. 1 oct 2016;134(10):1184. DOI :10.1001/jamaophthalmol.2016.2944*

### **PRISTINAMYCINE (Pyostacine\*...)**

**Syndrome « babouin »** - Dermatologie

Décrit chez une jeune femme traitée par pristinamycine. Eruption érythémateuse et prurigineuse ayant débuté au niveau des plis des coudes pour s'étendre rapidement aux bras et avant-bras, cou, visage et tronc. Puis apparition d'autres lésions cutanées en particulier au niveau de l'aîne et de la racine des cuisses. Efficacité des dermocorticoïdes et des antihistaminiques (et de l'arrêt de la pristinamycine). Autre exemple dans ce numéro avec la terbinafine.

*Oehler E et al. Baboon syndrome. Revue du Praticien. 10 déc 2014;64(10):1348.*

### **RITUXIMAB (Mabthéra\*)**

**Neutropénie** - Hématologie

Onze cas de survenue tardive après l'instauration du traitement par rituximab chez des patients de 44 à 74 ans (9 fois pour polyarthrite rhumatoïde et 2 pour polyangéites), 1 avec granulomatose et 1 microscopique sévère. La neutropénie parfois très sévère ne s'est installée que tardivement dans ces cas de 40 à 158 jours après le début du traitement avec des doses cumulées de 4000 à 6000 mg. Evolution favorable en moins de 10 jours avec ou sans G-CSF (facteurs de croissance des neutrophiles).

*Monaco WE et al. Rituximab associated late-onset neutropenia—a rheumatology case series and review of the literature. Clinical Rheumatology. oct 2016;35(10):2457-2462. DOI :10.1007/s10067-016-3313-y*

### **SITAGLIPTINE (Januvia\*, Xelevia\*...)**

**Toux** - Pneumologie

Deux cas chez des patients de respectivement 70 et 52 ans, toux de survenue très précoce après l'introduction de cet antidiabétique inhibiteur de DPP-IV d'évolution très rapidement favorable (en quelques jours à l'arrêt du traitement et dans le 2ème cas réapparaissant très vite après reprise du traitement). La DPP-IV est une peptidase qui dégrade de nombreux peptides et pas seulement semble-t-il, les incrétines (GLP-1 glucagon like peptide 1 et GIP glucose dépendant insulino-tropic polypeptide) mais aussi d'autres peptides bradykinine (d'où risque d'angioedème) et substance P et neuro peptide Y dont l'accumulation peut être à l'origine de toux.

*Lieurade C et al. Une nouvelle cause de toux médicamenteuse : les gliptines. Revue des Maladies Respiratoires. janv 2016;33(1):78-80. DOI :10.1016/j.rmr.2015.08.002*

### **SPIRAMYCINE (Rovamycine\*...)**

#### **Pustulose exanthématique aiguë généralisée - Dermatologie**

Chez un patient de 23 ans traité pour abcès dentaire. Après 7 jours de traitement, fièvre, érythème avec infiltration et pustules non folliculaires du tronc et des membres supérieurs. Diagnostic confirmé histologiquement. Patch-tests ensuite pour l'ensemble des médicaments alors pris, spiramycine mais aussi paracétamol, acide tiaprofénique et métronidazole, positivité seulement pour la spiramycine. Complète disparition des atteintes cutanées dans les 12 jours suivant l'arrêt.

*Kastalli S et al. Acute generalized exanthematic pustulosis induced by spiramycin : usefulness of patch testing. Tunisie Medicale. juill 2016;7(94):339.*

### **TERBINAFINE (Lamisil\*)**

#### **Syndrome « babouin » - Dermatologie**

Rapporté chez un patient de 60 ans traité par terbinafine pour mycose des pieds. Après 3 jours de traitement, éruption au niveau des plis puis éruption au niveau des fesses, de l'aîne et des creux axillaires. Aggravation progressive. Le traitement par terbinafine est alors arrêté. A l'examen, lésions érythémateuses prédominant au niveau fessier et péri-anal, sur les flancs, les creux axillaires, du creux épigastrique, des plis de flexion... correspondant tout à fait à la description du syndrome dit babouin. A l'histologie, infiltrats péri-vasculaires de cellules mononuclées pour l'essentiel. Evolution favorable en une semaine (avec desquamation) et traitement par corticoïdes et compresses de sérum salé. A ajouter à la liste des médicaments pouvant induire un tel syndrome (au premier rang desquels l'amoxicilline ainsi que d'autres médicaments comme la pristinamycine) ; voir plus haut.

*Janjua SA et al. Intertriginous eruption induced by terbinafine: a review of baboon syndrome. International Journal of Dermatology. janv 2017;56(1):100-103. DOI :10.1111/ijd.13292*

### **VORICONAZOLE (Vfend\*)**

#### **Périostose - Rhumatologie**

Série rétrospective de 21 cas (âge 33-83 ans) traités pour diverses infections fongiques liées à l'administration d'un corticoïde « contaminé » (21 cas sur 28 patients traités par 500 - 1300 mg/j). Périostose atteignant différents sites osseux : côtes, omoplates, humérus, radius, tibias, clavicules, fémurs. Amélioration dans 10 cas sur les 21 après réduction de posologie. Persistance de douleurs osseuses malgré l'arrêt du traitement chez 2 des 11 autres patients.

*Moon WJ et al. Plasma Fluoride Level as a Predictor of Voriconazole-Induced Periostitis in Patients With Skeletal Pain. Clinical Infectious Diseases. 1 nov 2014;59(9):1237-1245. DOI :10.1093/cid/ciu513*



# VigipharmAmiens



| SOMMAIRE   | PAGE     |
|--|----------|
| <b>1. COURRIERS DES LECTEURS</b>   | <b>2</b> |
| <b>2. INFOS DE L'ANSM, DE L'EMA, DE LA FDA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b>  | <b>2</b> |
| A-Dispositif intra-utérin MIRENA (au lévonorgestrel). Point d'information de l'ANSM à la suite d'une augmentation récente des notifications d'événements indésirables      | 2        |
| B- Méthylphénidate dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH). Données d'utilisation et rappels des risques à expliciter lors de la prescription | 2        |
| C- MITOMYCINE C (Amétycine®) : risque d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et de maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP)  | 3        |
| D- Mise en garde sur le risque d'effets indésirables immuno-allergiques avec la fluindione (Préviscan®)  | 4        |
| E- Contre-indication absolue du gemfibrozil (Lipur®) avec le sélexipag (Uptravi®)  | 4        |
| F- Evaluation (rassurante) de l'EMA sur une éventuelle augmentation du risque d'entérocolites neutropéniques sous docétaxel  | 4        |
| <b>3. ERREURS MÉDICAMENTEUSE : 3 EXEMPLES AYANT FAIT L'OBJET DE COMMUNICATIONS DE L'ANSM</b>   | <b>5</b> |
| A- Surdosages accidentels liés à des erreurs dans l'utilisation des seringues doseuses de lévétiracétam 100 mg/ml, solution buvable (Keppra® et génériques)                | 5        |
| B- TOUJOURS des erreurs avec le chlorure de potassium administré en IV   | 5        |
| C- Risque d'erreurs médicamenteuses lors du passage d'une formulation injectable d'amphotéricine B à une autre   | 6        |
| <b>4. DES EFFETS INDÉSIRABLES SONT POSSIBLES QUEL QUE SOIT LE MODE D'ADMINISTRATION OU LA DURÉE DU TRAITEMENT CORTICOÏDE</b>   | <b>6</b> |
| <b>5. INHIBITEURS DE RECAPTURE DE SÉROTONINE ET HÉMORRAGIES INTRACRANIENNES</b>  | <b>7</b> |
| <b>6. REFLETS DE LA LITTÉRATURE</b>  |          |

**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-amiens>

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



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



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

Site internet et archives : [www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens](http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens)

La revue VIGIPHARMAMIENS est élaborée sans financement externe et sans conflit d'intérêt.

## 1. COURRIERS DES LECTEURS

**PÉRINDOPRIL** : sels différents (et expression des doses différentes) entre princeps et génériques : VOS RÉACTIONS

Un certain nombre d'entre vous a fait remonter des commentaires concernant l'expression des doses de périndopril non pas en mg de périndopril mais en mg de son sel. Le problème est celui du passage du princeps, Coversyl de 4 mg de sel de tertbutylamine à 5 mg de sel d'arginine pour une même quantité de périndopril. Les génériques pouvant utiliser l'un ou l'autre de ces sels (ainsi qu'un troisième), la substitution peut poser des problèmes avec des modifications indues de posologie.

Au niveau du CHU, mais cela existe vraisemblablement ailleurs, il est apparu que des majorations inappropriées de doses étaient intervenues dans certains services chez des patients recevant avant leur hospitalisation Coversyl alors que la forme utilisée dans l'établissement était un générique (terbutylamine). La moitié de ces adaptations inappropriées a pu être corrigée par analyse de pharmacie clinique.

## 2. INFOS DE L'ANSM, DE L'EMA, DE LA FDA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

### A- Dispositif intra-utérin MIRENA (au lévonorgestrel). Point d'information de l'ANSM à la suite d'une augmentation récente des notifications d'événements indésirables

Mirena® est un dispositif intra-utérin (DIU) sur le marché depuis près de vingt ans, indiqué dans la contraception ou pour traiter les ménorragies fonctionnelles. Inséré dans la cavité utérine, il libère le lévonorgestrel pendant une durée de 5 ans. **Un examen de contrôle du DIU doit être réalisé 4 à 6 semaines après la pose puis tous les ans.**

A côté des effets indésirables déjà connus et répertoriés dans le RCP et la notice patient comme douleurs abdominales et pelviennes, dépression, baisse de libido, alopecie... l'ANSM précise que des **effets indésirables non mentionnés dans le RCP et la notice** et imputés au MIRENA ont été rapportés, en France comme dans d'autres pays européens. Ces effets sont en **cours d'évaluation par l'ANSM et l'Agence Européenne du Médicament (EMA)** (anxiété, vertiges, irritabilité). Il est bien précisé qu'en fonction des données actuellement disponibles, **le rapport bénéfice/risque de MIRENA n'est pas remis en cause.**

Les notifications venant des patientes sont en augmentation marquée de façon récente (rôle initial d'un groupe Facebook) et d'une médiatisation).

Il est enfin rappelé par l'ANSM que les patientes doivent être informées des bénéfices et des effets indésirables potentiels de MIRENA par leur médecin au moment du choix de la contraception et de la pose du DIU.

Information sur le dispositif intra-utérin MIRENA. Point d'information. ANSM 12/02/2017.

### B. Méthylphénidate dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH). Données d'utilisation et rappels des risques à expliciter lors de la prescription

L'ANSM vient de faire état de données actualisées de l'utilisation en France du méthylphénidate (Ritaline®, Ritaline LP®, Concerta LP®, Quasym LP® et Medikinet®) et de la sécurité d'emploi de ce médicament. Ce médicament a une indication dans le traitement :

- Du **TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus** avec possibilité de poursuivre le traitement à l'âge adulte s'il a été instauré pendant l'enfance,
- De la **narcolepsie** avec ou sans cataplexie en cas **d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.**

La consommation de méthylphénidate augmente et a été multipliée par 3 entre 2005 et 2014, ce qui correspond à près de 49 000 patients traités en 2014. Elle reste cependant beaucoup plus faible par rapport à d'autres pays plus particulièrement les pays scandinaves et les Etats Unis. En

France, 3 utilisateurs sur 4 sont de sexe masculin. La majorité de ceux-ci sont des enfants de 6 à 11 ans (ce qui correspond à l'AMM). La durée du traitement est plus longue chez l'enfant (plus d'un an dans 2/3 des cas) que chez l'adulte (27 %, plus d'un an).

Les spécialités de méthylphénidate sont soumises à la réglementation des stupéfiants, qui consiste en :

- Prescription **limitée à 28 jours**,
- Prescription **initiale hospitalière et annuelle, réservée à des neurologues, psychiatres et pédiatres** ainsi qu'aux centres du sommeil pour RITALINE 10 mg dans le traitement de la narcolepsie,
- **Renouvellement qui peut être réalisé par les autres médecins.**

Ces **modalités de prescription et de délivrance** ne sont **pas respectées dans 30 % des cas (1 prescription d'initiation sur 3 est établie par des médecins non hospitaliers** avec une répartition quasi-égale entre généralistes ou spécialistes).

L'ANSM rappelle par ailleurs le **rôle essentiel des médecins généralistes** dans le suivi des patients sous méthylphénidate, même si ces derniers ne sont pas autorisés à initier un tel traitement.

Au plan de la sécurité d'emploi, il faut citer (avec un nombre de notifications qui augmente) les effets indésirables cardiovasculaires et cérébrovasculaires (surtout chez l'adulte, souvent dans le cas de mésusage du fait d'un début de traitement de TDAH à cet âge). Les effets indésirables les plus fréquents sont d'ordre neuropsychiatriques (agressivité ou comportements hostiles, dépression, symptômes psychotiques, tics, anorexie...). Il faut aussi citer pour l'utilisation chez l'enfant, des risques de retard de croissance staturo-pondérale.

On observe enfin une augmentation de cas d'abus dont utilisation pour dopage intellectuel.

Une brochure d'information actualisée a été diffusée pour être remise aux patients lors de la prescription initiale dans le TDAH ;

Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France – Point d'information (ANSM 11 mai 2017).

Rapport 2017 : données d'utilisation et de sécurité d'emploi du méthylphénidate en France (ANSM, avril 2017).

Brochure d'information patients : vous et le traitement du trouble déficit de l'attention/hyperactivité par méthylphénidate (ANSM, 11 mai 2017).

### **C- MITOMYCINE C (Amétycine®) : risque d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et de maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP)**

27 cas d'HTAP et de MVOP ont été rapportés après 2 à 12 (en moyenne 4) mois de traitement par cet antimétabolite, quelle que soit la voie d'administration (veineuse, artérielle ou intravésicale). Dans certains cas, l'HTAP et la MVOP sont survenues dans un contexte de pneumopathie interstitielle ou chez des patients ayant des antécédents de BPCO, d'insuffisance respiratoire ou d'emphysème qui peuvent faciliter la survenue d'une HTAP.

Il convient donc de savoir évoquer ce diagnostic devant une dyspnée d'effort et de faire réaliser une échocardiographie pour rechercher une augmentation de la pression artérielle pulmonaire systolique puis de confirmer le diagnostic par un cathétérisme droit. Si le diagnostic est confirmé, le patient doit être pris en charge dans un centre spécialisé dans l'HTAP.

L'Amétycine® est indiqué pour la forme injectable dans le traitement des adénocarcinomes de l'estomac, du pancréas, du côlon, du rectum, du sein et leurs métastases et pour la forme intravésicale, dans le traitement des tumeurs de vessie.

Médicaments contenant de la mitomycine C : hypertension artérielle pulmonaire et maladie veino-occlusive pulmonaire (ANSM, 23 mai 2017).

#### **D- Mise en garde sur le risque d'effets indésirables immuno-allergiques avec la fluindione (Préviscan®)**

Ce risque rare mais pouvant être grave apparaît plus fréquemment avec la fluindione qu'avec les autres anti vitamines K coumariniques (warfarine, acénocoumarol). Il convient d'y être vigilant particulièrement au cours des 6 premiers mois de traitement. Les effets indésirables immuno-allergiques les plus fréquents sont les **néphropathies tubulo-interstitielles aiguës** et les **DRESS syndromes**. L'évolution est généralement favorable après arrêt rapide du traitement et instauration d'une corticothérapie. L'enquête récente de pharmacovigilance réalisée à ce sujet fait état de la persistance après néphropathie tubulo-interstitielle aiguë d'une insuffisance rénale chronique (ou de l'aggravation d'une insuffisance rénale préexistante) lorsque l'arrêt a été retardé du fait de la méconnaissance du rôle du médicament dans la survenue de l'atteinte rénale.

Il n'y a pas de réaction croisée entre fluindione et AVK coumariniques d'où la possibilité de les utiliser en cas d'hypersensibilité à la fluindione.

Il est rappelé :

- Que le risque immuno-allergique doit être pris en compte lors de la mise en route du traitement
- Que la **fonction rénale** doit être régulièrement surveillée au cours des 6 premiers mois de même que tout signe évocateur d'un effet indésirable immuno-allergique de type cutané, hépatique ou hématologique
- Qu'il faut savoir évoquer la responsabilité possible de la fluindione en cas **d'altération de la fonction rénale et/ou du bilan hépatique**, d'apparition d'une neutropénie brutale ou de réactions cutanées surtout lors des premiers mois
- Qu'il faut arrêter rapidement (et définitivement) le traitement lorsque le diagnostic d'atteinte immuno-allergique est confirmé (et de commencer rapidement une corticothérapie).

Pour mémoire, une molécule de la même famille (les indanediones), la phénindione (Pindione) a été retirée du marché en 2004 en raison d'accidents immuno-allergiques sévères.

Fluindione (Préviscan®) : mises en garde sur le risque d'effets indésirables immuno-allergiques. ANSM. 30 mai 2017.

#### **E- Contre-indication absolue du gemfibrozil (Lipur®) avec le sélexipag (Uptravi®)**

Le sélexipag, indiqué dans le traitement au long terme de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), est comme surtout son métabolite actif, un agoniste des récepteurs à la prostacycline soumis à prescription hospitalière. Son bénéfice dans l'HTAP est lié à ses effets vasodilatateurs, anti-prolifératifs et anti-fibrotiques. Une étude vient de faire état d'une multiplication par 11 de ses concentrations et de celles du métabolite actif en cas d'association au gemfibrozil (en relation avec un puissant effet inhibiteur du cytochrome CYP2C8). Il a été rapporté une majoration nette des effets indésirables de la prostacycline chez les patients recevant ce traitement.

D'autres médicaments inhibent (mais de façon nettement plus modérée que le gemfibrozil) le CYP2C8 comme le clopidogrel (Plavix®...), le déférasirox (Desféral®) ou le léflunomide (Arava®...). Il peut s'avérer nécessaire de réduire les doses de selexipag chez les patients recevant ces traitements et de les réaugmenter à leur arrêt.

Uptravi (sélexipag) comprimés pelliculés : ajout d'une contre-indication en association avec les médicaments inhibiteurs puissants du CYP2C8 (tel le gemfibrozil) ANSM. Lettre aux professionnels de santé, 15 juin 2017.

#### **F- Evaluation (rassurante) de l'EMA sur une éventuelle augmentation du risque d'entérocrites neutropéniques sous docétaxel**

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) vient de rendre publique les conclusions du PRAC (Comité Européen de Pharmacovigilance). Une alerte avait été lancée en France en février dernier à la suite de cas mortels d'entérocrite neutropénique (série considérée comme témoignant d'une augmentation inquiétante). Il est conclu en l'absence de majoration du risque au niveau

européen et en l'absence de justification d'une suspension du médicament (ou de l'utilisation à sa place du paclitaxel dans le cancer du sein).

Information de l'EMA du 09/06/2017.

### **3. ERREURS MÉDICAMENTEUSES : 3 EXEMPLES AYANT FAIT L'OBJET DE COMMUNICATIONS DE L'ANSM**

#### **A- Surdosages accidentels liés à des erreurs dans l'utilisation des seringues doseuses de lévétiracétam 100 mg/ml, solution buvable (Keppra® et génériques)**

Ces surdosages survenus chez des enfants de 6 mois à 11 ans (qui ont pu aboutir à l'administration de 10 fois la dose recommandée) étaient liés soit à l'utilisation d'une seringue non adaptée à l'âge, soit à l'incompréhension de la personne qui administre le traitement.

Recommandation :

- **LE MÉDECIN DOIT PRESCRIRE EN MG AVEC ÉQUIVALENCE EN ML EN FONCTION DE L'ÂGE,**
- **LE PHARMACIEN DOIT S'ASSURER QU'IL DELIVRE BIEN LA PRÉSENTATION ADAPTÉE A L'ÂGE** (3 présentations 1, 3 ou 10 ml)
- **CONSEILS À DONNER À LA PERSONNE QUI ADMINISTRE LE MÉDICAMENT SUR LA FAÇON DE MESURER LA DOSE : NE PAS CONSERVER LA SERINGUE DOSEUSE LORSQUE LE FLACON EST VIDE**

Pour rappel, la forme buvable de lévétiracétam est indiquée :

- (en association) dans les crises épileptiques partielles
- (en association) dans les crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent de plus de 12 ans
- (en association) dans les crises généralisées de l'adulte et de l'adolescent de plus de 12 ans
- (en monothérapie) dans les crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent de plus de 16 ans (si épilepsie nouvellement généralisée)

#### **B- TOUJOURS des erreurs avec le chlorure de potassium administré en IV**

Les erreurs concernant les solutions injectables de chlorure de potassium sont souvent citées en exemple des erreurs « qui ne devraient jamais arriver » (« never events ») avec des conséquences qui peuvent être fatales. Il s'agit de **solutions hypertoniques** qui **doivent être diluées** et dont l'administration ne doit se faire qu'en **perfusion intraveineuse lente**. Des mesures en termes d'étiquetage des ampoules et des campagnes d'information ont été menées depuis 2007.

En raison de la persistance d'erreurs (heureusement très rares), l'ANSM a émis de nouvelles recommandations pour les prescripteurs, les personnels soignants et les pharmaciens, recommandations mises en avant dans une nouvelle affichette destinée aux établissements hospitaliers (disponible auprès de l'ANSM sur demande à communication [ansm@ansm.sante.fr](mailto:ansm@ansm.sante.fr)) et que vous pouvez télécharger sur le site de l'Agence : <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Chlorure-de-potassium-par-voie-intraveineuse-et-e...>

Sur cette affichette sont rappelées en particulier :

- L'utilisation de la **voie i.v. seulement pour les hypokaliémies sévères** (dans les autres cas voie orale)
- La **préférence des poches prédiluées**
- Les **mentions nécessaires** lors de la prescription : **posologie en g de KCl pour les adultes** et en **mmol/kg/j pour les enfants (1 g de KCl = 13,4 mmol de K<sup>+</sup>)**, **volume diluant en NaCl 0,9 % ou glucose 5 %, débit de perfusion (max = 1 g/h de KCl ou 13,4 mmol/h)**
- La nécessité d'un **lieu de stockage dédié**.

Chlorure de potassium par voie intraveineuse et erreurs médicamenteuses : rappel des règles de bon usage. Point d'information ANSM. 30/05/2017.

### **C- Risque d'erreurs médicamenteuses lors du passage d'une formulation injectable d'amphotéricine B à une autre**

A la suite d'erreurs d'administration des spécialités injectables de l'antifongique amphotéricine B, l'ANSM rappelle que **celles-ci ne sont interchangeables**, même si le principe actif est toujours le même.

Ces 3 spécialités uniquement prescrites et distribuées à l'hôpital sont :

- Une forme liposomale dans ABELCET 5 mg/ml suspension à diluer pour perfusion
- Une forme liposomale dans AMBISOME 50 mg poudre pour suspension de liposomes pour perfusion
- Une forme non lipidique dans FUNGIZONE 50 mg poudre pour solution injectable

Une des principales erreurs notifiées est l'administration de FUNGIZONE, à la place d'AMBISOME à la posologie et au débit d'AMBISOME avec risque d'effets indésirables graves cardiaques ou rénaux.

Par ailleurs, ces spécialités ne doivent pas être administrées par une ligne intraveineuse ayant contenu du chlorure de sodium à 0.9%, sauf si cette ligne a d'abord été rincée avec une solution injectable de glucose.

Risques d'erreurs médicamenteuses avec les différentes formulations d'amphotéricine B injectables. Lettre aux professionnels de santé ANSM mai 2017.

### **4. DES EFFETS INDESIRABLES SONT POSSIBLES QUEL QUE SOIT LE MODE D'ADMINISTRATION OU LA DUREE DU TRAITEMENT CORTICOÏDE**

C'est ce que nous rappellent deux publications récentes.

La première (1) correspond à un cas clinique, celui d'un enfant de 10 ans asthmatique depuis l'âge de 3 ans, traité depuis par corticothérapie inhalée par fluticasone (Flixotide®, Seretide®...) avec seulement 6 épisodes d'au maximum 5 jours de prise orale de corticoïdes. Cet enfant a présenté une douleur du genou avec gêne à la marche d'aggravation progressive associée ensuite à une douleur de la hanche. Il est alors mis en évidence une ostéonécrose aseptique de la tête fémorale. De tels cas ont été (très rarement) observés chez l'adulte sous corticothérapie inhalée mais a priori encore jamais chez l'enfant.

La deuxième publication (2) fait état du fait que ce ne sont pas seulement les corticothérapies prolongées qui soient à l'origine d'effets indésirables mais que ceux-ci peuvent exister en cas d'utilisation de courte durée (quelques jours à moins de 30 j).

Une équipe des Etats-Unis a réalisé une étude rétrospective portant sur une base de données de 1,5 millions d'adultes de 18 à 64 ans (base de compagnies d'assurance). L'objectif était d'évaluer la fréquence des prescriptions de corticothérapies orales brèves et les effets indésirables qui leur étaient associés.

Entre 2012 et 2014, 1 patient sur 5 (21 % des patients de cette base de données) a reçu une prescription de corticothérapie brève per os (durée moyenne de 6 j avec posologie moyenne de 20 mg en équivalent prednisolone). Les prescripteurs sont autant les généralistes que les spécialistes, et trois principales indications dominent : infections respiratoires hautes, pathologies rachidiennes et allergies. Le traitement le plus prescrit est la méthylprednisolone, pendant une durée de 6 jours. Dans les 30 jours qui suivent le début du traitement, il est constaté une augmentation du taux de septicémies (RR = 5,30 ; intervalle de confiance à 95 % de 3,80 à 7,41), d'accidents thrombo-emboliques veineux (3,33 ; 2,78 à 3,99) et de fractures (1,87 ; 1,69 à 2,07), taux qui se réduit ensuite pendant les 31 à 90 jours suivants. Il est de plus mis en évidence que ces risques sont présents même pour des doses quotidiennes inférieures à 20 mg/jour d'équivalent prednisone, RR = 4,02 pour le risque de septicémie, 3,61 pour les accidents thrombo-emboliques et 1,83 pour les fractures.

Les auteurs de cette étude insistent sur la nécessité de vigilance sur ces risques lors de l'initiation des traitements qui ne doivent être prescrits que dans les indications thérapeutiques où cette corticothérapie est justifiée aux doses les plus faibles et bien entendu pendant la durée la plus courte possible.

- (1) Egger AC, Ballock RT. Osteonecrosis of the femoral head in an adolescent on long-term inhalational corticosteroids. *Case Rep Ped* 2017, 6969787.doi. 10.1155/2017.
- (2) Waljee AK et coll. : Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States : population based cohort study. *BMJ* 2017 ; 357 : j1415.

## **5. INHIBITEURS DE RECAPTURE DE SEROTONINE ET HEMORRAGIES INTRACRANIENNES**

Une étude confirme le risque majoré d'hémorragies intracrâniennes sous ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine) par rapport aux antidépresseurs tricycliques.

Cette étude a été réalisée à partir des données de la CPRD (Clinical Practice Research Datalink) en Grande Bretagne, par le biais d'une étude cas-contrôle nichée. Dans une population de nouveaux utilisateurs de médicaments antidépresseurs âgés de plus de 18 ans entre 1995 et 2014, ont été sélectionnés des patients ayant présenté une hémorragie intracrânienne. Pour chacun d'entre eux étaient sélectionnés 30 patients « contrôle » du même âge, sexe, date et durée de suivi.

Sur 1 363 990 nouveaux utilisateurs de médicaments antidépresseurs (37 % d'hommes, 63 % de femmes) d'âge moyen 47,9 ans, 3 036 cas d'hémorragies intracrâniennes ont été répertoriés versus 80 702 patients contrôles. Les utilisateurs actuels (c'est-à-dire prenant le médicament au moment de l'hémorragie) étaient plus nombreux chez les patients sous ISRS (+ 17 %) surtout pour les 30 premiers jours de traitement (+ 44 %). Le risque était le plus majoré chez les ISRS dits « puissants » (du fait de leur capacité à bloquer la recapture neuronale et plaquettaire de la sérotonine) comme la paroxétine (Déroxat®, Divarius®), la fluoxétine (Prozac®...) et la sertraline (Zoloft®...), la prise d'anticoagulants oraux ou d'antiagrégants plaquettaires augmentant de plus significativement ce sur-risque des ISRS puissants

Même si en valeur absolue, l'excès d'hémorragie intracrânienne reste relativement limité ce sur-risque doit être pris en considération et faire se souvenir que 99 % de la sérotonine présente dans l'organisme est présent dans les plaquettes. La sérotonine est libérée des plaquettes dans le sang circulant lors de l'activation plaquettaire en cas de lésion vasculaire, induisant vasoconstriction locale et agrégation plaquettaire. La recapture de sérotonine se fait par l'intermédiaire du même système de transport membranaire qu'au niveau neuronal et est donc bloquée par les ISRS d'où la moindre quantité de sérotonine qui pourra être éjectée de la plaquette lors de l'activation plaquettaire.

Renoux C et coll. Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors with the risk for spontaneous intracranial hemorrhage. *JAMA Neurology* 2017, 74 : 173-80.

## **6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE**

### **ATAZANAVIR (Reyataz\*)**

**Lithiase biliaire** - Hépatogastro-entérologie

Chez une femme enceinte de 35 ans traitée pour une infection VIH, hospitalisée pour douleurs épigastriques intenses, majoration nette de nausées, vomissements. A l'examen, ictère et tension abdominale à la palpation. Augmentation des phosphatases alcalines et de la bilirubine, hyperamylasémie. Le traitement par atazanavir avait été instauré 8 ans plus tôt (avec ritonavir et lamivudine/abacavir). A l'échographie abdominale, aspect de « boue biliaire » et microlithiase. Evolution favorable à l'arrêt.

*Bianchi C et al. Possible atazanavir-induced cholelithiasis in a pregnant woman : a case report. Canadian Journal of Hospital Pharmacy. 2016;69(4):316-319.*

### **CIPROFLOXACINE (Ciflox\*...)**

**Neuropathie sensitivo-motrice** - Neurologie

Série de 3 cas dont celui décrit avec plus de précision d'une femme de 57 ans qui, dans le cadre de la prise en charge d'un myélome, a développé une infection urinaire qui sera traitée au long cours par ciprofloxacine. Survenue sous ce traitement, d'engourdissements, faiblesse musculaire au niveau des extrémités des membres. A l'EMG, poly-neuropathie sensitivomotrice axonale. Aggravation progressive malgré traitement symptomatique et vitaminothérapie pendant plusieurs mois puis échanges plasmatiques.

*Mohyuddin GR et al. Immune-Mediated Neuropathies following Autologous Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Case Series and Review of the Literature. Acta Haematologica. 2017;137(2):86-88. DOI:10.1159/000453390*

### **DABIGATRAN (Pradaxa\*)**

#### **Pustulose palmo-plantaire** - Dermatologie

Chez une femme de 71 ans, est apparu après 2 prises médicamenteuses une éruption avec des petites pustules disséminées tendues et prurigineuses sans autre manifestation allergique. Aspect histologique compatible avec une réaction de type eczéma. Disparition rapide après l'arrêt du traitement.

*Schleichert R et al. Palmoplantar pustular eruption due to dabigatran. Cutis. 2016;97(5):E10-11.*

### **DABIGATRAN (Pradaxa\*)**

#### **Oesophagite** - Hépto-gastro-entérologie

Série de 2 cas chez des hommes de 85 et 75 ans. Dans le premier cas, apparition au bout de 8 semaines de traitement d'érosions circonférentielles du bas oesophage, 3 mois après relais par AVK, disparition des lésions oesophagiennes. Dans le 2ème cas, lésions diffuses de l'oesophage avec là aussi des érosions circonférentielles à l'occasion d'une FOGD. A noter que cet effet indésirable figure dans le RCP : ulcérations oesophagiennes (rares < 1 %).

*Toya Y et al. Dabigatran-induced esophagitis: The prevalence and endoscopic characteristics. Journal of Gastroenterology and Hepatology. mars 2016;31(3):610-614. DOI :10.1111/jgh.13024*

### **DAPTOMYCINE (Cubicin\*)**

#### **Thrombopénie, Neutropénie** - Métabolisme

Chez une patiente de 75 ans traitée pour endocardite. Chute des plaquettes à 28 jours de traitement (avec céfépime) jusqu'à 27000/mm<sup>3</sup>. Malgré l'arrêt du traitement par céfépime, poursuite de la baisse de la numération plaquettaire puis leuconéutropénie. Administration de concentrés plaquettaires puis arrêt de la daptomycine. C'est alors seulement que les plaquettes et les neutrophiles sont remontés (normalisation en une semaine).

*Leyra F et al. Thrombocytopenia and neutropenia associated with daptomycin USE. Journal of Chemotherapy. 2 sept 2016;28(5):425-427. DOI :10.1179/1973947815Y.0000000032*

### **FLUOROURACILE**

#### **Cardiomyopathie** - Cardiovasculaire

Dans le cadre d'une chimiothérapie d'induction pour un carcinome à cellules squameuses de la langue. Un jour après la première administration de fluorouracile, survenue brutale d'une sensation d'oppression thoracique avec douleur sous sternale, dyspnée et épisode syncopal. A l'ECG, élévation diffuse du segment ST, coronarographie réalisée en urgence normale. Par contre à l'échocardiographie, fraction d'éjection VG d'abord à 55 % s'abaissant ensuite à 35 % avec un certain degré d'hypokinésie diffuse. Evolution lentement favorable avec retour à une fraction d'éjection normale avec disparition de toute hypokinésie.

*Zawadzka S et al. Quit breaking my heart : 5-fluorouracil associated cardiomyopathy. Journal of General Internal Medicine. avr 2017;32(S2):S574. DOI :10.1007/s11606-017-4028-8*

### **FLUOXETINE (Prozac\*)**

#### **Trichotillomanie** - Psychiatrie

Trouble caractérisé par l'arrachage compulsif de ses propres poils et/ou cheveux (tricho = poil, tillo = épiler, effeuiller). Classé dans le DSM IV comme trouble des habitudes et des impulsions. Ici, cas rapporté chez une enfant de 7 ans recevant ce traitement pour suspicion de TDAH. Après quelques jours de traitement, irritabilité et manifestations de trichotillomanie (cils, sourcils, cheveux), symptômes qui vont disparaître complètement à l'arrêt du traitement par la fluoxétine.

*Yektaş Ç et al. Increased Trichotillomania Symptoms in a Child With Fluoxetine Treatment: Clinical Neuropharmacology. 2017;40(2):95-96. DOI :10.1097/WNF.0000000000000205*

### **ITRACONAZOLE (Sporanox\*)**

#### **Insuffisance cardiaque congestive** - Cardiovasculaire

Deux cas (un patient de 31 ans et une patiente de 64 ans) dans le cadre de traitements prolongés. Dans le 1er cas, apparition d'une dyspnée et d'oedèmes des membres inférieurs au bout de 2 mois de traitement. Fraction d'éjection VG (FEVG) à 10-15 % à l'échocardiographie. Evolution fatale. Dans le 2ème cas, même symptomatologie après 3 mois de traitement avec aggravation rapide de la dyspnée et apparition d'une fibrillation auriculaire et d'un épanchement pleural. Amélioration nette après arrêt de l'itraconazole puis retour à une FEVG à 55 %.

*Paul V et al. Cardiotoxicity with Itraconazole. BMJ Case Reports. 10 avr 2017;bcr-2017-219376. DOI :10.1136/bcr-2017-219376*

### **LISINOPRIL (Zestril\*...)**

#### **Angioedème intestinal** - Hépatogastro-entérologie

Cas décrit chez une patiente de 42 ans hospitalisée en urgence pour la survenue une douzaine d'heures avant de douleurs abdominales aiguës avec nausées et vomissements. 12 h avant le début de ces symptômes, elle avait pris son premier comprimé de lisinopril pour le traitement de son HTA. Abdomen tendu à la palpation. Au scanner abdominal, anses intestinales apparaissant très épaissies et ascite. Arrêt du lisinopril et traitement symptomatique. Disparition des symptômes dans les 48 h. Pas de reprise d'IEC, le diagnostic d'angioedème intestinal étant retenu. Angioedème uniquement localisé à ce niveau dans cette observation.

*Palmquist S et al. Isolated intestinal type angioedema due to ACE-inhibitor therapy. Clinical Case Reports. mai 2017;5(5):707-710. DOI :10.1002/ccr3.925*

### **NIVOLUMAB (Opdivo\*)**

#### **Colite** - Hépatogastro-entérologie

Chez un patient de 51 ans traité pour mélanome avancé métastatique par cet anticorps anti-récepteur PD1. Après la 4ème perfusion, apparition de douleurs abdominales et de diarrhée sanglante. Épaississement de la paroi du sigmoïde et du rectum. A la coloscopie, oedème rougeâtre de la muqueuse avec disparition de la vascularisation normale de tout le côlon. A la biopsie, infiltrats inflammatoires denses remplis de lymphocytes, de plasmocytes et de neutrophiles avec abcès cryptiques. Arrêt du nivolumab et corticothérapie ce qui ne sera pas suffisant pour faire disparaître la symptomatologie, laquelle disparaîtra après introduction d'un anti-TNF alpha avec évolution favorable des anomalies à la rectosigmoïdoscopie.

*Yanai S et al. Nivolumab-Induced Colitis Treated by Infliximab. Clinical Gastroenterology and Hepatology. avr 2017;15(4):e80-e81. DOI :10.1016/j.cgh.2016.09.017*

### **PRAMIPEXOLE (Sifrol\*)**

#### **Syndrôme d'Othello (délire de jalousie)** - Neurologie - Psychiatrie

Décrit chez un patient traité par pramipexole pour troubles parkinsoniens. Après majoration des doses de cet agoniste dopaminergique, jalousie et ressenti hallucinatoire d'infidélité de son épouse avec recherche obsessionnelle de preuves d'infidélité et violences conjugales. Evolution favorable de ces troubles comportementaux après réduction de dose du pramipexole et prise de quétiapine (Xeroquel\*). Othello est un personnage de Shakespeare qui tue sa femme Desdémone parce qu'il la soupçonne à tort d'infidélité.

*Desai S et al. Othello syndrome amongst patients with Parkinson's disease in a rural movement disorders clinic in Western India. Neuro-Degenerative Diseases. 2017;17(suppl 1):abstract.*

### **ROSUVASTATINE (Crestor\*)**

#### **Eruption maculo-papuleuse** - Dermatologie

Chez une femme de 78 ans qui a présenté après un mois de traitement, dans un premier temps une éruption érythémateuse des extrémités qui s'est ensuite généralisée. A l'examen, plaques érythémateuses et papules avec à l'histologie une infiltration lymphocytaire et éosinophilique de l'épiderme. Evolution favorable dans les deux semaines suivant l'arrêt du traitement et sous dermocorticoïdes. Des cas similaires rapportés avec d'autres statines.

*Oda T et al. Drug Eruption Caused by Rosuvastatin. Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology. 10 avr 2017;27(2):140-141. DOI :10.18176/jiaci.0136*

# VigipharmAmiens

| SOMMAIRE  | PAGE |
|---|------|
| <b>1. INFOS DE L'ANSM, DE L'EMA, DE LA FDA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b>   | 2    |
| A- Proctolog® crème rectale et suppositoires à visée anti-hémorroïdaire : suspension d'AMM  | 2    |
| B- Risque d'erreurs médicamenteuses avec l'haloperidol (Haldol®) buvable  | 2    |
| C - Enoxaparine (Lovénox®) nouvelle expression des unités de dosage et des modalités d'utilisation  | 2    |
| D- Toujours des grossesses sous ou dans les suites proches d'un traitement par acitrétine (Soriatane®)  | 3    |
| E- Signal concernant la survenue de neuropathies optiques et d'œdèmes papillaires sous inhibiteurs de m TOR   | 4    |
| F- Savoir évoquer le rôle de l'oxétorone (Nocertone®) chez les patients prenant ce médicament et qui présentent une diarrhée  | 4    |
| G- Evaluation au Canada du risque de douleurs articulaires sévères sous inhibiteurs de DPP-4  | 4    |
| H- Médicaments à base de valproate (Dépakote®, Dépamide®), maintenant contre-indiqués chez les femmes en âge de procréer qui n'auraient pas de contraception efficace | 5    |
| I- Levée de la recommandation de ne pas utiliser le docétaxel dans le traitement des cancers du sein infiltrants non métastatiques                                    | 5    |
| J- Désormais, les médicaments contenant de la codéine ou d'autres dérivés morphiniques ne pourront être délivrés que sur prescription médicale                        | 6    |
| <b>2. EVALUATION AU NIVEAU POPULATIONNEL DU RISQUE DE COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES SOUS AINS</b>   | 6    |
| <b>3. REFLETS DE LA LITTERATURE</b>   | 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-amiens>

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

**Rappel : 15<sup>ème</sup> Journée Régionale de Pharmacovigilance sur le thème central des Interactions Médicamenteuses le 19 octobre 2017**



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



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

Site internet et archives : [www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens](http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens)

La revue VIGIPHARMAMIENS est élaborée sans financement externe et sans conflit d'intérêt.

## 1. INFOS DE L'ANSM, DE L'EMA, DE LA FDA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

### A- Proctolog® crème rectale et suppositoires à visée anti-hémorroïdaire : suspension d'AMM

L'association trimébutine/ruscogénines est commercialisée en France depuis janvier 1974, sous forme de crème rectale et de suppositoires. Son indication thérapeutique est le « **traitement symptomatique des manifestations douloureuses et prurigineuses anales, des syndromes fissuraires, en particulier dans la crise hémorroïdaire** ». La trimébutine est classée dans les antispasmodiques musculotropes (molécule correspondant à la spécialité Débridat) et les ruscogénines (molécules issues du petit houx *Ruscus aculeatus*) sont réputées avoir des propriétés veinotoniques et vasculoprotectrices.

Dans le cadre de la révision du rapport bénéfice-risque des médicaments ayant une AMM antérieure à 2005, l'ANSM a évalué les données d'efficacité et de sécurité du Proctolog®. En **l'absence de données permettant d'affirmer l'existence d'une efficacité** de l'association trimébutine-ruscogénines dans ses indications, et considérant son **risque immuno-allergique** (dermites de contact, urticaire, eczéma, réaction œdémateuse ainsi que des cas de chocs anaphylactiques), il a été conclu à un **rapport bénéfice-risque défavorable. Le retrait est effectif à la date du 6 juillet 2017.**

Proctolog®, crème rectale et suppositoire : retrait des autorisations de mise sur le marché ANSM 3 juillet 2017 (lettre aux professionnels de santé).

### B- Risque d'erreurs médicamenteuses avec l'halopéridol (Haldol®) buvable

Depuis le 1<sup>er</sup> juin 2017, une nouvelle présentation d'Haldol® 2mg/mL solution buvable est mise à disposition des hôpitaux sous forme de flacons de 100 mL avec seringue doseuse pour administration orale graduée en mg.

La présentation d'Haldol® 2mg/mL en flacon compte-gouttes de 30 mL (1 goutte = 0.10 mg) est toujours disponible sans changement à l'hôpital comme en officine.

En raison du risque d'erreur médicamenteuse, l'ANSM recommande la plus grande vigilance aux pharmaciens d'officine face à une prescription d'Haldol® 2mg/mL établie à l'hôpital.

Dans cette situation, il est important de vérifier que la posologie est exprimée en gouttes sur la prescription afin d'être en cohérence avec le dispositif d'administration disponible en ville.

Si la posologie est exprimée en mg sur l'ordonnance, le pharmacien doit préciser au patient la correspondance en gouttes (1 mg d'Halopéridol correspond à 10 gouttes d'Haldol® 2mg/mL).

Haldol® 2mg/mL, solution buvable (Halopéridol) : l'ANSM appelle à la plus grande vigilance en raison de la coexistence de deux présentations avec des dispositifs d'administration ayant des unités de mesure différentes (gouttes ou milligrammes) – Point d'information (ANSM, 22 juin 2017).

Lettre du laboratoire aux pharmaciens d'officine (sur le site de l'ANSM, 22 juin 2017).

### C – Enoxaparine (Lovénox®) nouvelle expression des unités de dosage et des modalités d'utilisation

L'expression du dosage du Lovénox® a été harmonisée au niveau européen (du fait de disparités importantes d'un pays à l'autre) ainsi que les schémas posologiques pour le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP).

La concentration en énoxaparine sodique doit être exprimée à la fois en UI d'activité anti-Xa et en mg (1mg = 100 UI anti-Xa).

L'harmonisation porte également sur les schémas posologiques, au nombre de 2 :

- **Dose de 150 UI/kg (1.5 mg/kg) en 1 injection par jour** : cette posologie est réservée aux patients traités pour une TVP ou une EP **sans complications** avec un faible risque de récurrence thromboembolique
- **Dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) en 2 injections par jour** : cette posologie est indiquée **pour tous les autres patients**, tels que les patients obèses, ceux atteints d'un cancer,

présentant une EP symptomatique, une récurrence d'évènement thromboembolique ou une thrombose veineuse proximale (veine iliaque).

Par ailleurs, jusque maintenant, en France, le LOVENOX® était contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (Cl créa < 30 ml/min). Cette contre-indication est supprimée avec utilisation non recommandée pour une clairance en dessous de 15 ml/min, possible entre 15 et 30 avec les ajustements posologiques suivants :

| Indication  | Schéma posologique   |
|---|--|
| Prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse         | 2 000 UI (20 mg) SC une fois par jour  |
| Traitement de la TVP et de l'EP                             | 100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour   |
| Traitement de l'angor instable et du NSTEMI                 | 100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour   |
| Traitement du STEMI aigu (patients âgés de moins de 75 ans) | Bolus IV de 1 x 3 000 UI (30 mg) suivi immédiatement de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC, puis 100 UI/kg (1 mg/kg) SC toutes les 24 heures |
| Traitement du STEMI aigu (patients âgés de plus de 75 ans)  | Pas de bolus IV initial, 100 UI/kg (1 mg/kg) SC, puis 100 UI/kg (1 mg/kg) SC toutes les 24 heures                                |

LOVENOX (énoxaparine sodique) : mise à jour de l'expression du dosage, de sa posologie dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP), et de l'embolie pulmonaire (EP) et de son utilisation en cas d'insuffisance rénale sévère (ANSM, 27 juin 2017).

#### **D- Toujours des grossesses sous ou dans les suites proches d'un traitement par acitrétine (Soriatane®)**

Ce rétinoïde (dérivé de la vitamine A) est indiqué dans le traitement des formes sévères de psoriasis, les dermatoses liées à des troubles sévères de kératinisation et les formes sévères de lichen plan.

L'ANSM vient de communiquer les résultats d'une nouvelle évaluation du respect des recommandations visant à éviter les conséquences de l'effet tératogène de ce rétinoïde (estimé à environ 25 %).

Une cohorte de 10 402 femmes âgées de 15 à 49 ans, débutant un traitement par Soriatane entre janvier 2007 et décembre 2015, a été évaluée à partir des bases de données du SNIIRAM (Système National d'Information InterRégimes de l'Assurance Maladie) et du PMSI (données d'hospitalisation). Les résultats montrent que :

- le taux de réalisation d'un test de grossesse à l'initiation du traitement est passé de 14 % en 2007 à 37 % en 2015 (entre 10 jrs avant et le jour de la délivrance).
- 20 % des initiations de traitement par Soriatane ont encore été effectuées par un médecin généraliste en 2015, et ce malgré, le fait que la prescription initiale réservée est aux dermatologues
- La réalisation d'un test de grossesse à l'initiation du traitement est plus fréquente quand le prescripteur est un dermatologue (53 % en 2015) qu'un généraliste (12 %)
- Pendant la période d'étude, 694 grossesses ont été observées parmi lesquelles 109 commencées en 2014 ou 2015, soit après la mise en place des mesures de prévention.

Des données récentes concernant le risque d'accumulation dans les graisses et de relargage du métabolite actif de l'acitrétine conduisent par ailleurs l'ANSM à **allonger la durée de contraception nécessaire après l'arrêt du traitement (de 2 à 3 ans)**, décision correspondant à celle décidée par l'Agence Européenne du médicament (EMA).

Etude d'impact des mesures de réduction du risque tératogène de Soriatane (acitrétine) : persistance de grossesses en cours de traitement ou dans les mois suivant son arrêt - Point d'information (ANSM, 22 juin 2017).

## **E- Signal concernant la survenue de neuropathies optiques et d'œdèmes papillaires sous inhibiteurs de m TOR**

Les inhibiteurs de cette protéine (m TOR, littéralement mammalian target of rapamycin), qui joue un rôle central dans la régulation de la croissance et de la prolifération cellulaire, sont utilisés en thérapeutique pour leurs propriétés immunosuppressives en particulier dans la prévention du rejet de greffe et en cancérologie. De nombreux effets indésirables ont été répertoriés avec ces médicaments (risque infectieux, hyperlipidémie, troubles digestifs, leucopénie, syndrome hémolytique et urémique...)

Un nouveau signal enregistré en France (risque de survenue de neuropathies optiques et d'œdèmes papillaires) concerne l'évérolimus (Certican®) (indiqué après transplantation rénale, cardiaque et hépatique). La molécule est également indiquée sous le nom d'Afinitor® en oncologie et de Votubia® dans des maladies rares et associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville. Une recherche dans la base de données européenne de pharmacovigilance et une analyse de la littérature ont permis d'étendre le signal aux deux autres inhibiteurs de mTOR disponibles sur le marché : le sirolimus (Rapamune®, indiqué dans la transplantation rénale) et le temsirolimus (Torisel®, utilisé en onco-hématologie).

Le signal a été confirmé par les 2 pays nommés rapporteurs sur cette problématique qui sont l'Allemagne et la Suède et fait actuellement l'objet d'une évaluation par le PRAC (Comité de pharmacovigilance européen).

Retour d'information sur le PRAC de juin 2017 (27/06/2017).

## **F- Savoir évoquer le rôle de l'oxétorone (Nocertone®) chez les patients prenant ce médicament et qui présentent une diarrhée**

L'oxétorone (Nocertone®) dispose d'une AMM depuis 1974 dans le traitement de fond de la migraine. Son rôle a été reconnu dans la survenue de colites microscopiques en particulier de type lymphocytaire avec diarrhée aqueuse.

A la suite de 2 cas que vous avez signalés au CRPV d'Amiens-Picardie, un rappel sur ce risque a été diffusé par l'ANSM dans son dernier Bulletin des Vigilances. Dans ces 2 cas, le traitement avait été poursuivi (avec instauration d'un traitement symptomatique qui s'est avéré tout à fait inefficace) car le rôle du médicament n'avait pas été envisagé. Savoir donc évoquer le rôle de ce médicament et interrompre son administration.

Oxétorone (Nocertone®) : envisager l'arrêt du traitement en cas de diarrhée. L. Andréoli, K Masmoudi. Bulletin des Vigilances n°73, mai 2017.

## **G- Evaluation au Canada du risque de douleurs articulaires sévères sous inhibiteurs de DPP-4**

A la suite d'un certain nombre de cas de douleurs articulaires intenses et invalidantes survenues sous inhibiteurs de DPP-4 (gliptines) déclarés au Canada dont 17 s'étant manifestés dans les 30 premiers jours de traitement, l'Agence canadienne du médicament (Health Canada, Santé Canada) communique sur ce risque (1). Dans la plupart des cas, les douleurs articulaires ont disparu ou se sont très nettement atténuées après l'arrêt du traitement. La FDA avait fait récemment état de 33 déclarations du même type. Il existe par ailleurs 2 publications décrivant ce type d'effets indésirables. Ceux-ci sont à connaître en raison de caractère parfois très violent des douleurs et leur cessation à l'arrêt du traitement.

Principales « gliptines » commercialisées en France : sitagliptine (Januvia®, Xélévia®), vidagliptine (Galvus®, Jalra®), saxagliptine (Onglyza®) et leurs associations à la metformine.

(1) Health Canada, Summary Safety Review – Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) inhibitors – Assessing the risk of joint pain (arthralgia). Internet Document : 27 avril 2017. URL : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/dipeptidylpeptidase-eng.php>

- (2) Tarapues M, Cereza G, and Figueras A. (2013), Association of musculoskeletal complaints and gliptin use : Review of spontaneous reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 22 : 1115-1118.
- (3) Mascolo A, Rafaniello C, Sportiello L, et al (2016), Dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitor-induced Arthritis/Arthralgia : A review of clinical cases. *Drug Saf* 39 (5) : 401-407.

### **H- Médicaments à base de valproate (Dépakote®, Dépamide®), maintenant contre-indiqués chez les femmes en âge de procréer qui n'auraient pas de contraception efficace**

Des données pharmaco-épidémiologiques récentes (de l'ANSM et de l'Assurance Maladie) ont confirmé que les médicaments à base de valproate destinés à traiter les troubles bipolaires étaient davantage utilisés par les femmes enceintes que ceux utilisés pour traiter l'épilepsie (entre 2011 et 2015). Or, il existe des alternatives à ces traitements (a priori pas de cas où, à la différence de l'indication épilepsie, il n'existe pas de médicaments de substitution autres que ceux à base de valproate pouvant être utilisés).

De ce fait, il a été décidé la contre-indication de Dépamide® (valpromide) et de Dépakote® (divalproate de sodium) chez la femme enceinte ou en âge de procréer et sans contraception efficace. Sur les boîtes de ces médicaments, cette contre-indication sera illustrée par un pictogramme « en forme de rond barré, intégrant la silhouette d'une femme enceinte ». Ce pictogramme est accompagné des mentions « Nom de spécialité (DEPAKOTE ou DEPAMIDE) + GROSSESSE = INTERDIT et ne pas utiliser chez les femmes en âge de procréer et sans contraception efficace, ou enceintes ».

Les documents d'information, brochures destinées aux patientes et guide aux médecins prescripteurs, ainsi que le formulaire d'accord de soins (signés par le prescripteur et la patiente, nécessaire pour toute délivrance de valproate) ont également été actualisés (actualisation également de ces documents pour Depakine®, Depakine chrono et Micropakine (les spécialités à base de valproate destinés au traitement de l'épilepsie).

Les seules indications de Depamide® et Dépakote® sont le traitement en 2<sup>ème</sup> intention des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance du lithium et à la condition chez les femmes en âge de procréer d'une contraception efficace, un test de grossesse devant être réalisé initialement puis régulièrement sous traitement.

Contre-indication des médicaments à base de valproate utilisés en psychiatrie chez la femme enceinte et la femme en âge de procréer sans contraception efficace. Communiqué ANSM 6 juillet 2017.

### **I- Levée de la recommandation de ne pas utiliser le docétaxel dans le traitement des cancers du sein infiltrants non métastatiques**

Cette recommandation avait été formulée en février 2017 par l'ANSM et l'INCa en raison de notifications d'enterocolites sur neutropénie et de chocs septiques pouvant être d'issue fatale. L'enquête de pharmacovigilance qui a ensuite été faite de ces effets indésirables n'a pas révélé d'augmentation de la fréquence de leur survenue ni de mise en cause d'une des spécialités génériques de ce médicament. Les cas d'effets indésirables graves de type colite ou choc septique et les décès restent rares (de l'ordre de 1/10000 patients exposés). L'intérêt de cette classe thérapeutique, les taxanes, est réaffirmé pour la prise en charge de nombreux cancers (prostate, poumon, sein). Il est recommandé pour ces médicaments un suivi étroit de l'hémogramme (avant chaque nouvelle cure et entre les cures). Il importe par ailleurs d'être sensible au risque de réactions d'hypersensibilité.

L'INCa devrait proposer en octobre 2017 un avis sur :

- La place du docétaxel et du paclitaxel dans le traitement des cancers du sein infiltrants non métastatiques
- Et les conduites à tenir pour la gestion de certains effets indésirables potentiellement graves

Docetaxel : levée de la recommandation d'éviter son utilisation dans le cancer du sein et renforcement de l'encadrement des pratiques. Communiqué (ANSM, 5 juillet 2017).

## **I- Désormais, les médicaments contenant de la codéine ou d'autres dérivés morphiniques ne pourront être délivrés que sur prescription médicale**

Le 12 juillet 2017, un arrêté inscrit les médicaments à base de codéine, dextrométorphane, éthylmorphine et noscapine, sur la liste des médicaments à prescription médicale obligatoire, décision applicable depuis le 14 juillet.

Ainsi, les conditions de prescription et de délivrance des médicaments concernés seront désormais les suivantes au regard de la réglementation des substances vénéneuses :

- Pour les médicaments à base de codéine ou d'éthylmorphine sous forme de sirop : liste II
- Pour les médicaments à base de codéine ou d'éthylmorphine sous une forme pharmaceutique autre que sirop : liste I
- Pour les médicaments à base de dextrométorphane ou de noscapine quelle que soit leur forme pharmaceutique : liste I

De même, la vente de ces médicaments sur les sites internet des pharmacies n'est plus possible.

Cette décision fait suite à la survenue de cas d'abus et de dépendance chez des adolescents et adultes jeunes (cf mise en garde par l'ANSM vis-à-vis de l'utilisation détournée d'antitussifs contenant de la codéine en particulier pour la préparation d'une boisson appelée « purple drank » utilisée à des fins récréatives en particulier de « défonce » (cf VigipharmAmiens de mars 2016).

Pour rappel, la codéine est non seulement un dérivé morphinique mais elle est métabolisée pour part variable en morphine (part majeur chez les métaboliseurs ultrarapides CYP2D6).

Les recettes d'autres cocktails à base de codéine (en association avec un anti-histaminique circulent (« lean », « codé Sprite », « sizzurp », « cocktail bleu », « tsukini »...)

Deux décès tragiques d'adolescents liés à cet usage détourné de produits à base de codéine disponibles en vente libre (produits d'automédication) sont survenus depuis le début de l'année ainsi qu'une trentaine de cas graves dus au purple drank et 23 cas graves liés à la prise de dextrométorphane (dérivé morphinique largement utilisé comme antitussif).

Une liste indicative des médicaments à base de codéine ou d'autres dérivés morphiniques comme le dextrométorphane faisant l'objet du passage de médicaments d'automédication à celui de médicaments à prescription obligatoire, a été publiée par l'ANSM (point d'information du 17 juillet sur le site de l'ANSM). Elle comprend 44 spécialités utilisées contre la toux (quelques exemples : Néo Codion, Tussidane, Tussisedal, Tussipax, Drill..., Fluimucil..., Vicks toux sèche...), 13 spécialités contre la douleur et/ou la fièvre (ex Codoliprane, Compralgy, Klipal codéine, Migralgil...)

## **2. EVALUATION AU NIVEAU POPULATIONNEL DU RISQUE DE COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES SOUS AINS**

Le risque cardiovasculaire des AINS est connu de longue date et a été plus particulièrement mis en avant lors de la mise à disposition des coxibs (AINS sélectifs de la cyclooxygénase 2, COX2 à l'origine de moins d'effets indésirables digestifs que les AINS dits traditionnels ou non sélectifs de la COX2). Ce risque a été particulièrement mis en avant à l'occasion du retrait d'AMM du rofécoxib (Vioxx®) et à l'origine de restrictions d'utilisation avec les autres coxibs restés sur le marché comme le célécoxib (Célébrex®) et l'étoricoxib (Arcoxia®) ainsi le parécoxib (Dynastat®) utilisé par voie injectable iv ou im. Qu'en est-il pour les autres AINS ?

Deux grandes études pharmaco-épidémiologiques ont essayé de répondre à cette question en utilisant de grandes bases de données populationnelles visant à évaluer le risque cardiovasculaire dans la « vraie vie ».

La première de ces études (1) concernait le risque d'insuffisance cardiaque et a été évoquée dans le VigipharmAmiens de nov-déc 2016 confirmant que celui-ci existait aussi bien avec les coxibs qu'avec des AINS traditionnels : risque retrouvé majoré pour 7 AINS non COX2-spécifiques : diclofénac, indométacine, ketorolac, naproxène, nimésulide et piroxicam (avec des niveaux variant, allant pour ces AINS de + 16 % (pour le naproxène) à + 83 % (pour le kétorolac).

La seconde étude vient tout juste d'être publiée. Des auteurs canadiens (2) ont réalisé une méta-analyse à partir de 4 bases de données de santé épidémiologiques.

- La base de l'Assurance-Maladie du Québec (RAMQ)
- La base GPRD britannique
- La base de données finlandaise
- La base de données de Saskatchewan

L'analyse a porté sur 446 763 patients dont 61 460 avaient fait un infarctus, les autres patients servant de témoins.

Le risque relatif d'infarctus apparaît augmenté dès la 1<sup>ère</sup> semaine. Le niveau d'augmentation retrouvé était globalement de :

- + 24 % pour le celecoxib
- + 50 % pour le diclofenac
- + 48 % pour l'ibuprofène
- + 53 % pour le naproxène
- + 58 % pour le rofécoxib (ex-Vioxx)

Ce risque apparaît plus élevé pour les prescriptions dans les 8-30 jrs du début du traitement et pour les posologies les plus fortes (1200 mg) pour l'ibuprofène, 750 pour le naproxène par exemple. Ce risque diminue après arrêt de l'AINS.

Ces données doivent tout naturellement inciter à évaluer le rapport bénéfice/risque avant la mise en route d'un traitement (en fonction du niveau de risque cardiovasculaire). Par ailleurs, des données plus anciennes avaient conclu en l'augmentation de risque de saignements, de décès cardiovasculaires, de récurrences d'infarctus et d'AVC lié à la prise d'AINS (quels qu'ils soient) chez les patients en post-infarctus (3). Ceci est à prendre en considération par le prescripteur comme par le patient lui-même (auto-médication).

- (1) Arfe A et coll. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries : nested case-control study. *British Medical Journal* 2016 ; 354, Published 28 September 2016. Doi : <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4857>.
- (2) Bally M et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use : bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2017 ; 357 : j1909.
- (3) 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 : 805-814.

### **3. REFLETS DE LA LITTÉRATURE**

#### **AMBROXOL (Surbronc\*, ...)**

##### **Syndrome de Stevens Johnson - Dermatologie**

Patient de 39 ans adressé aux urgences hospitalières pour des lésions muqueuses évoluant depuis 3 jours avec oedèmes des paupières, des lèvres avec présence de bulles flasques avec formation de croûtes hémorragiques. Atteinte également des organes génitaux. Notion de la prise depuis une dizaine de jours d'un médicament d'auto-médication pour traiter une toux et contenant de l'ambroxol. A la biopsie, nécrose épidermique. Evolution favorable en une semaine.

*Combalia A et al. Stevens-Johnson syndrome probably induced by ambroxol. Clinical and Experimental Dermatology. juin 2017;42(4):465 -467. DOI :10.1111/ced.13094*

#### **AMLODIPINE (Amlor\*...)**

##### **Hypertrophie gingivale - Stomatologie**

Décrite chez une patiente de 45 ans traitée pour HTA depuis 1 an qui se plaignait de gonflement de ses gencives. A l'examen, hypertrophie gingivale au niveau des deux maxillaires avec rougeur, douleur et altération de l'alignement des dents. La patiente rapporte qu'elle avait des difficultés à s'alimenter. Remplacement de l'amlodipine par un autre antihypertenseur et conseil d'hygiène dentaire. A 3 mois, évolution très favorable de l'hypertrophie gingivale. En dehors des

dihydropyridines et du vérapamil, les principaux médicaments pouvant être responsables d'hypertrophie gingivale sont des anti-épileptiques comme la phénytoïne, le valproate, la lamotrigine, l'éthosuccimide ainsi que des médicaments ayant des effets immunosuppresseurs dont la ciclosporine.

*Manish G et al. Amlodipine-induced reversible gum hypertrophy. Archives of Pharmacy Practice. 2016;7(3):103-105. DOI:10.4103/2045-080X.186175*

### **CABERGOLINE (Dostinex\*)**

**Trouble du contrôle des impulsions** - Neurologie

Chez un jeune patient de 19 ans traité par 0,5 mg/semaine pour un prolactinome géant depuis l'âge de 16 ans. Traitement particulièrement efficace sur la réduction de la taille tumorale et sur les taux de prolactine, ces paramètres s'améliorant après passage à 1,5 mg/semaine. Apparition de comportements impulsifs d'ordre sexuel. Amélioration après réduction des doses. Mais du fait d'une élévation rapide des taux de prolactine avec augmentation de taille tumorale, reprise de doses intermédiaires (0,75 mg/semaine) avec soutien psychothérapique. Effet indésirable reconnu (lié à l'effet agoniste dopaminergique de cet alcaloïde de l'ergot) essentiellement pour les doses plus élevées dans les pays où la cabergoline a une indication dans la maladie de Parkinson.

*Bulwer C et al. Cabergoline-related impulse control disorder in an adolescent with a giant prolactinoma. Clinical Endocrinology. juin 2017;86(6):862-864. DOI:10.1111/cen.13339*

### **CEFEPIME (Axepim\*)**

**Encéphalopathie** - Neurologie

Chez un patient de 85 ans peu après l'instauration d'un traitement par céfépime, survenue de troubles de la parole et de myoclonies avec balancement du bras et astérixis. Evolution favorable dans les 24 h de l'arrêt. Pas de mesure des concentrations de céfépime dans cette observation (dans des cas similaires rapportés au CHU d'Amiens, il a été possible de disposer de mesures des concentrations sériques, alors toujours retrouvées élevées).

*Rasameesoraj T et al. Cefepime-induced encephalopathy and myoclonus. Movement Disorders. juin 2017;32(suppl 2):S1-S1079. DOI:10.1002/mds.27087*

### **COTRIMOXAZOLE (Bactrim\*)**

**Hypoglycémie** - Métabolisme

Cas rapporté chez un patient de 71 ans traité par une forte dose de cotrimoxazole (80 mg/kg/j = 5600 mg de sulfaméthoxazole et 1120 mg de triméthoprime) par voie I.V pour une pneumocystose pulmonaire pendant 7 jours puis relais par 7 cp/j de Bactrim fort. Quatre jours après ce relais, coma avec glycémie à 0,24 g/l et altération de la fonction rénale. Hypoglycémie ayant persisté 24 h malgré le resucrage par glucose G 10 (élimination lente du sulfaméthoxazole par le rein).

*Conan PL et al. Coma hypoglycémique et co-trimoxazole chez un patient non diabétique. Med Mal Inf. 2016;46:236-237.*

### **COTRIMOXAZOLE (Bactrim\*...)**

**Hypoglycémie** - Métabolisme

Chez un patient de 69 ans traité pour une pneumopathie sévère. Six jours après la majoration de la dose du cotrimoxazole en raison d'un risque de pneumocystose, survenue d'une hypoglycémie sévère responsable de crises épileptiques tonico-cloniques. Confirmation d'une hyperinsulinémie induite. Evolution rapidement favorable après l'arrêt du cotrimoxazole. Les sulfamides antibactériens comme le sulfaméthoxazole présents dans le cotrimoxazole peuvent avoir, à doses élevées, des effets de type « sulfonylurées » c'est à dire sulfamides hypoglycémiant.

*Conley TE et al. Severe co-trimoxazole-induced hypoglycaemia in a patient with microscopic polyangiitis. BMJ Case Reports. 16 mars 2017;bcr2016218976. DOI:10.1136/bcr-2016-218976*

### **DENOSUMAB (Prolia\*, Xgeva\*)**

**Ostéonécrose de mâchoire** - ORL

Série rétrospective de 17 cas (avec des rythmes d'administration variables et dans plusieurs indications différentes, le plus souvent, pour métastases osseuses de cancer du sein et des cancers de prostate). Evolution favorable avec chez certains patients, formation de fistules et exposition de la

surface osseuse.

*Hoefert S et al. Clinical course and therapeutic outcomes of operatively and non-operatively managed patients with denosumab-related osteonecrosis of the jaw (DRONJ). Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. avr 2017;45(4):570-578. DOI:10.1016/j.jcms.2017.01.013*

### **LAMOTRIGINE (Lamictal\*)**

**Néphropathie tubulo-interstitielle** - Néphrologie

Chez une jeune femme de 19 ans traitée pour troubles bipolaires. Développement dans les suites d'une instauration de ce traitement, d'abord d'une éruption cutanée et d'arthralgies puis, apparition d'une insuffisance rénale aiguë, d'une élévation des transaminases avec hyperéosinophilie et mise en évidence d'une uvéite bien documentée sur le plan ophtalmologique. Evolution favorable après arrêt de la lamotrigine et sous corticoïdes.

*Lee AR et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome with a primary presentation of acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. Retinal Cases & Brief Reports. 2017;11(2):100-103. DOI:10.1097/ICB.0000000000000299*

### **LISINOPRIL (Zestril\*...)**

**Angioedème intestinal** - Hépatogastro-entérologie

Série de 3 cas chez des patients (41 - 71 an) traités par cet IEC. Se manifestant cliniquement par des douleurs abdominales d'aggravation progressive avec phénomènes épisodiques de diarrhée. Ces trois cas sont présentés pour leur évaluation radiologique par IRM objectivant de façon impressionnante l'épaississement de la muqueuse intestinale plus particulièrement marqué dans certaines zones du jejunum avec oedème mésentérique et un certain degré d'ascite. Dans ces trois cas, évolution rapidement favorable à l'arrêt de l'IEC.

*Savino MR et al. MR imaging of intestinal angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors: Report of three cases and review of literature. Clinical Imaging. mai 2017;43:122-126. DOI:10.1016/j.clinimag.2017.03.001*

### **PIPERACILLINE TAZOBACTAM (Tozacilline\*)**

**Dermatose à IgA linéaires** - Dermatologie

Développée chez une femme de 47 ans recevant cet antibiotique pour des complications infectieuses à type de cellulite du pied (après traumatisme). Au 3ème jour du traitement, érythème prurigineux diffus du tronc et des extrémités. Puis, malgré l'arrêt du traitement, apparition de bulles. Diagnostic posé histologiquement.

*Adler NR et al. Piperacillin-tazobactam-induced linear IgA bullous dermatosis presenting clinically as Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis overlap. Clinical and Experimental Dermatology. avr 2017;42(3):299-302. DOI:10.1111/ced.13030*

### **RIVAROXABAN (Xarelto\*)**

**Néphropathie tubulo-interstitielle** - Néphrologie

Patient de 87 ans qui a présenté 2 jours après l'introduction de cet anticoagulant oral direct une dégradation de sa fonction rénale avec protéinurie, leucocyturie aseptique et hématurie microscopique. Pas d'anticorps antinucléaires ni de baisse du complément. Diagnostic d'atteinte tubulo-interstitielle à la biopsie avec des foyers de fibrose et des lésions glomérulaires non spécifiques. Evolution favorable à l'arrêt du médicament (et sous corticothérapie). Pas d'autre cas dans la littérature mais description d'une possible néphrotoxicité du rivaroxaban rapportée chez le rat.

*Dantec A et al. Néphrite tubulo-interstitielle au rivaroxaban. Presse Med. mai 2017;46:541-542.*

### **SERTRALINE (Zoloft\*...)**

**Hallucinations visuelles et auditives.** - Psychiatrie

Décrites chez une femme de 78 ans traitée pour une dépression. Evolution favorable dans les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement. Pas de réapparition sous citalopram. Rôle de l'inhibition de la recapture de dopamine ?

*Ozturk A et al. Remission in visual hallucinatory experiences after citalopram treatment in a patient with dementia: Citalopram in hallucinations. Geriatrics & Gerontology International. févr 2017;17(2):347-348. DOI:10.1111/ggi.12858*

## **THIOLCHICOSIDE ( génériques du Coltramyl\*, Miorel\*...)**

### **Syndrome de sevrage des benzodiazépines - Psychiatrie**

Survenue d'attaques de panique, de sueurs, tremblements, insomnie et de crise hypertensive après introduction d'un traitement par AINS (ibuprofène) et thiolchicoside pour douleurs musculaires cervicales chez un patient de 55 ans traité au long cours par escitalopram et bromazépam du fait de manifestations anxiodépressives. Disparition rapide de la symptomatologie après prise de bromazépam. Hypothèse formulée du rôle de l'antagonisme des récepteurs GABAA que peut induire le thiolchicoside (effet bien documenté sur le plan expérimental). Dans le cas présent, l'élévation tensionnelle pourrait être mise sur le compte de l'AINS.

*Lepelley M et al. Benzodiazepine withdrawal syndrome induced by thiolchicoside. European Neuropsychopharmacology. mars 2017;27(3):291 -292. DOI :10.1016/j.euroneuro.2017.01.004*

## **VINCRISTINE (Oncovin\*)**

### **Syndrome coronarien aigu - Cardiovasculaire**

Cas chez un patient de 49 ans dans le cadre du traitement d'un carcinome indifférencié agressif. Douleurs thoraciques de survenue spontanée dans les 2 jours de l'administration avec troubles de repolarisation et élévation de troponine. Evolution favorable, coronarographie faite ensuite normale, spasme coronarien.

*Gros R et al. Coronary Spasm after an Injection of Vincristine. Chemotherapy. 2017;62(3):169 -171. DOI :10.1159/000455224*



# VigipharmAmiens



| SOMMAIRE  | PAGE |
|---|------|
| <b>1. SAVOIR COMMUNIQUER SUR LE CHANGEMENT DE FORMULATION DU LEVOTHYROX®</b>  | 3    |
| <b>2. INFOS DE L'ANSM, DE L'EMA, DE LA FDA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b>   |      |
| A- Le Ginkor Fort® ne pas doit pas prescrit au cours de la grossesse et de l'allaitement. Tenir compte par ailleurs du risque hémorragique de ce médicament | 4    |
| B- Trimébutine (Débridat®, génériques) maintenant contre-indiquée chez l'enfant de moins de 2 ans et avec des indications restreintes par ailleurs          | 4    |
| C- Nécessité de vérifier le statut sérologique VHB avant de prescrire l'ibrutinib (Imbruvica®)  | 5    |
| D- Mise en garde sur le risque de confusion entre le médicament (Lyptos®) et le complément alimentaire (Lithos®)  | 5    |
| <b>3. QUELQUES ECHOS DES DERNIERES JOURNEES NATIONALES DE PHARMACOVIGILANCE</b>   | 6    |
| <b>4. QUELS SONT LES FACTEURS CONNUS COMME POUVANT MODIFIER L'ABSORPTION DIGESTIVE DE LA LEVOTHYROXINE ?</b>  | 8    |
| <b>5. UN RAPPORT DE LA CNAMTS, DE L'INSERM ET DE L'ANSM SUR LES NOUVELLES UTILISATIONS DU BACLOFENE. DES MODIFICATIONS DE SES CONDITIONS D'UTILISATION</b>  | 10   |
| <b>6. REFLETS DE LA LITTERATURE</b>   | 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-amiens>

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

**Rappel : 15<sup>ème</sup> Journée Régionale de Pharmacovigilance sur le thème central des Interactions Médicamenteuses le 19 octobre 2017**



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



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

Site internet et archives : [www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens](http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens)

La revue VIGIPHARMAMIENS est élaborée sans financement externe et sans conflit d'intérêt.



## Interactions médicamenteuses

**Judi 19 Octobre 2017**  
**de 8h15 à 17h**

Amphithéâtre des Instituts de  
Formation et des Écoles  
CHU Amiens Picardie - Site Sud  
Entrée Secondaire  
Rond-point sud - Route de Conty  
Amiens

**Comité d'organisation :**  
Dr Kamel MASMOUDI, Pr Michel ANDREJAK,  
Dr Valérie GRAS, Dr Youssef BENNIS



**INSCRIPTION :**  
Journéepharmacovigilance.limequery.com  
**Date limite d'inscription :** 2 octobre 2017



**RENSEIGNEMENTS :**  
Centre Régional de Pharmacovigilance  
Téléphone : 03 22 08 70 92  
journéepharmacovigilance@chu-amiens.fr



### MATIN

**8H15 : ACCUEIL DES PARTICIPANTS**

**8H45** - Ouverture de la journée

**9H** - Implications des cytochromes et  
des transporteurs dans les interactions  
médicamenteuses

Pr Laurent Becquemont, AHPH, Hôpital Bicêtre

**10H** - Quelles interactions lors de  
l'absorption digestive des médicaments ?

Dr Youssef Bennis, CHU Amiens-Picardie

**10H30 - PAUSE CAFÉ**

**11H** - Quelles interactions lors de  
l'élimination rénale des médicaments ?

Dr Claire Presne, CHU Amiens-Picardie

**11H30** - Vos cas cliniques

**12H30 DÉJEUNER**

### APRÈS-MIDI

**14H** - Mécanismes généraux des  
interactions de type pharmacodynamique

Pr Michel Andréjak, CHU Amiens-Picardie

**14H10** - Exemples d'interactions pouvant  
être responsables de dyskaliémie

Dr Sophie Liabeuf, CHU Amiens-Picardie

**14H25** - Exemples d'interactions pouvant  
être responsables de variations de la  
pression artérielle

Dr Julien Moragny, CHU Amiens-Picardie

**14H40** - Exemples d'interactions pouvant  
être responsables de troubles de la vigilance

Dr Kamel Masmoudi, CHU Amiens-Picardie

**14H55** - Exemples d'interactions pouvant  
être responsables d'un syndrome  
atropinique

Dr Céline Gonzalez, CHU Amiens-Picardie

**15H10** - Vos cas cliniques

**16H10** - Une année de pharmacovigilance  
(2016-2017)

L'équipe du Centre Régional de  
Pharmacovigilance

## **1- SAVOIR COMMUNIQUER SUR LE CHANGEMENT DE FORMULATION DU LEVOTHYROX®**

Nous avons évoqué dans VigipharmAmiens de mars dernier le changement de formulation des comprimés sécables de Lévothyrox®. Celui-ci avait deux objectifs :

1- permettre une meilleure stabilité de la teneur en principe actif (la lévothyroxine est connue pour sa marge thérapeutique étroite et les variations possibles des taux circulants chez certains patients) par l'acide citrique, substance présente dans l'alimentation.

2- supprimer le lactose, excipient à effet notoire (remplacé par de faibles doses de mannitol, doses dépourvues d'effet notoire).

Cette nouvelle forme, après vérification par deux études, de sa bioéquivalence en ce qui concerne les taux de lévothyroxine, a remplacé l'ancienne forme du Lévothyrox® à partir de mars 2017. Il était demandé de réaliser un dosage de TSH dans les 4 à 8 semaines après le changement de forme au moins pour certains patients [ceux traités pour un cancer de la thyroïde, présentant une pathologie cardiovasculaire, les enfants, les personnes âgées ainsi que les femmes enceintes (pour elles dans les 4 premières semaines)].

La nouvelle forme pouvait être distinguée de l'ancienne par une différence de couleur des boîtes et des blisters. Il était demandé que les patients soient informés de ces modifications et terminent leur stock d'anciennes boîtes avant de passer à celles correspondant à la nouvelle formule.

Il apparaît que cette information n'a peut-être pas été systématique tant de la part des prescripteurs (qui ont reçu la lettre de l'ANSM et des laboratoires Merck datée du 27/02) que des pharmaciens lors de la délivrance du produit. De nombreux patients ont, semble-t-il, été surpris par ce changement avec des boîtes différentes de celles qu'ils connaissaient jusque-là et lui ont attribué (à tort ou à raison ?) des troubles qu'ils ressentaient (fatigue, vertiges, perte de cheveux...), troubles qui pourraient éventuellement correspondre à un passage en dysthyroïdie.

Une pétition a alors circulé pour réclamer le retour à l'ancienne formulation et déplorer la communication insuffisante sur ce changement.

Il convient de rappeler **l'importance d'une INFORMATION DES PATIENTS** sur de tels changements concernant un traitement pris au long cours en indiquant que la molécule active, la lévothyroxine reste inchangée et qu'une vérification de la bonne adaptation de la dose (qui peut être assez variable chez certains patients même sans changement de la forme pharmaceutique) peut s'imposer.

La nécessité possible d'une modification des doses était connue avec l'ancienne formulation... et était un des éléments qui avait justifié son changement (pour améliorer la stabilité de la teneur en lévothyroxine tout au long de la conservation du médicament) ce qui nécessite des contrôles réguliers du taux de TSH à un rythme adapté à chaque patient.

Les symptômes associés à des taux excessifs de lévothyroxine (correspondant à un état d'hyperthyroïdie) ou insuffisants (hypothyroïdie) ne sont pas très spécifiques et sont assez variables d'un patient à un autre. Parmi les plus caractéristiques :

- symptômes pouvant être liés à un état d'hypothyroïdie : fatigue inhabituelle, constipation, sensation de « ralentissement » général...

- symptômes pouvant être liés à un état d'hyperthyroïdie : sueurs, tachycardie, sensation d'excitation...

**Ces symptômes ne sont pas spécifiques et leur survenue doit systématiquement faire réaliser un dosage de TSH.**

Les patients qui ressentent de nouveaux symptômes, qu'ils apparaissent dans les suites du changement de formulation ou non **doivent consulter leur médecin** lequel **devra demander un dosage de TSH.**

Un message important à donner est de ne **jamais** arrêter le traitement sans avis médical.

Une mise à jour du document questions-réponses a été proposée à ce sujet par l'ANSM (1).

De nombreuses notifications d'effets indésirables attribués au Lévothyrox® nouvelle formule nous parviennent actuellement (le plus souvent alors qu'il n'y a pas eu de consultation du médecin et a fortiori de dosage de TSH) et seront analysées comme toute déclaration de pharmacovigilance (avec si nécessaire des demandes d'informations complémentaires).

Il a par ailleurs été rappelé qu'il ne fallait reporter la prescription de Lévothyrox vers la forme gouttes (L-thyroxine SERB) qui doit être réservée aux enfants de moins de 8 ans et aux personnes ayant des troubles de déglutition pour lesquels il n'existe pas d'alternative.

Dans ce numéro de VigipharmAmiens, est évoquée une revue générale de facteurs démontrés comme pouvant modifier l'absorption digestive de la lévothyroxine.

1- Questions/réponses. Lévothyrox : changement de formule et de couleurs des boîtes et des blisters. ANSM, Août 2017.

Texte relu et approuvé par Madame le Pr Rachel Desaillood du service d'Endocrinologie du CHU d'Amiens.

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

### **A- Le Ginkor Fort® ne doit pas être prescrit au cours de la grossesse et de l'allaitement. Tenir compte par ailleurs du risque hémorragique de ce médicament**

Le Ginkor Fort® (association de Ginkgo biloba, d'heptaminol et de troxérutine) a des indications dans le traitement des symptômes associés à une insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primodécubitus...) et des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

Après réévaluation des données de sécurité et d'efficacité, il est demandé (modification du RCP justifiées par les effets vasoconstricteurs de l'heptaminol et anti-agrégants plaquettaires du ginkgo biloba) :

- **De ne pas l'utiliser au cours de la grossesse et de l'allaitement**
- **De l'utiliser avec prudence en cas de terrain à risque hémorragique et/ou de traitement anticoagulant ou anti-agrégant plaquettaire** (et d'interrompre ce traitement 3 à 4 jours avant une intervention chirurgicale)

Dans le RCP, sont ajoutés parmi les effets indésirables de ce médicament : hypertension et très rares réactions anaphylactiques.

Au niveau des interactions, il est par ailleurs signalé qu'une étude a montré une augmentation de la concentration au pic de la **nifédipine** (jusqu'à + 100%) avec vertiges et bouffées de chaleur et que, par ailleurs, il est déconseillé d'utiliser le Ginkor Fort® en association avec l'**éfavirenz** (Sustiva®, ...) du fait d'une diminution des concentrations de cet anti-VIH.

Lettre aux professionnels de santé. Ginkor Fort. Ne pas utiliser pendant la grossesse et l'allaitement. Mises à jour des informations sur les interactions médicamenteuses et les effets indésirables. ANSM 25 juillet 2017.

### **B- Trimébutine (Débridat®, génériques) maintenant contre indiquée chez l'enfant de moins de 2 ans et avec des indications restreintes par ailleurs**

Dans le cadre de la réévaluation des médicaments dont l'AMM a été octroyée avant 2005 selon une procédure nationale, le profil de pharmacovigilance de cet antispasmodique musculotrope autorisé depuis les années 70 a été revu.

Celui-ci est dominé par des **effets cutanés et immuno-allergiques**. Des effets neurologiques (sommolence, convulsions) et cardiaques (bradycardie et tachycardie ventriculaire) sont également rapportés en cas de surdosage.

Ainsi, au regard du **faible niveau de preuve d'efficacité chez l'enfant de moins de 2 ans** et en raison des risques d'effets indésirables graves, les spécialités à base de trimébutine sont désormais contre indiquées chez l'enfant de moins de 2 ans.

**Certaines indications disparaissent par ailleurs, l'utilisation est maintenant restreinte :**

- Pour la voie orale, au traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux
- Pour la forme injectable, ainsi que la préparation d'examens radiologiques ou endoscopiques, au traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux, lorsque l'utilisation de la voie orale n'est pas possible

Les spécialités granulés pour suspension buvable en flacon (Débridat® granulés pour suspension, Débridat® enfant et nourrisson 4,8 mg/ml granulés pour suspension buvable en flacon et Débridat® granulés pour suspension buvable en flacon) sont « transitoirement retirées du marché » dans l'attente d'une remise à disposition mentionnant la contre-indication chez les enfants de moins de 2 ans.

L'ANSM a prononcé des rappels de lots de Débridat ® enfant et nourrisson 4,8 mg/ml, car ils ne mentionnent pas cette contre-indication.

Pour rappel (cf VigipharmAmiens de juillet 2017), le Proctolog® (crème rectale et suppositoires) associant trimébutine et ruscogénine, a vu récemment son AMM suspendue du fait d'un rapport bénéfice-risque défavorable.

ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Trimébutine (Debricalm®, Débridat® et ses génériques) : modification des indications et contre-indication chez l'enfant de moins de 2 ans.

### **C-Nécessité de vérifier le statut sérologique VHB avant de prescrire l'ibrutinib (Imbruvica®)**

Cet inhibiteur de tyrosine kinase est commercialisé en France depuis 2014 avec une indication thérapeutique dans plusieurs hémopathies malignes (lymphomes de cellules du manteau, leucémies lymphoïdes chroniques, maladie de Waldenström). Il a été rapporté dans les essais cliniques des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (de façon peu fréquente) ainsi qu'un décès associé à une telle réactivation (mais dans un contexte de mélanome métastasé).

A côté de la recherche systématique d'une infection VHB avant de commencer un traitement par Imbruvica®, il est recommandé :

- De faire bénéficier les patients VHB positifs d'une consultation chez un spécialiste en hépatologie avant l'instauration du traitement
- De surveiller les patients VHB positifs traités par Imbruvica® et de mettre en œuvre la prise en charge médicale usuelle dans la prévention de la réactivation du VHB

Les mêmes recommandations existent déjà pour d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase BCR-ABC (Glivec®, Tassigna®, Sprycel®, Bosulif®, Iclusig®)

Lettre aux professionnels de santé Imbruvica® (ibrutinib) et risque de réactivation de l'hépatite B : le dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) doit être réalisé avant l'initiation du traitement (ANSM, 17 juillet 2017).

### **D- Mise en garde sur le risque de confusion entre le médicament (Lytos®) et le complément alimentaire (Lithos®)**

Le Lytos® est un biphosphonate (clodronate disodine) cp à 520 mg utilisé en relais de la forme iv dans le traitement des hypercalcémies malignes et des ostéolyses malignes avec ou sans hypercalcémie.

Le Lithos® est quant à lui un complément alimentaire cp à libération lente contenant du potassium et du magnésium avec une allégation thérapeutique dans les pertes hydriques par hypersudation, hyperdiurésie et diarrhée.

Même si l'orthographe de ces deux noms commerciaux est différente, leur écriture est proche et leur prononciation identique, ce qui peut être à l'origine d'erreurs médicamenteuses. Une vigilance particulière est donc recommandée vis-à-vis de ce risque.

Il est recommandé pour le prescripteur :

- Lors de la prescription de Lytos®, de mentionner systématiquement sur l'ordonnance sa dénomination commune internationale [NDLR : mention par ailleurs obligatoire depuis janvier 2015] le clodronate, en plus de son nom commercial
- Lors de la prescription du complément alimentaire Lithos, et plus généralement pour tous les compléments alimentaires d'ajouter le statut du produit « complément alimentaire », de les séparer des médicaments et de mentionner « à titre de conseil »

Pour les pharmaciens, il est recommandé en cas de doute de vérifier la prescription auprès du médecin, d'échanger avec le patient sur l'indication et les précautions d'emploi. Une attention particulière est demandée lors des commandes et de la réception des produits.

Attention aux confusions entre le médicament Lytos® (clodronate de sodium tétrahydraté) et le complément alimentaire Lithos® (citrate de potassium et de magnésium). Point d'information (ANSM, ANSES, 25 juillet 2017).

### **3-QUELQUES ECHOS DES DERNIERES JOURNEES NATIONALES DE PHARMACOVIGILANCE**

**Présentation d'une enquête de pharmacovigilance sur la base nationale concernant l'alitrétinoïne (Toctino®), CRPV de Tours avec plusieurs autres CRPV dont celui d'Amiens.**

Ce médicament est indiqué dans l'eczéma chronique sévère des mains ne répondant pas aux autres traitements. Les effets indésirables les plus souvent notifiés sont d'ordre psychiatrique essentiellement dépression avec idées suicidaires (plus grande fréquence qu'avec les autres rétinoïdes, non détection dans les essais cliniques du fait que les patients à risque étaient exclus).

Cette évaluation retrouve aussi des effets non répertoriés dans le RCP, événements cardiovasculaires (intérêt d'un bilan lipidique avant de commencer le traitement) ainsi que des pancréatites et des hémorragies digestives. Est enfin retrouvée la notion de prise de ce médicament par des femmes enceintes... d'où la justification récente (04/2017) de réserver la prescription de ce médicament aux dermatologues.

**Effets indésirables induits par le tramadol tels qu'enregistrés dans la base nationale de PV.**

Ont été analysés 1512 cas (âge moyen de 61,6 ans) dont 57 (3,8%) d'évolution fatale. Les plus fréquents étaient d'ordre neurologique (troubles de la conscience et convulsions) puis des effets psychiatriques (troubles confusionnels, hallucinations) et enfin digestifs (nausées, vomissements). On retrouve également 21 cas d'hypoglycémie, 32 d'hyponatrémie (mais toujours en association à d'autres médicaments suspects), 24 syndromes sérotoninergiques (attendus avec ce médicament inhibant la recapture de la sérotonine).

Parmi les effets indésirables ne figurant pas dans le RCP sont retrouvés 132 effets hépatobiliaires (mais des données pour de tels effets existent dans la littérature), 24 pancréatites, des arrêts cardiaques (dans des cas de surdosage), 41 leuco-neutropénies, 18 thrombopénies et enfin des effets cutanés dont des réactions bulleuses.

Le détail de ces données figure dans un article du prochain numéro de la revue Thérapie <http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2017.03.004.004> auquel le CRPV d'Amiens est associé et où les effets hépatobiliaires sont plus particulièrement discutés avec le rôle d'une majoration du risque hépatique du paracétamol dans le cadre des associations des deux médicaments à l'origine d'hépatites cytolytiques alors que les atteintes hépatiques sous tramadol seul sont de type cholestatique.

## **Interaction clarithromycine-paroxétine (cas présenté par le CRPV de Nice)**

S'étant traduite par la survenue chez une patiente de 51 ans traitée au long cours pour syndrome dépressif par la paroxétine : à la suite d'une infection pulmonaire ayant justifié un traitement antibiotique par clarithromycine 7 jours plus tôt, hospitalisation pour confusion avec hallucinations, propos incohérents, vomissements, diarrhée et tremblement (tableau évoquant un syndrome sérotoninergique). Evolution favorable à l'arrêt des deux médicaments. Rôle vraisemblable d'une inhibition enzymatique même si la paroxétine est plutôt métabolisée via le CYP2D6 et que la paroxétine est un inhibiteur surtout CYP3A4.

## **Bégaiements sous olanzapine**

Cas clinique notifié au CRPV de Tours d'une patiente de 60 ans aux antécédents anxio-dépressifs. Dans les 24h suivant l'instauration d'un traitement par olanzapine, apparaît un bégaiement (associé à des gastralgies). Ces troubles ont duré tant que le traitement était maintenu et ont disparu rapidement à l'arrêt de l'olanzapine. Quelques cas de bégaiements associés à la prise d'olanzapine ou de clozapine ont été rapportés dans la littérature (9 cas dans 4 articles retrouvés par les auteurs).

Il s'agit d'un effet paradoxal puisqu'il est proposé que le bégaiement peut être la conséquence d'une hyperactivité dopaminergique. Des neuroleptiques comme l'olanzapine ou la clozapine ont été rapportés pouvoir améliorer le bégaiement dans des cas cliniques de la littérature.

## **Les AINS peuvent être responsables de fasciite nécrosante même s'ils sont administrés par voie locale (à propos d'un cas du CRPV de Montpellier)**

Fasciite nécrosante du pied après application locale de kétoprofène gel et de 2 antibiotiques pour un intertrigo avec nécessité d'une prise en charge chirurgicale et d'une antibiothérapie iv.

## **Des effets indésirables musculo-squelettiques associés au rivaroxaban (CRPV d'Angers)**

L'essentiel des effets indésirables avec ce médicament sont tout naturellement des effets hémorragiques. On retrouve cependant aussi des effets non hémorragiques responsables de phénomènes douloureux (myalgies, arthralgies, douleurs osseuses avec gêne à la marche) apparus en moyenne dans les 7 jours après l'instauration du traitement et disparaissant en quelques jours après l'arrêt. Dans ces cas, il n'existait pas d'autre médicament suspect comme des quinolones ou des statines. Dans un cas, les myalgies et arthralgies ont récidivé après ré administration de rivaroxaban. A connaître.

## **Place des médicaments dans la survenue d'entérocrites nécrosantes néonatales**

Les entérocrites nécrosantes sont des affections digestives particulièrement graves du nouveau-né et du nourrisson (responsables d'ulcérations, perforations intestinales, collapsus, hypoxie, acidose métabolique...) dont les mécanismes ne sont pas bien connus et dont les facteurs de risque proposés sont nombreux. Parmi ceux-ci des médicaments (ce qui semble surtout établi pour les AINS). Une enquête conduite par le CRPV de Lyon a analysé les cas de la base nationale de PV. Les médicaments qui ressortent sont les antirétroviraux, les corticoïdes, les antibiotiques pour l'exposition in utero ; pour les médicaments pris après la naissance, les antirétroviraux, la caféine et les AINS. Les mécanismes en cause peuvent varier : ischémie intestinale, bactéries pathogènes dans la flore digestive...La présente approche rétrospective peut être critiquée mais il faut bien prendre en compte le fait que les données dans ce domaine restent limitées et souvent contradictoires. A suivre.

## **Des effets indésirables psychotiques sous anti-TNF alpha, un risque mal connu**

Malgré une très large utilisation maintenant de ces médicaments dans différentes pathologies en particulier la polyarthrite rhumatoïde et les maladies inflammatoires du tube digestif, leurs effets indésirables neuropsychiatriques éventuels restent mal connus. Les effets de ce type qui sont rapportés sont essentiellement des manifestations dépressives, des manifestations à type d'épisodes maniaques ou de psychoses. L'analyse des cas notifiés en France fait néanmoins état de 184 cas de nature psychiatrique dont 71 cas de type psychotique (décrits sous les termes de troubles maniaques,

psychoses, agitations psychomotrices, euphories, hallucinations, troubles de la personnalité et augmentation de la libido). Dans près de 80% de ces cas, l'anti TNF était le seul médicament suspect. Le délai de survenue était très variable, de quelques heures à quelques mois. Ces manifestations ont disparu totalement dans 2/3 des cas où l'anti-TNF a été interrompu. Dans 3 des cas où l'anti TNF a été repris après une telle interruption, la symptomatologie psychiatrique est réapparue.

### **Acide fusidique (Fucidine®, ...) et statines, une interaction médicamenteuse à connaître**

A la suite d'un cas sévère de rhabdomyolyse associé à l'interaction entre une statine et l'acide fusidique, le CRPV de Bordeaux a analysé les cas enregistrés dans la base de pharmacovigilance de l'OMS (Vigibase). Correspondaient à cette interaction 198 cas (provenant d'Europe dans 81% des cas). Les deux statines les plus largement en cause étaient l'atorvastatine (95 fois) et la simvastatine (81 fois) puis, avec une fréquence très nettement plus faible, la rosuvastatine, la pravastatine et la fluvastatine. La durée moyenne de l'association statine-acide fusidique était de 31 jours et l'âge moyen des patients de 68 ans. L'évolution était fatale dans 38 cas. Le principal mécanisme proposé pour cette interaction est le phénomène d'inhibition enzymatique par l'acide fusidique avec implication du cytochrome 3A4, d'autres mécanismes pouvant aussi être en cause (compétition au niveau de protéines de transport...).

### **Apparition sous dabigatran (Pradaxa®) d'une néphrotoxicité (CRPV de Rennes)**

Patient de 63 ans traité pour une ACFA développant une insuffisance rénale aiguë (IRA) avec hématurie macroscopique avec surdosage en dabigatran confirmé biologiquement. Pas de mécanisme obstructif de l'IRA. A la biopsie rénale réalisée à distance, nécrose tubulaire avec fibrose interstitielle. Rôle en fait retenu de cylindres hématiques tubulaires. Amélioration partielle de la fonction rénale après arrêt. Rôle d'une obstruction rénale associée à une hémorragie dans l'interstitium rénal (déjà décrit avec la warfarine).

### **Etude comparative de l'allongement de l'espace QT avec les différents ISRS**

Le CRPV de Toulouse a analysé les données de la base OMS de pharmacovigilance Vigibase sur le sujet. Sur les 855 cas notifiés, les deux ISRS les plus souvent en cause sont le **citalopram** (35%) et l'**escitalopram** (20%). Le risque a été trouvé multiplié par 3,35 en cas de prise de citalopram et de 2,5 en cas de prise d'escitalopram alors qu'il n'est pas modifié voire diminué avec les autres ISRS.

### **Effets de l'exposition in utero aux ISRS : allongement de l'intervalle QT chez 2 nouveaux nés exposés**

Deux cas ont été présentés par le CRPV de Montpellier, l'un exposé in utero à la **sertraline** (Zoloft®) l'autre à l'**escitalopram** (Séroplex®). Dans le premier cas, bradycardie le premier jour de vie amenant à la réalisation d'un ECG, lequel met en évidence un QT à 498 msec (N<460). Au 4<sup>ème</sup> jour de vie, QT à 317 msec. Dans le deuxième cas, tachycardie fœtale, naissance prématurée, QT à 470 msec qui se normalisera ensuite. Risque à ajouter aux autres connus ou suspects avec les ISRS lors de la prise par la femme enceinte (dont le risque certes faible mais maintenant confirmé de malformations cardiaques en cas de prise lors du premier trimestre de grossesse).

### **Hypersexualité : un nouvel effet indésirable du donépézil (Aricept®)**

A propos d'un cas chez un homme de 71 ans qui quelques jours après instauration de ce traitement pour une maladie d'Alzheimer, sollicitations fréquentes, inhabituelles et inappropriées de son épouse pour des rapports sexuels, ce qui a duré 3 mois et a cessé après arrêt du traitement. Dans la base nationale sont retrouvés 2 cas similaires (dont un validé par le CRPV d'Amiens) chez des patientes de 85 et de 88 ans après respectivement 1 mois et 3 mois de prise de donépézil. Dans les deux cas, régression à l'arrêt et réapparition lors de la reprise du donépézil. Par contre, 30 cas dans la base OMS et 5 cas publiés. Les phénomènes d'hypersexualité peuvent être liés à une stimulation dopaminergique (conséquence de l'inhibition de l'acétylcholinestérase ?) (données expérimentales en ce sens). En fait, pas de cas avec les autres inhibiteurs de cholinestérase utilisés dans la maladie d'Alzheimer, la galantamine ou la rivastigmine Particularités pharmacologique du donépézil ? Par des effets sur d'autres récepteurs comme les récepteurs opiacés de type sigma (affinité modérée rapportée) ?

## Troubles visuels associés à la prise de ciprofloxacine

Description par des pharmacovigilants tunisiens d'un cas d'atteinte oculaire imputable à cette fluoroquinolone. Patiente de 56 ans traitée pour otite depuis 2 jours et qui présente une vision floue et double avec céphalées. Evolution favorable à l'arrêt du traitement (disparition de toute anomalie dans les 3 jours). Les effets indésirables oculaires sont rares. Sont mentionnés dans le RCP « troubles de la vision (rares), distorsion de la vision des couleurs (très rares) ».

## Les anti-PD1 nivolumab (Opdivo®) et pembrolizumab (Ketruda®) peuvent être responsables de cardiomyopathies sévères

Ces deux médicaments qui font partie des inhibiteurs de « check point » ou points de contrôle de l'immunité permettant l'action des lymphocytes T contre les cellules tumorales se sont imposés d'abord dans le traitement du mélanome malin puis de celui des cancers du poumon non à petites cellules, puis d'autres cancers comme le cancer du rein (pour le nivolumab). Parmi les effets auto-immuns qu'ils peuvent induire, figurent des atteintes cardiaques dont 8 avec le nivolumab et 2 avec le pembrolizumab (dont 1 en association avec un autre type d'anti-check-point, l'ipilimumab (Yervoy®)). L'évolution a été favorable en cas d'arrêt précoce associé à une corticothérapie, FATALE DANS DEUX CAS ; il s'agissait **d'altérations sévères de la contractilité myocardique** parfois de survenue très précoce sans le plus souvent d'antécédents de cardiopathie, avec parfois association à une atteinte musculaire (myosite).

## 4-QUELS SONT LES FACTEURS CONNUS COMME POUVANT MODIFIER L'ABSORPTION DIGESTIVE DE LA LEVOTHYROXINE ?

La lévothyroxine, isomère lévogyre de l'hormone naturelle qu'est la thyroxine est devenue depuis le début des années 60 le traitement de référence de l'hypothyroïdie. Dès le début de son utilisation, s'est posé le problème d'un index thérapeutique étroit pour ce médicament administré à de très faibles doses (microgrammes). Un niveau particulièrement concerné par la variabilité potentielle des taux obtenus après sa prise est l'absorption digestive. Celle-ci se fait (après désintégration et dissolution de la forme pharmaceutique dans l'estomac) plus particulièrement au niveau du jéjunum et de l'iléon (60 à 82% y sont normalement absorbés dans les 3h qui suivent la prise orale). L'épithélium intestinal présente une faible perméabilité pour la lévothyroxine et son absorption doit faire intervenir des systèmes de transport des anions organiques.

Nous présentons les différents facteurs pouvant modifier l'absorption de la lévothyroxine en nous basant sur une revue exhaustive des publications sur le sujet publiée début 2017 (1).

### Etat pathologique pouvant intervenir :

- **La maladie cœliaque** (qui est souvent associée à la thyroïdite d'Hashimoto) peut être à l'origine de poussées qui sont associées à une baisse d'absorption de nombreux médicaments dont la lévothyroxine, celle-ci étant restaurée par le passage à un régime sans gluten.
- **L'intolérance au lactose** a été rapportée comme étant une cause possible de moindre absorption de la lévothyroxine.
- Une réduction d'absorption a également été documentée au cours des **infections à *Helicobacter pylori*** et/ou les **gastrites atrophiques**. Des cas ont été rapportés où l'éradication d'une infection à *Helicobacter pylori* chez un patient traité par lévothyroxine s'est associée à l'apparition d'un surdosage en lévothyroxine avec signes cliniques d'hyperthyroïdie.
- **La chirurgie bariatrique** peut également être à l'origine de réduction d'absorption de lévothyroxine.

**L'alimentation** peut également interférer avec l'absorption de la lévothyroxine. **Il convient de rappeler que la lévothyroxine doit être prise en une prise au moins une demi-heure avant le petit déjeuner (plutôt 1 heure avant)**. Une étude publiée en 2010 suggère l'intérêt possible d'une prise vespérale de lévothyroxine avec une meilleure biodisponibilité du fait de l'allongement du temps de transit intestinal (2) mais des publications ultérieures ont fait état d'une plus grande variabilité des taux de TSH avec la prise vespérale.

Des diminutions de la biodisponibilité de la lévothyroxine ont été plus particulièrement décrites avec l'alimentation riche en fibres, le soja, le café (interaction bien documentée), le jus de pamplemousse (rôle d'un effet sur les systèmes de transport ?). A l'opposé, la vitamine C majore l'absorption digestive de la lévothyroxine.

**Des interactions médicamenteuses** existent par ailleurs au niveau de l'absorption digestive de la lévothyroxine :

- avec l'**hydroxyde d'aluminium** (Maalox®, Gastropulgite®...) et avec les sels de calcium (intervalle recommandé d'au moins 2h).
- avec le **sulfate de fer** (même délai minimum entre les prises, ce qui d'après certains cas publiés peut ne pas suffire)
- avec le **lanthane** (Fosrénol®) utilisé comme chélateur du phosphate alimentaire
- avec l'**orlistat** (Xénical®) avec des recommandations d'un intervalle d'au moins 4h entre 2 prises
- avec les **résines échangeuses d'ions utilisées pour traiter les hyperkaliémies** (Kayexalate®, Keskali®). Très récemment, cette interaction a été également décrite avec le patiromer (qui sera commercialisé en 2018 dans la même indication) avec une division par 4 de la quantité de lévothyroxine absorbée en cas de co-administration, cette interaction disparaissant lorsque les prises sont séparées de 3h (3)
- avec une autre résine, la **cholestyramine** (Questran®) utilisée pour complexer les acides biliaires et empêcher leur absorption digestive et ainsi leur cycle entéro-hépatique. Une étude a montré une multiplication par 2 de la détection de lévothyroxine dans les selles, interaction non complètement supprimée par un intervalle de 4 à 5h entre les prises. Ce médicament a été utilisé avec succès pour traiter les hyperthyroïdies « iatrogènes ».
- avec le **sucralfate** (Kéal®) utilisé pour favoriser la cicatrisation des ulcères gastroduodénaux, une réduction de l'absorption de lévothyroxine a également été rapportée.
- avec les **IPP** pour lesquels des publications font état d'une moindre absorption de la lévothyroxine en cas d'association à l'oméprazole et le lansoprazole, des données contradictoires existant avec les autres IPP.

Ces facteurs d'interférence avec l'absorption de la lévothyroxine sont d'autant plus à prendre en compte que de faibles variations des concentrations circulantes peuvent être à l'origine de signes d'hypo ou d'hyperthyroïdie.

- (1) Skelin M et coll. Factors influencing gastrointestinal absorption of levothyroxine : a review. Clin Ther 2017 ; 39 : 378-403.
- (2) Bolk N et coll Effects of evening vs morning levothyroxine intake Arch Int Med 2010 ; 170 : 1996-2003
- (3) Lesko LS et coll Evaluation of the potential for drug interactions with patiromer in healthy volunteers. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2017 ; 22 : 434-46.

Texte relu et complété par Madame Pr DESAILLOUD (Service d'Endocrinologie du CHU d'Amiens)

## **5-UN RAPPORT DE LA CNAMTS, DE L'INSERM ET DE L'ANSM SUR LES NOUVELLES UTILISATIONS DU BACLOFENE. DES MODIFICATIONS DE SES CONDITIONS D'UTILISATION**

Ce rapport concerne les données d'utilisation en vie réelle du baclofène en France de 2009 à 2015 dans des indications autres que celles de l'AMM (contractures spastiques de la SEP, d'affections médullaires ou d'origine cérébrale), en particulier dans la prise en charge de la dépendance à l'alcool (plus de 2/3 de l'utilisation actuelle).

Depuis 2014, cette utilisation chez les patients alcoolo-dépendants est autorisée dans le cadre d'une RTU (recommandation temporaire d'utilisation) laquelle date de 2014 et a été reconduite en mars 2017.

Les doses élevées (plus de 75mg/j) restent minoritaires mais leur proportion a triplé en 2 ans (3% en 2013, 9% en 2015). Plus de 1400 patients ont reçu des doses supérieures à 300mg/j.

De façon fréquente, la durée de ces traitements est relativement courte, ce qui est vrai aussi pour les autres médicaments utilisés dans l'alcoolo-dépendance (acamprosate, naltrexone, nalméfène, disulfiram), 4 patients sur 5 arrêtent définitivement leur traitement dans les 6 premiers mois.

Pour les doses supérieures à 180 mg/j, ce rapport fait état d'un risque augmenté par rapport à l'utilisation des autres médicaments de l'alcoolodépendance (+46% pour les hospitalisations, +127% pour les décès).

Pour les doses entre 30 et 75mg/j, le sur-risque d'hospitalisation et celui de décès n'est que faiblement augmenté.

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence, utilisation par les patients ayant plus forte dépendance en association vraisemblablement à davantage de co-morbidités.

La RTU du baclofène a été modifiée dans les suites de cette étude avec :

- Une diminution de la dose maximale autorisée pour la prise en charge de l'alcoolodépendance (à 80mg/j)
- La recommandation d'une réduction progressive des doses (si elles sont supérieures à 80mg/j du fait du risque en cas de baisse trop rapide des doses de survenue d'un syndrome de sevrage (par ex 10 à 15 mg tous les 2 jours avec surveillance rapprochée).

Ce rapport fait également état d'une dérive de l'utilisation du baclofène dans les douleurs rhumatologiques (potentiellement 3000 patients) et dans la démence (11500 personnes âgées de plus de 80 ans traitées par baclofène sur la période de 7 ans étudiée).

Par ailleurs, l'ANSM renouvelle son appel à la prudence en cas de prescription de baclofène chez les patients présentant des troubles psychiatriques, en raison du risque d'aggravation d'une pathologie psychiatrique sous-jacente et/ou du potentiel risque suicidaire, (communiqué du 25/07/2017).

Résultats de l'étude sur les usages et la sécurité du baclofène en France entre 2009 et 2015 communiqué de l'ANSM 03/07/2017.

RTU du baclofène : posologie maximale abaissée à 80mg/j du fait du risque accru d'hospitalisation et de décès au-delà de cette dose. Lettre aux professionnels de santé ANSM 25/07/2017.

Etude CNAMTS-ANSM-INSERM, Le Baclofène en vie réelle en France entre 2009 et 2015. Usages, persistance et sécurité, et comparaison aux traitements des problèmes d'alcool ayant une autorisation de mise sur le marché. Rapport juin 2017.

## **6- REFLETS DE LA LITTERATURE**

### **ADALIMUMAB (Humira\*)**

#### **Syndrome SAPHO - Rhumatologie**

Chez un patient de 45 ans traité pour une maladie de Crohn qui a développé ce syndrome après la 5ème injection de l'anti-TNF (SAPHO = Synovite - Acné - Pustulose palmoplantaire - Hyperostose - Ostéite, maladie rare 1/50 000 hbts). Chez ce patient, douleurs osseuses et articulaires, acné diffuse, fièvre, extension des douleurs à l'ensemble des articulations particulièrement au niveau acromio claviculaire, sternoclaviculaire et sternocostal. Inefficacité des AINS et efficacité des corticoïdes avec réapparition du syndrome lors de la réduction de la dose des corticoïdes. Evolution favorable sous methotrexate faible dose. En imagerie, érosions et oedème osseux au niveau des articulations sterno-claviculaires. Evolution en fait non concluante (poursuite de l'évolution de ce syndrome apparu à l'introduction de ce traitement). A considérer comme réaction paradoxale. Les anti-TNF alpha sont en effet considérés comme des médicaments efficaces dans les formes résistantes de syndrome SAPHO.

*Amano H et al. Paradoxical SAPHO syndrome observed during anti-TNF- $\alpha$  therapy for Crohn's disease. *Biologics: Targets and Therapy*. mai 2017; Volume 11:65 -69. DOI :10.2147/BTT.S134508*

### **ADEFOVIR (Hepsera\*)**

#### **Tubulopathie proximale (Syndrome de Fanconi) - Néphrologie**

Série de 4 cas après traitement prolongé par cet antirétroviral (2 à 9 ans) chez des patients de 53 - 61 ans. Mis en évidence à la suite de la survenue de douleurs osseuses diffuses d'aggravation progressive associées dans un cas à des fractures costales. Diminution marquée de la densité osseuse. Mise en évidence d'une tubulopathie proximale avec acidose, hypokaliémie, hyperchlorémie... Evolution favorable des anomalies biologiques et des douleurs osseuses à l'arrêt du traitement (et sous calcium et vitamine D). Effet indésirable décrit par ailleurs avec un autre inhibiteur nucléotidique de la transcriptase de structure proche, le ténofovir (voir article récent dans la Presse Médicale cité dans ce numéro).

*Pan F et al. Long-term adefovir therapy may induce Fanconi syndrome : a report of four cases. Experimental and therapeutic medicine. 14(1):424 -430.*

### **AMOXICILLINE**

#### **Syndrome de Kounis - Cardiovasculaire**

Syndrome coronarien aigu survenant dans un contexte allergique responsable de vasospasme des coronaires ici chez un patient de 60 ans hospitalisé pour douleurs thoraciques survenues dans les suites proches d'une prise d'amoxicilline. Développement ensuite d'une sensation de malaise avec prurit, bouffées de chaleur, dyspnée et troubles de conscience. A l'examen, urticaire généralisée. A l'ECG, élévation de ST dans les dérivations inférieures. Traitement par corticoïdes, antihistaminiques et thrombolyse. Mise en évidence d'une sténose coronaire traitée par angioplastie et stent. Evolution compliquée avec issue fatale.

*Omri M et al. Management of Kounis syndrome: two case reports. Journal of Medical Case Reports [Internet]. déc 2017 [cité 16 août 2017];11(1). Disponible sur:*

*<http://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-017-1310-7DOI:10.1186/s13256-017-1310-7>*

### **AZATHIOPRINE (Imurel\*)**

#### **Carcinome cutané à cellules squameuses - Dermatologie**

Deux cas retrouvés lors de l'évaluation retrospective de 53 dossiers de patients transplantés rénaux ayant reçu de l'azathioprine, ces deux cas ayant pu être traités chirurgicalement.

*Ducroux E et al. Risk of Aggressive Skin Cancers After Kidney Retransplantation in Patients With Previous Posttransplant Cutaneous Squamous Cell Carcinomas: A Retrospective Study of 53 Cases. Transplantation. avr 2017;101(4):e133 -e141. DOI:10.1097/TP.0000000000001644*

### **BLEOMYCINE (Bléomycine\*)**

#### **Fibrose pulmonaire - Pneumologie**

Chez un patient de 20 ans traité pour un carcinome testiculaire métastatique (en association avec étoposide et cisplatine). Détresse respiratoire en post-opératoire après 3 cures de chimiothérapie révélant une pneumopathie interstitielle diffuse bilatérale avec épaississement interstitiel marqué au scanner. Evolution rapidement défavorable malgré corticothérapie à fortes doses, ventilation en pression positive puis ECMO (oxygénation par membrane extra corporelle) pendant plus de 100 jours. Transplantation pulmonaire bilatérale ensuite.

*Narayan V et al. Bilateral Lung Transplantation for Bleomycin-Associated Lung Injury. The Oncologist. mai 2017;22(5):620 -622. DOI:10.1634/theoncologist.2016-0437*

### **CEFAZOLINE (Céfacidal\*, Kefzol\*...)**

#### **Vascularite leucocytoclasique - Dermatologie**

Patient de 67 ans traité par céfazoline pour une arthrite septique staphylococcique, apparition de lésions érythémateuses des extrémités avec aspect de purpura avec des phlyctènes. Pas d'hyperéosinophilie. A la biopsie, infiltration du derme en périvasculaire par des leucocytes et des éosinophiles. Evolution favorable avec modification de l'antibiothérapie (remplacement de la céfazoline par de la vancomycine).

*Ali N et al. Cefazolin as a cause of leukocytoclastic vasculitis. Clinical Case Reports. juin 2017;5(6):1051 -1053. DOI:10.1002/ccr3.992*

### **CLOZAPINE (Léponex\*)**

#### **Cardiomyopathie - Cardiovasculaire**

Série de 4 patients traités pour schizophrénie dans un centre hospitalier australien (28 - 44 ans) dont 3 diagnostiqués à la suite d'une mort subite avec à l'autopsie cardiomégalie (dans 1 cas avec lésions coronariennes associées). Dans 3 cas, facteurs de risque cardiovasculaire avec obésité. Dans le quatrième cas, révélation par des poussées d'insuffisance cardiaque. Evolution favorable à l'arrêt et normalisation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Dans un cas où, 4 ans plus tard, le traitement a été repris du fait d'une limitation des options thérapeutiques, réapparition dans les 7 jours d'une baisse de 40 % de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Evolution favorable à nouveau à l'arrêt du traitement.

*Khan AA et al. Clozapine and incidence of myocarditis and sudden death – Long term Australian experience. International Journal of Cardiology. juill 2017;238:136 -139. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.03.013*

## **CLOZAPINE (Léponex\*)**

### **Hyperéosinophilie** - Hématologie

Infiltration tissulaire diffuse à éosinophiles chez un patient de 24 ans dans le cadre du traitement de troubles psycho-affectifs depuis 3 semaines, ce neuroleptique ayant été introduit du fait de la persistance d'hallucinations auditives. Apparition sous clozapine de nausées, vomissements, toux, douleurs thoraciques. Mise en évidence d'opacités floues du parenchyme pulmonaire, d'épanchements pleuraux, d'une zone d'hypokinésie ventriculaire à l'échocardiographie avec épanchement péricardique et tachycardie. Hyperéosinophilie importante s'aggravant malgré diverses mesures thérapeutiques. En raison d'une diarrhée apparue ensuite, endoscopie digestive mettant en évidence une infiltration par éosinophiles de l'oesophage, de l'estomac, du duodénum et du colon. Amélioration progressive après arrêt de la clozapine (disparition de la diarrhée, baisse de l'éosinophilie). Une hyperéosinophilie est rapportée chez près de 1 % des patients traités d'après la littérature (à côté des 3 % de leucopénies). Association rapportée avec atteintes myocardiques, hépatiques, pancréatiques (mais rarement de survenue aussi rapide et aussi symptomatique).

*Marchel D et al. Multiorgan eosinophilic infiltration after initiation of clozapine therapy : a case report. BMC Research Notes. 2017;10(1):316. DOI :10.1186/s13104-017-2662-1*

## **COTRIMOXAZOLE (Bactrim\*...)**

### **Anémie hémolytique** - Hématologie

Hospitalisation d'un patient de 58 ans pour asthénie marquée et mise en évidence d'une chute de l'hémoglobine à 5 g/dl, signes biologiques d'hémolyse, taux de réticulocytes à 16 %. Mise en évidence d'Ac anti-IgG et anti-C3. Notion alors retrouvée d'un traitement par cotrimoxazole instauré quelques jours plus tôt pour une infection urinaire. Evolution favorable à l'arrêt de l'antibiotique.

*Frieder J et al. Autoimmune hemolytic anemia associated with trimethoprim-sulfamethoxazole use. American Journal of Health-System Pharmacy. 15 juin 2017;74(12):894 -897. DOI :10.2146/ajhp160203*

## **DOXYCYCLINE (Vibramycine\*, ...)**

### **Hypertension intracrânienne** - Neurologie

Cas ici particulièrement sévère (forme dite fulminante) chez une enfant de 13 ans, obèse, traitée au long cours. Vision floue et céphalées. Baisse nette de l'acuité visuelle progressivement sur plusieurs semaines malgré arrêt du traitement. Au fond d'oeil, oedème papillaire très important. A la PL, pression très élevée d'un LCR de composition normale. Mise en place d'un drainage du LCR par voie lombaire. Evolution progressivement favorable ensuite.

*Jiramongkolchai, K et al. Temporary lumbar drain as treatment for pediatric fulminant idiopathic. Intracranial hypertension. Journal of Neuro-Ophthalmology. 37(2):126 -132.*

## **FLUCONAZOLE (Triflucan\*...)**

### **Interaction** -

Chez un patient de 80 ans sous warfarine pour une fibrillation auriculaire et avec un INR stable depuis plusieurs années. A l'introduction d'un traitement par cet antifongique azolé, survenue d'une hémorragie intracérébrale avec un INR à 9,6 malgré un arrêt de l'AVK depuis 2 jours par son médecin ayant été alerté par une possible interaction.

*Hersh EV et al. Fluconazole-Warfarin Interaction: A case report with deadly consequences. Australasian Medical Journal. 2017;10(6):544 -549. DOI :10.21767/AMJ.2017.3049*

## **FLUCONAZOLE (Triflucan\*...)**

### **Toxidermie bulleuse** - Dermatologie

Chez une patiente de 25 ans qui présente depuis 6 mois des vésicules autour de la bouche de façon récurrente (et rythmée par les règles). Sensations de picotements et de brûlures précédant l'apparition des vésicules. Après reprise de l'interrogatoire, notion de prise de fluconazole au moment des règles pour prévenir l'apparition de candidose vaginale. Les vésicules apparaissent quelques heures après la prise de l'antifongique. Après arrêt, pas de nouvelle réapparition des lésions.

*Sławińska M et al. Bullous fixed drug eruption due to fluconazole, imitating herpes simplex. Clinical and Experimental Dermatology. juill 2017;42(5):544 -545. DOI :10.1111/ced.13098*

## **FLUORO-URACILE (5-FU)**

### **Spasme coronaire** - Cardiovasculaire

Rapporté chez un patient de 54 ans. 15 minutes après le début de la 2ème perfusion de 5-FU (traitement d'un carcinome rectal), douleur thoracique intense, hypersudation et nausées. A l'ECG, grandes ondes T en dérivations antérolatérales. Effet favorable d'une prise sublinguale de dérivé nitré puis réapparition de la douleur thoracique. Elevation des taux de troponine. Sténose de seulement 30 % au niveau de la coronaire droite. Evolution ensuite favorable.

*Ben-Yakov M et al. Prinzmetal angina (Coronary vasospasm) associated with 5-fluorouracil chemotherapy. American Journal of Emergency Medicine. juill 2017;35(7):1038e3-1038e5.*

### **FOSPHENYTOINE (Prodilantin\*)**

#### **Syndrome du gant pourpre** - Dermatologie

Développé chez un patient de 71 ans recevant ce médicament précurseur de la phénytoïne pour état de mal épileptique survenu après 3 jours d'un traitement dont la dose avait dû être majorée. Evolution dans les 10 jours après arrêt et sous corticothérapie. Effet indésirable bien répertorié pour la phénytoïne (extrémités gonflées, décolorées, douloureuses pouvant parfois justifier des amputations) connu sous le nom de « purple glove syndrome ».

*Newman JW et al. Fosphenytoin-induced purple glove syndrome : A case report. Clinical Neurology and Neurosurgery. sept 2017;160:50 -53. DOI :10.1016/j.clineuro.2017.06.006*

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

#### **Lupus cutané subaigu** - Dermatologie

Développé chez une patiente de 23 ans traitée depuis 2 semaines par cet IPP pour RGO. Apparition de multiples lésions érythémateuses avec plaques annulaires au niveau du tronc et des membres. Mise en évidence d'anticorps antinucléaires (+ autres anticorps, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La et anti-histones). A l'histologie, épiderme atrophique avec dégénérescence vacuolaire de la membrane basale. Evolution favorable à l'arrêt. Un certain nombre de publications de lupus cutané subaigu au cours des dernières années avec différents IPP (et surtout avec le lansoprazole).

*An I et al. Lansaprazole-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. Archives of Rheumatology. mars 2017;32(2):179 -180.*

### **MESALAZINE (Pentasa\*)**

#### **Néphropathie interstitielle aiguë** - Néphrologie

Chez un enfant de 13 ans traité depuis un an en association avec infliximab pour une maladie de Crohn. Apparition de fièvre, douleurs abdominales et lombaires, nausées, vomissements, myalgies. Diagnostic posé initialement de pyélonéphrite aiguë mais biopsie rénale ensuite réalisée concluant à une néphrite interstitielle aiguë associée à un épaissement de la membrane basale glomérulaire. Evolution favorable après arrêt de la mésalazine.

*Lombay JR et al. Allergic Interstitial Nephritis Masquerading as Pyelonephritis in a Pediatric Patient With Crohn Disease: Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. juill 2017;65(1):e18 -e20. DOI :10.1097/MPG.0000000000000811*

### **MINOCYCLINE (Mynocine\* ...)**

#### **Atteintes hépatiques** - Hépatogastro-entérologie

Série de 11 cas (8 femmes, 3 hommes, 16 - 61 ans) recevant cette tétracycline pour des indications dermatologiques. Elévation des transaminases et des phosphatases alcalines. Mise en évidence d'anticorps antinucléaires et dans un cas d'anticorps anti-muscle lisse. Dans la plupart des cas, il s'agissait de traitements prolongés (43 - 701 j). Chez 4 des patients, mise en évidence d'une mutation HLA-B\*35:02

*Urban TJ et al. Minocycline hepatotoxicity : Clinical characterization and identification of HLA-B\*35:02 as a risk factor. Journal of Hepatology. juill 2017;67(1):137 -144. DOI :10.1016/j.jhep.2017.03.010*

### **TENOFOVIR (Viréad\*)**

#### **Tubulopathie proximale (syndrome de Fanconi)** - Néphrologie

Cas décrit chez une patiente de 43 ans traitée depuis 4 ans pour une infection VIH par ténofovir, darunavir et ritonavir. Adressée pour des douleurs osseuses généralisées évoluant depuis 8 mois, douleurs mécaniques initialement costales s'étant étendues ensuite, une fracture du radius à l'occasion d'un traumatisme minime. Le bilan retrouve une acidose hyperchlorémique et hypokaliémique, une hypouricémie, une protéinurie tubulaire (protéines de petit PM normalement réabsorbées par le TCP), une glycosurie normoglycémique et une hypercalciurie, tableau caractéristique de syndrome de Fanconi qui justifie l'arrêt du ténofovir (remplacé par abacavir-lamivudine). Normalisation complète des anomalies biologiques dans les mois qui suivent.

*Joseph A et al. Syndrome de Fanconi lié au Tenofovir et récupération à l'arrêt du traitement : considérations physiologiques à propos d'un cas. La Presse Médicale. mars 2017;46(2):233 -236. DOI :10.1016/j.lpm.2016.11.029*



SEPTEMBRE - OCTOBRE 2017

# VigipharmAmiens



| SOMMAIRE  | PAGE     |
|---|----------|
| <b>1. INFOS DE L'ANSM, DE L'EMA, DE LA FDA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b>   | <b>2</b> |
| A- Produits injectables à base de méthylprednisolone contenant du lactose (Solumédrol®, Méthylprednisolone Mylan®) : contre-indication en cas d'allergie aux protéines de lait de vache | 2        |
| B- Erythropoïétines (époétines) recombinantes humaines (Aranesp®, Eprex®, Binocrit®, Mircera®). Mise en garde sur des réactions cutanées sévères.                                       | 2        |
| C- Changement du conditionnement des comprimés de Novatrex® pour réduire le risque d'erreurs médicamenteuses  | 2        |
| <b>2. EFFETS INDESIRABLES DES INHIBITEURS DES POINTS DE CONTROLE (« CHECK POINTS ») DE L'IMMUNITÉ</b>   | <b>3</b> |
| <b>3. GINGIVORRAGIES ET IRS : ENQUÊTE CONCERNANT LA DULOXÉTINE (CYMBALTA®)</b>  | <b>6</b> |
| <b>4. SYNDROMES EXTRAPYRAMIDAUX SOUS CYAMÉMAZINE : DONNÉES DE LA PHARMACOVIGILANCE FRANÇAISE</b>  | <b>7</b> |
| <b>5. DONNÉES ACTUELLES DE L'ENQUÊTE DE PHARMACOVIGILANCE CONCERNANT LE LÉVOthyrox NOUVELLE FORMULE</b>   | <b>7</b> |
| <b>6. LES RISQUES LIÉS À LA PRISE DE VALPROATE PENDANT LA GROSSESSE INSUFFISAMMENT CONNUS DES FEMMES BRITANNIQUES (AUSSI)</b>   | <b>8</b> |
| <b>7. REFLETS DE LA LITTÉRATURE</b>   | <b>8</b> |

**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-amiens>

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

### **A- Produits injectables à base de méthyprednisolone contenant du lactose (Solumédrol®, Méthyprednisolone Mylan®) : contre-indication en cas d'allergie aux protéines de lait de vache**

Le lactose présent dans ces spécialités en tant qu'excipient est extrait du lait de vache. Il peut contenir des traces de protéines de lait de vache ce qui peut expliquer la survenue de réactions allergiques lors de leur administration chez les patients allergiques à ces protéines. La symptomatologie allergique justifiant leur administration peut se trouver alors aggravée. Ce type d'allergie se manifeste essentiellement lors de l'enfance et tend à disparaître à l'âge adulte. A distinguer de l'intolérance au lactose (responsable de réactions non allergiques, déficit en lactase, enzyme qui transforme le lactose en glucose et galactose).

ANSM Lettre aux professionnels de santé 05/09/2017.

### **B- Erythropoïétines (époétines) recombinantes humaines (Aranesp®, Eprex®, Binocrit®, Mircera®). Mise en garde sur des réactions cutanées sévères.**

Des réactions cutanées sévères peuvent survenir avec une fréquence pouvant être considérée comme très rare chez des patients traités par des époétines recombinantes humaines. Parmi ces réactions, des cas de **syndrome de Stevens-Johnson** et de **syndrome de Lyell** (nécrolyse épidermique toxique) ont été rapportés dont certains ont été d'évolution fatale.

Les réactions cutanées sévères sont considérées comme un **effet de classe** de toutes les époétines recombinantes humaines.

Ces réactions apparaissent plus sévères avec les époétines recombinantes humaines à longue durée d'action. Les symptômes suivants sont particulièrement évocateurs (et doivent imposer l'arrêt immédiat du traitement) : éruption avec rougeur, bulles de la peau et de la muqueuse buccale, des yeux, de la gorge, des zones génitales faisant suite à des manifestations pseudo-grippales (fièvre, douleurs musculaires et articulaires, fatigue).

**Ces symptômes doivent être connus des patients pour qu'ils puissent contacter sans délai leur médecin et interrompre leur traitement.**

De plus, devant la présence de cas avec réintroduction positive, le traitement ne devra jamais être repris après survenue, avec une époétine recombinante humaine, de réactions cutanées sévères jugées imputables à celle-ci.

Le RCP des époétines est mis à jour vis-à-vis de ce risque.

Liste des Epoétines recombinantes humaines actuellement sur le marché : ARANESP, EPREX, BINOCRIT, NEORECORMON, EPORATIO, RETACRIT, MIRCÉRA.

ANSM Lettre aux professionnels de santé 22/09/17.

### **C- Changement du conditionnement des comprimés de Novatrex® pour réduire le risque d'erreurs médicamenteuses**

L'une des présentations de méthotrexate par voie orale (Novatrex® 2,5 mg) était présenté jusque maintenant en flacon de 12 cp. Il l'est maintenant sous la forme de plaquettes de 12 cp avec le but d'attirer davantage l'attention des patients sur le rythme des prises (hebdomadaire +++ ) et sur les risques d'une prise erronée quotidienne. Il est par ailleurs prévu un emplacement pour que le pharmacien indique le jour de la semaine prévu pour la prise.

Pfizer courrier aux pharmaciens d'officine 18 sept 2017.

## 2- EFFETS INDESIRABLES DES INHIBITEURS DES POINTS DE CONTROLE (« CHECK POINTS ») DE L'IMMUNITÉ

Les inhibiteurs dits de « check point » ou points de contrôle de l'immunité correspondent à une **nouvelle approche** qui s'avère particulièrement prometteuse dans le domaine de la cancérologie (immunothérapie anti-tumorale). Ces anticorps monoclonaux ciblent les **moyens de défense des cellules tumorales** vis à vis de l'activité des lymphocytes T, leur permettant de proliférer et se disséminer dans l'organisme.

Les cibles de ces anticorps ont d'abord été le **CTLA-4** (cytotoxic-T-lymphocyte associated antigen-4) impliqué dans la signalisation inhibitrice des lymphocytes T, puis les récepteurs PD-1 (programmed death) dont l'activation permet aux cellules tumorales d'échapper à l'effet des lymphocytes. Les **anticorps anti-PD1 et anti-PDL1** (ces derniers dirigés contre le ligand principal des récepteurs PD1) permettent aux lymphocytes T d'exercer leur effet antitumoral. Les inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité actuellement utilisés en thérapeutique sont un anti-CTL-4, l'ipilimumab (Yervoy®), deux anti-PD1 (nivolumab ou Opdivo® et pembrolizumab ou Keytruda®) ainsi que bientôt des anti-PDL1 (atézolizumab ou Tencetriq®, avélumab déjà disponibles en ATU et durvalumab en développement dans le cancer bronchique non à petites cellules...).

Depuis 2010, ces anticorps ont d'abord été utilisés dans le traitement du **mélanome malin avancé**, puis dans celui de **cancers du poumon** et une place qui apparaît se dessiner dans **d'autres cancers** (digestifs, rénaux, certaines formes de maladie de Hodgkin...) avec des améliorations très significatives en particulier pour la survie des patients.

La levée des freins qui bloquent les lymphocytes T peut cependant ne pas concerner seulement les cellules tumorales mais aboutir à une **suractivation du système immunitaire également dans des tissus non tumoraux** expliquant des effets indésirables correspondant à des **phénomènes auto-immuns** se traduisant par des effets indésirables pouvant concerner de nombreux appareils (1,2,3) et qui sont très différents des toxicités induites par la chimiothérapie cytotoxique classique ou avec les thérapies ciblées. Dans une comparaison pembrolizumab versus chimiothérapie classique dans le traitement du cancer pulmonaire non à petites cellules où un bénéfice sur la survie sans progression dans le groupe de l'anti-PD1 a été mis en évidence, les effets indésirables sévères (grades 3-5) étaient moins fréquents sous l'anti-PD1 que sous chimiothérapie (26 contre 53%) et presque exclusivement liés à un mécanisme auto-immun (4).

La survenue de ces effets indésirables va imposer une **discussion pluridisciplinaire** sur la conduite à tenir en fonction du rapport bénéfice-risque chez le patient chez qui ils surviennent et la possibilité ou non de poursuivre un traitement efficace (en tenant compte de la sévérité de l'effet indésirable et de la possibilité de sa prise en charge).

### Effets indésirables cutanés et muqueux

Ce sont les plus **fréquents** des effets indésirables de ces médicaments pouvant ainsi pour l'ipilimumab être observés chez près de la moitié des patients. Ils sont également fréquents avec les anti-PD1 et anti-PD-L1. Il s'agit le plus souvent d'effets peu graves : prurit (15-30%), érythèmes maculo-papuleux, plus fréquents en cas d'association entre inhibiteurs CTLA-4 et anti PD-1 (5). Leur survenue est le plus souvent relativement précoce (3 à 8 semaines), parfois avec hyperéosinophilie.

Des effets cutanés plus spécifiques de nature auto-immune peuvent être observés avec l'ensemble de ces médicaments, les formes sévères de ceux-ci classés grade 3 et 4 n'étant que chez moins de 1% des patients. Il s'agit de **vitiligo** (jusqu'à 9-11% des patients traités par des anti-PD-1), de **l'apparition** ou de la **réactivation de psoriasis**, d'**érythème polymorphe**, de **pemphigoïde bulleuse**, de **dermatomyosite**, de **lupus cutané**. Dans ces différents types d'atteintes cutanées, un mécanisme auto-immun peut être mis en avant. Des études ont établi une corrélation entre la survenue de ces effets indésirables et la qualité de la réponse clinique sous traitement.

Des **atteintes muqueuses** sont aussi rapportées, atteintes lichenoïdes associées ou non à des atteintes cutanées de même type, xérostomie (sécheresse buccale) associée à une infiltration lymphocytaire des glandes salivaires accessoires (type syndrome de Gougerot-Sjögren). Il convient

dans tous les cas d'éliminer une mycose buccale. Des atteintes des muqueuses génitales peuvent aussi être observées.

### **Effets indésirables endocriniens**

Ils sont observés chez 5 à 10% des patients recevant ces traitements et peuvent être irréversibles (6). Peuvent être concernés l'hypophyse, la thyroïde, les surrénales et le pancréas endocrine (insulinosécrétion).

Au niveau de la **thyroïde**, il peut s'agir soit d'hypothyroïdies, soit plus rarement d'hyperthyroïdies (lesquelles peuvent ensuite évoluer vers l'hypothyroïdie, ce qui correspond à l'évolution naturelle d'une thyroïdite). Chez ces patients, il peut être mis en évidence la présence d'anticorps antithyroïdiens anti-thyroperoxydase et anti-thyroglobuline.

Des cas d'**hypophysite** (dont un cas présenté au cours de cette journée par A. CAPPE du CH d'ABBEVILLE) ont été rapportés d'abord avec l'ipilimumab (2-10%) puis avec les anti PD-1 (1%). Ils sont responsables de baisse de la TSH, d'ACTH ainsi que de FSH, LH, hormone de croissance ou prolactine. Ils doivent être évoqués devant l'apparition de céphalées, anomalies du champ visuel qui sont des conséquences de l'hypertrophie hypophysaire, associées aux conséquences des insuffisances endocriniennes périphériques : fatigue, faiblesse musculaire, anorexie, nausées, troubles de la fonction érectile, hypoglycémie, hyponatrémie... En IRM, peut être mis en évidence une hypertrophie hétérogène de la glande.

Des cas d'**insuffisance surrénalienn**e sont rapportés non seulement liés à une atteinte hypophysaire, mais aussi périphérique par atteinte directe auto-immune et justifient un traitement de substitution.

Des cas de **diabète de type I** ont enfin été rapportés mais avec une très faible prévalence. Parmi ceux-ci certains se sont manifestés de façon brutale avec hyperglycémie sévère, acidocétose...(7). Dans les diabètes apparus sous anti-PD1, ont été mis en évidence des auto-anticorps (type anti-glutamyl acid décarboxylase, anti-GAD). Ces diabètes peuvent être associés à des thyroïdites auto-immunes.

### **Atteintes rénales**

Elles sont relativement fréquentes de l'ordre de 3% (8% dans les premières études) surtout dans les cas d'associations (ipilimumab avec pembrolizumab ou nivolumab) et peuvent disparaître totalement sous corticothérapie. Une incidence plus importante de ce type d'atteintes semble ressortir des publications les plus récentes (8). Plusieurs types d'atteintes rénales sont possibles. La plus fréquente correspond à la **néphropathie tubulo-interstitielle aiguë** (parfois granulomateuse) répondant le plus souvent bien à la corticothérapie et pouvant permettre la reprise du traitement. Un autre type d'atteinte rénale est constitué par l'apparition d'un syndrome néphrotique (parfois sur néphropathie lupique ou à des lésions glomérulaires minimes). Les néphropathies tubulo-interstitielles aiguës sont associées à des infiltrations de l'interstitium rénal par des lymphocytes T CD3+/CD4+.

### **Atteintes myocardiques**

Un certain nombre de cas de myocardites sévères (d'incidence très faible d'après les essais cliniques mais, dans ceux-ci les patients ayant des antécédents cardiovasculaires étaient généralement exclus) ont été rapportés, souvent assez précocément (délai médian d'environ 3 semaines) parfois en association à une atteinte musculaire de type myosite. Parmi eux, certains ont eu une évolution fatale, en particulier dans le cas d'associations ipilimumab-nivolumab avec mise en évidence dans le tissu myocardique d'infiltrations par des lymphocytes T et des macrophages (9). L'atteinte myocardique se traduit par une réduction marquée (parfois très marquée) de la force contractile du ventricule gauche et des troubles de la conduction ventriculaire. Si elle est évoluée, l'atteinte peut ne pas être influencée par la corticothérapie. L'existence d'une tachycardie sinusale doit quant à elle faire rechercher une hyperthyroïdie.

### **Atteintes pulmonaires**

Leur incidence a été estimée à un peu plus de 3% (10) tous grades confondus dont la moitié de grade S3 (symptômes interférant avec la vie quotidienne et pouvant nécessiter une oxygénothérapie) et 4 (mettant en jeu le pronostic vital) ainsi que des cas d'évolution fatale. Elles se traduisent cliniquement par une toux et une dyspnée et peuvent correspondre à une pneumopathie interstitielle aiguë. Ces cas peuvent évoluer favorablement sous corticothérapie à fortes doses. Certains cas correspondent à une pneumopathie organisée ou granulomateuse ou à une sarcoïdose (répondant également bien à la corticothérapie).

### **Effets indésirables neurologiques**

Il s'agit d'effets indésirables relativement rares (moins de 1 % avec des grades 3 ou plus), qui ne sont pas toujours spécifiques, parfois difficiles à distinguer des manifestations neurologiques imputables à la pathologie traitée et souvent difficiles à rapporter à ces traitements (11). Ont été rapportés comme pouvant être induits par des inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité (surtout pour ipilimumab mais aussi avec les anti-PD-1) :

- des syndromes de Guillain-Barré
- des neuropathies périphériques et/ou optiques
- des méningites aseptiques
- des encéphalopathies

Des cas de myasthénie ont également été rapportés en particulier avec les anti PD-1. Dans les quelques cas publiés avec en particulier ptosis, ophtalmoplégie, insuffisance ventilatoire, ..., il était fait état de la positivité de recherche des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine et anti-kinase spécifique des muscles et parfois la possibilité de poursuivre le traitement sous pyridostigmine et corticothérapie (12). (cas présenté à cette 15<sup>ème</sup> Journée Régionale de Pharmacovigilance par Inès MASMOUDI).

### **Effets indésirables musculaires et articulaires**

A côté des cas (rares) de myasthénie, on peut observer des atteintes musculaires proprement dites comme des myosites, des myalgies plus ou moins bien définies qui pourraient survenir chez près de 15 % des patients traités par anti-PD1 et, avec une fréquence également non négligeable (5 - 20 %), des arthralgies pouvant gêner la marche et répondant relativement bien aux AINS. Des cas cliniques isolés de pseudo-polyarthrite rhizomélique et de polyarthrite rhumatoïde séropositive de survenue très évocatrice du rôle de ces médicaments ont également été rapportés.

### **Effets indésirables digestifs**

Ils sont relativement fréquents sous ipilimumab avec chez près d'un tiers des patients, des douleurs abdominales, des diarrhées et colites survenant le plus souvent entre 6 et 9 semaines après le début de traitement et pouvant lorsqu'elles sont sévères justifier son arrêt. Dans de très rares cas, ont été rapportées des perforations coliques avec mise en jeu du pronostic vital et nécessité de réaliser une colectomie en urgence. La survenue d'une diarrhée impose d'éliminer une cause infectieuse (en particulier à *Clostridium difficile*) par la réalisation de coprocultures. Sous anti PD-1, les atteintes de type colites sont plus rares (5 -10 % dont 1 - 2 % sévères grade 3 à 4) que sous ipilimumab (5 - 22 % dont 5 % de grade 3 - 4) et généralement moins graves, n'imposant pas nécessairement l'arrêt du traitement si elles peuvent être contrôlées par un traitement symptomatique et des corticoïdes. Dans les formes sévères, il a été recommandé en cas d'échec des corticoïdes i.v. et arrêt du traitement, l'utilisation d'infliximab.

### **Effets indésirables hépato-biliaires**

Il s'agit le plus souvent d'une élévation asymptomatique des transaminases et de la bilirubinémie retrouvée après 8 à 12 semaines de traitement en particulier avec l'ipilimumab mais également avec les anti-PD1. Histologiquement, ont été rapportés des aspects d'hépatite panlobulaire, des infiltrats inflammatoires avec des lymphocytes T en particulier autour des canaux biliaires

primitifs. Sont également rapportés des aspects d'œdème périportal avec des adénopathies. Dans certains cas, l'aspect est celui d'une cholangite.

Il est proposé pour les atteintes hépatiques sévères le recours à une corticothérapie (1 – 2 mg/kg/j) éventuellement associée à un traitement immunosuppresseur (mycophénolate mofétil ou azathioprine).

### **Effets indésirables oculaires**

Ont été rapportées des blépharites, des uvéites, des conjonctivites.

**Au total**, les inhibiteurs des points de contrôle de l'immunité (même s'ils sont nettement mieux tolérés que la chimiothérapie anticancéreuse classique) peuvent être responsables d'effets indésirables variés, de mécanisme auto-immun qui restent encore pour certains d'entre eux mal connus, qu'il convient de savoir reconnaître précocement et pour lesquels **les notifications de pharmacovigilance sont particulièrement attendues pour affiner leur connaissance** (les adresser au CRPV). Ces médicaments font de fait l'objet d'une surveillance particulière avec un suivi national de sécurité. Il existe par ailleurs des registres qui ont été mis en place comme REISAMIC à l'institut Gustave Roussy afin de colliger spécifiquement ce type d'effets indésirables.

### **De très nombreuses références dans la littérature récente dont les suivantes citées dans le texte :**

1/ Hofmann L et coll Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine and renal side-effects of anti-PD1 therapy. Eur J Cancer 2016; 60 : 190-209.

2/ Zimmer L et coll Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy Eur J Cancer 2016 ; 60 : 2010-25.

3/ Jacquin-Porretaz C et coll Effets secondaires des inhibiteurs de checkpoint utilisés dans le traitement des mélanomes et d'autres cancers. Presse Med 2017, <http://dx.org/10.1016/j.lpm.2017.05.032>

4/ Reck M et coll Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2016 ;375 : 1823-33.

5 / Sibaud V et coll Dermatologic complication of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies Curr Opin Oncol 2016 ; 28 : 254-63.

6/ Sznol M et coll Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management Cancer Treat Rev 2017 ; 58 : 70-6.

7/ Leonardi et coll Diabetic ketoacidosis as an immune-related adverse event from pembrolizumab in non-small cell lung cancer. J Immunother 2017; 40: 249-51.

8/ Wanchoo R et coll Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors Am J Nephrol 2017, 45: 160-9.

9/ Johnson DB et coll Fulminant myocarditis with combination immune check point blockade N Engl j Med 2016 ; 375 : 1749-55.

10/ Delaunay M et coll Immune checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients Eur Resp J 2017; 50: 1700050.

11/ Cuzzubo S et coll Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. Eur J Cancer 2017; 73: 1-8.

12/ Makarious D et coll Myasthenia gravis. An emerging toxicity of immune check point inhibitors. Eur J Cancer 2017;82: 128\_36.

### **3- GINGIVORRAGIES ET IRS : ENQUÊTE CONCERNANT LA DULOXÉTINE (CYMBALTA®)**

La duloxétine (Cymbalta®) est un inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine et de noradrénaline (ISRSNA) utilisée dans le traitement des troubles dépressifs majeurs, dans le trouble anxieux généralisé ainsi que les douleurs neuropathiques du diabète. L'inhibition de la recapture de la sérotonine peut être responsable d'inhibition de l'agrégation plaquettaire et par là de saignements (dont un risque majoré d'hémorragies digestives et d'hémorragies intracérébrales comme évoqué dans le Vigipharmamiens de juin 2017).

Il peut s'agir aussi d'hémorragies gingivales comme montré dans une évaluation des données des bases de pharmacovigilance française et OMS (Vigilyse). Cette évaluation a été réalisée à la suite de

la notification au CRPV de Toulouse de l'apparition, après 2 mois de traitement d'une personne de 35 ans pour fibromyalgie, de saignements au niveau des gencives avec sensation de bouche sèche, effets qui se sont poursuivis pendant 2 mois avant que le rôle de la duloxétine ne soit évoqué et que le traitement soit interrompu.

Dans la base nationale de pharmacovigilance étaient retrouvés 3 cas (avec des délais de survenue de 6 jours à 1 mois). Dans la base OMS, 23 cas pour lesquels la duloxétine était le médicament suspect. Sur les cas ainsi retrouvés, il peut être noté qu'il s'agit surtout de femmes (78 % des cas) et dans plus d'un quart des cas de patients de moins de 45 ans. Dans presque tous les cas, il n'y avait pas d'association à un traitement anticoagulant ou anti-agrégant plaquettaire. Deux publications font état de gingivorragies avec d'autres ISRS, l'une avec le citalopram (Séropram®), l'autre avec la venlafaxine (Effexor®) qui est un ISRSNA.

Gicquel C et al. Duloxetine and gingival bleeding : a case-report and reviews of the French and world databases and literature. Eur J Clin Pharmacol 2017 ; 73 : 1197-8.

#### **4- SYNDROMES EXTRAPYRAMIDAUX SOUS CYAMÉMAZINE : DONNÉES DE LA PHARMACOVIGILANCE FRANÇAISE**

La cyamémazine (Tercian®) est un neuroleptique de la famille des phénothiazines commercialisé en France depuis 1972. C'est l'anti-psychotique le plus prescrit dans les hôpitaux français seul ou en association avec d'autres neuroleptiques. Ses indications sont larges pour ce neuroleptique considéré comme peu inducteur de troubles extrapyramidaux et possédant des effets anxiolytiques expliquant sa très large utilisation. Les doses recommandées pour une utilisation à visée anxiolytique sont nettement plus faibles (25 -100 mg/j) que celles destinées à une utilisation chez les patients psychotiques ou pour traiter une anxiété aiguë (50 à 300 mg/j en 2 à 3 prises).

Dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) 132 patients ont fait l'objet de déclaration de pharmacovigilance entre 1985 et 2015 dont 77 % considérés comme graves. 36 de ces cas étaient rapportés en l'absence de toute association à un autre médicament neuroleptique avec dans 80 % des cas une survenue de troubles extrapyramidaux malgré une dose considérée comme faible (< 100 mg/j) sans qu'il n'ait pu être établi de corrélation entre gravité des manifestations neurologiques et posologie utilisée. Le délai médian de survenue de ces troubles était de 30 jours seul et de 34 jours avec association à un médicament anticholinergique. Tous les types de troubles extrapyramidaux étaient rapportés avec une proportion importante de syndrome malin des neuroleptiques (biais : les effets indésirables les plus graves font plus facilement l'objet de notifications). L'association aux IRS a aussi été proposée comme pouvant favoriser la survenue de tels effets. Quoiqu'il en soit, cette étude a l'avantage de montrer que malgré la réputation, la cyamémazine peut induire des troubles extrapyramidaux y compris en monothérapie et à faibles doses comme celles recommandées dans la prise en charge de l'anxiété.

Khouri C et al. Cyamémazine (Tercian®) et syndromes extrapyramidaux : exploration des cas contenus dans la base nationale de pharmacovigilance. Thérapie 2017 ; 72 : 345-50.

#### **5- DONNÉES ACTUELLES DE L'ENQUÊTE DE PHARMACOVIGILANCE CONCERNANT LE LÉVOTHYROX NOUVELLE FORMULE**

Les résultats actuels de l'enquête qui a été mise en place dès la mise sur le marché de la nouvelle formule viennent d'être rapportés lors du Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) du 10 octobre 2017 à l'ANSM. Cette analyse intermédiaire dont la totalité du rapport présenté est consultable sur le site de l'ANSM porte sur la période allant de fin mars au 15 septembre 2017. Extrait du communiqué de l'ANSM : « A cette date, 14 633 signalements ont été reçus par les Centres Régionaux de PharmacoVigilance. Sur ce total, les cas graves (...) et ceux qui étaient les plus documentés, soit 5 062 cas, ont pu être enregistrés prioritairement dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Le recueil des signalements et l'enregistrement dans la BNPV se poursuivent et feront l'objet d'évaluations ultérieures. Les 14 633 signalements reçus par les CRPV représentent 0,6 % des 2,6 millions de patients traités par Levothyrox nouvelle formule. Les effets les plus fréquemment rapportés sont la fatigue, les maux de tête, l'insomnie, les vertiges, les

douleurs articulaires et musculaires et la chute de cheveux, déjà connus avec l'ancienne formule du Lévothyrox.

Cette enquête confirme la survenue de déséquilibres thyroïdiens pour certains patients lors du passage de Lévothyrox ancienne formule à Lévothyrox nouvelle formule. En effet, tout changement de spécialité ou de formule peut modifier l'équilibre hormonal et nécessiter un réajustement du dosage qui peut nécessiter un certain délai. Tous les effets indésirables témoignent d'un déséquilibre thyroïdien en lien avec le changement de traitement; aucun effet indésirable d'un type nouveau, qui serait spécifique de la seule nouvelle formule, n'a été retrouvé.

L'enquête de pharmacovigilance se poursuit et s'élargit dans le contexte d'arrivée des nouveaux médicaments à base de Lévothyroxine. Du fait de la fréquence inattendue de signalements et de certains cas de patients qui présentent à la fois des signes d'hypo ou d'hyperthyroïdie avec des dosages de TSH dans les normes attendues, le CTPV souhaite que soit mis en place un groupe de travail constitué de professionnels de santé, pharmacovigilants et patients afin de poursuivre les investigations. En parallèle, l'ANSM a lancé une étude de pharmacoépidémiologie pour étudier les effets du changement de formule sur l'ensemble des patients traités.

Point d'actualité sur le Lévothyrox et autres médicaments à base de lévothyroxine. Communiqué ANSM 11/10/2017.

#### **6- LES RISQUES LIÉS À LA PRISE DE VALPROATE PENDANT LA GROSSESSE INSUFFISAMMENT CONNUS DES FEMMES BRITANNIQUES (AUSSI)**

C'est ce qui ressort d'une évaluation réalisée par l'association Epilepsy Action en Grande Bretagne, sans amélioration malgré la diffusion d'informations sur ce risque début 2017 (mêmes résultats que dans une enquête menée en 2016). 18 % des femmes âgées de 16 – 50 ans traitées par valproate n'étaient pas consciente d'un risque possible de la prise pendant la grossesse, 28 % n'avaient pas évoqué le problème avec leur médecin. La MHRA (agence du médicament britannique) indique qu'elle va renforcer l'information et favoriser la diffusion des documents destinés aux patientes qui avaient été élaborés il y a quelques mois et que les efforts de communication sur cette problématique doivent être renforcés.

British Epilepsy Society. Almost one-fifth of women taking sodium valproate for epilepsy still not aware of risks in pregnancy, survey shows. Internet document : 22 sept 2017. <https://www.epilepsy.org.uk/news/news/almost-one-fifth-women-taking-sodium-valproate-epilepsy-still-not-aware-risks-pregnancy>

#### **7- REFLETS DE LA LITTÉRATURE**

##### **ADEFOVIR (Hepsera\*)**

##### **Fractures osseuses - Orthopédie**

Liées à un syndrome de Fanconi développé sous traitement par adéfoviro dans le cadre du traitement d'une hépatite B (sous ce traitement depuis 5 ans). Syndrome de Fanconi responsable d'ostéomalacie par hypophosphorémie, de nécrose bilatérale des têtes fémorales et de fractures pathologiques.

*Wu H et al. Bilateral femoral head necrosis and pathological fractures resulted from fanconi syndrome due to adefovir dipivoxil treatment : a case report and systemic analysis of 7 cases. International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2017;10(8):12898 -12904.*

### **AGOMELATINE (Valdoxan\*)**

#### **Purpura thrombopénique** - Hématologie

Chez une femme de 60 ans recevant depuis un an ce traitement pour traiter une dépression. Hospitalisée pour gingivorragies, purpura diffus des membres inférieurs et thrombopénie sévère (2000/mm<sup>3</sup>). Apparition d'un méléna. Multiples pétéchies de la muqueuse gastrique en endoscopie. Bilan très complet pour recherche d'une cause à cette thrombopénie. Evolution favorable après corticothérapie mais réapparition du purpura thrombopénique lors de la diminution de la dose de corticoïdes. Evolution favorable après reprise de la corticothérapie avec arrêt de l'agomélatine. Bilan complet pour éliminer une cause autre à la thrombopénie. Effet non répertorié dans le RCP ni ayant fait l'objet de publication. 10 cas retrouvés dans la base de données OMS.  
*Bourneau-Martin D et al. Agomelatine-induced thrombocytopenic purpura, a possible new adverse effect. Thérapie. 2017;72:401 -402.*

### **CARBAMAZEPINE (Tégrétol\*)**

#### **DRESS syndrome - Agranulocytose** - Dermatologie - Hématologie

Association de ces 2 effets indésirables chez un enfant de 8 ans, 33 jours après mise en route de ce traitement pour une épilepsie partielle. Hospitalisé pour exanthème maculo-papuleux diffus particulièrement marqué au niveau des extrémités avec neutropénie fébrile. Mise en évidence d'une agranulocytose avec en particulier 40 neutrophiles/mm<sup>3</sup>. Association à une colite, des gastralgies et une possible pneumopathie interstitielle, puis apparition d'un syndrome néphrotique. Arrêt de la carbamazépine et corticothérapie systémique puis seulement topique. Evolution ensuite favorable.  
*Lavenant P et al. DRESS syndrome and agranulocytosis, a rare combination. Archives de Pédiatrie. août 2017;24(8):752 -756. DOI :10.1016/j.arcped.2017.05.010*

### **CEFALEXINE (Kéforal\*, Céporexine\*)**

#### **Anémie hémolytique** - Hématologie

Chez une patiente de 44 ans chez qui un état de fatigue intense avec nausées, vomissements a amené à mettre en évidence une anémie sévère (Hb à 5,7 g/dl, hématocrite à 17 % avec hyperbilirubinémie et baisse de l'haptoglobine). Cette patiente était traitée depuis 3 semaines par céfalexine pour une infection urinaire. Arrêt du traitement (et administration de culots globulaires). Evolution favorable. Normalisation du taux d'hémoglobine au bout de 2 mois.  
*Thiessen K et al. Cephalixin-induced haemolytic anaemia: A case report. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. oct 2017;42(5):615 -617. DOI :10.1111/jcpt.12542*

### **CEFEPIME (Axépim\*)**

#### **Encéphalopathie** - Neurologie

Série de 3 cas chez des patients de 64-88 ans. Dans le premier cas, apparition d'une aphasia au bout de 4 j de traitement avec décharges myocloniques dans les 4 membres. EEG : ralentissement diffus de l'activité électrique avec ondes triphasiques. Fonction rénale dans les limites de la normale. Dans les autres cas (où a été reconnue secondairement l'existence d'une altération de la fonction rénale), symptomatologie du même type. Disparition des symptômes dans les 3 jours de l'arrêt du céfépime dans les 3 cas mais pas de dosage pour confirmer la notion (vraisemblable) de concentrations toxiques.

*Isitan C et al. Cefepime induced neurotoxicity: A case series and review of the literature. eNeurologicalSci. sept 2017;8:40 -43. DOI :10.1016/j.ensci.2017.08.001*

## **CIPROFLOXACINE (Ciflox\*)**

### **Erythème pigmenté fixe - Dermatologie**

Observation chez une femme de 75 ans traitée pour infections urinaires récidivantes. Sous ciprofloxacine depuis 48 h lorsque sont apparues des plaques érythémateuses prurigineuses puis lors de traitements ultérieurs. Prick-test positif pour ofloxacine et moxifloxacine. Patch test au niveau de la zone pigmentée négatif pour toutes les fluoroquinolones. Reprise du traitement par ciprofloxacine initialement sans problème puis au bout de 48 h lors de la 4<sup>ème</sup> prise, réapparition de l'érythème pigmenté à l'endroit où les réactions précédentes étaient survenues. A la biopsie, infiltration périvasculaire avec discrète spongiose épidermique.

*Garnica Velandia DR et al. Fixed drug eruption induced by ciprofloxacin and cross-reactivity to other quinolones. Contact Dermatitis. oct 2017;77(4):261-262. DOI:10.1111/cod.12813*

## **CLARITHROMYCINE (Naxy\*, Zéclar\*)**

### **Interaction -**

Chez un adolescent de 16 ans transplanté rénal sous tacrolimus et mycophénolate mofétil dans le cadre d'une transplantation rénale, instauration d'un traitement par clarithromycine pour une diarrhée à *Campylobacter jejuni*. Malgré une réduction de la dose de tacrolimus (de 1,5 mg x2/j à 1 mg/j), les taux circulants de tacrolimus sont passés de 7 ng/ml à 43, restant très augmentés malgré suppression de la prise de tacrolimus du soir. Nécessité d'interrompre le traitement par clarithromycine pour obtenir une réduction des concentrations de tacrolimus.

*Koristkova B et al. Drug Interaction Between Clarithromycin And Tacrolimus – A Case Report. Clinical Therapeutics. août 2017;39(8):86-87. DOI:10.1016/j.clinthera.2017.05.270*

## **ERGOTAMINE/CAFEINE (Gynergène caféiné\*)**

### **Ergotisme - Vasculaire**

Chez une femme de 34 ans hospitalisée pour hypotension sévère, douleurs avec oedème des mains et des pieds, coloration bleue violette des doigts et des orteils. A l'examen, cyanose des extrémités avec aspect d'érythème en plaques, érythème facial, aspect violacé du dos des doigts, des pieds avec début de gangrène des gros orteils. A l'angioscanner des extrémités des membres inférieurs, aspect de spasme vasculaire. L'interrogatoire retrouve alors la notion d'une prise d'ergotamine/caféine commencée 2 jours avant l'apparition de la symptomatologie. Effet indésirable observé habituellement seulement en cas de surdosage, ce qui ne semble pas être le cas dans cette observation.

*Jatuworapruk K et al. Ergotism Masquerading Systemic Vasculitis. JCR: Journal of Clinical Rheumatology. août 2017;23(5):287-288. DOI:10.1097/RHU.0000000000000523*

## **FLUORO-URACILE (ou 5FU)**

### **Douleur thoracique - Cardiovasculaire**

Survenue chez un patient de 67 ans traité pour cancer colorectal et recevant une première administration de fluoro-uracile dans le cadre du début d'un protocole FOLFIRI, d'une douleur thoracique avec apparition de grandes ondes T à l'ECG. Arrêt de la perfusion et disparition rapidement de la douleur thoracique et normalisation ECG.

*Franck C et al. Safe administration of S-1 after 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity in a patient with colorectal cancer. BMJ Case Reports. 22 mai 2017;bcr-2016-219162. DOI:10.1136/bcr-2016-219162*

### **GEMCITABINE (Gemzar\*)**

#### **Dyspnée sévère - Pneumologie**

Chez une femme de 82 ans prise en charge pour un cancer du poumon non à petites cellules. Instauration d'un traitement par gemcitabine. Après la 3ème cure (3 administrations toutes les 4 semaines) apparition d'une dyspnée d'effort puis rapidement de repos. Râles crépitants diffus des deux bases pulmonaires. Polypnée, désaturation en O<sub>2</sub>. Mise en évidence à la radio d'opacités interstitielles des deux champs pulmonaires. Puis, aggravation de l'insuffisance respiratoire avec majoration des opacités pulmonaires à la radio. Mise en évidence au lavage broncho-alvéolaire de macrophages. Au scanner, épaississement interstitiel et images en verre dépoli avec zones d'emphysème. Amélioration ensuite (pas de réadministration de gemcitabine et corticothérapie). Disparition des aspects de pneumopathie interstitielle sur un scanner réalisé un mois plus tard.

*Graziani A et al. Helmet continuous positive airways pressure (CPAP) treatment in a non-small cell lung cancer (NSCLC) patient with severe hypoxemic respiratory failure due to gemcitabine therapy. European Journal of Oncology. 2017;22(1):43-46.*

### **LACOSAMIDE (Vimpat\*)**

#### **Hépatotoxicité - Hépto-gastro-entérologie**

Patient de 48 ans traité par cet anti-épileptique de nouvelle génération. Anomalies du bilan hépatique amenant à la réalisation d'une biopsie mettant en évidence des signes de cholestase sévère avec inflammation lobulaire et portale. Des cas (très rares) d'insuffisance hépatique sévère ont été rapportés au cours des dernières années avec ce médicament.

*Eskandari F et al. Liver biopsy findings in patients with hematopoietic cell transplantation. Human Pathology. août 2017;66:136-143. DOI :10.1016/j.humpath.2017.06.011*

### **LERCANIDIPINE (Lercan\*, Zanicidip\*)**

#### **Ascite chyleuse - Hépto-gastro-entérologie**

Chez une femme de 80 ans traitée par lercanidipine pour HTA, malaise, asthénie, perte d'appétit et amaigrissement avec distension abdominale, dyspepsie, nausées. Après majoration de la dose de lercanidipine pour PA excessive, distension abdominale douloureuse se majorant rapidement. A l'examen, augmentation du périmètre abdominal et mise en évidence d'une ascite qui a été ponctionnée. Après arrêt de la lercanidipine (remplacée par du bisoprolol) disparition de la symptomatologie et de l'ascite.

*Basualdo JE et al. Lercanidipine-induced chylous ascites: Case report and literature review. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. oct 2017;42(5):638-641. DOI :10.1111/jcpt.12555*

### **METRONIDAZOLE (Flagyl\*)**

#### **Encéphalopathie - Neurologie**

Associée à un déficit en thiamine (vitamine B1) chez un homme de 76 ans traité (avec également ciprofloxacine) pour ostéomyélite. Au bout de 33 jours de traitement, apparition d'un syndrome dépressif et d'anorexie puis de nausées, sensations vertigineuses. A l'examen, nystagmus, dysarthrie, ataxie... Mise en évidence de taux très bas de thiamine. Devant une suspicion d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke renforcée par les résultats de l'imagerie IRM cérébrale, instauration d'un apport de vit B1 (et arrêt du traitement par métronidazole). Evolution favorable.

*Iwadata D et al. Thiamine deficiency in metronidazole-induced encephalopathy: A metabolic correlation? Journal of the Neurological Sciences. août 2017;379:324-326. DOI :10.1016/j.jns.2017.06.042*

## **POSACONAZOLE (Noxafil\*)**

### **Hypertension artérielle - Hypokaliémie - Métabolisme**

HTA avec hypokaliémie chez un patient de 67 ans ayant reçu différents antifongiques azolés pour une aspergillose pulmonaire. Après 35 jours de posaconazole par voie orale (300 mg/j), élévation marquée des chiffres tensionnels avec kaliémie à 3,4 mmol/l. Des taux plasmatiques de posaconazole étaient élevés. Tableau compatible avec un hyperaldostéronisme. Effet de type minéralocorticoïde (rôle d'une inhibition de la 11 beta hydroxystéroïde deshydrogénase ?). Evolution favorable de la PA et du ionogramme après arrêt du posaconazole qui sera repris ultérieurement à doses plus faibles.

*Thompson GR et al. In vivo 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibition in posaconazole-induced hypertension and hypokalemia. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. août 2017;61(8):e00760-17. DOI :10.1128/AAC.00760-17*

## **PREGABALINE (Lyrica\*)**

### **Syndrôme Parkinsonien - Neurologie**

Chez une patiente de 58 ans recevant ce traitement depuis 3 ans en raison d'une fibromyalgie, apparition en plus de tremblements d'attitude déjà connus d'un tremblement de repos avec bradykinésie, faciès figé et phénomène de roue dentée. Amélioration rapide de la symptomatologie après arrêt de la prégabaline et, 4 semaines plus tard, retour complet à l'état antérieur. Un seul cas publié auparavant.

*MASMOUDI I et al. Syndrôme parkinsonien induit par la prégabaline : à propos d'un cas. Thérapie. 2017;72:395-396.*

## **RIVAROXABAN (Xarelto\*)**

### **Néphrite tubulo-interstitielle aiguë - Néphrologie**

Chez un patient de 87 ans mis sous cet AOD pour une fibrillation auriculaire (en association à un traitement par furosémide). Dégradation rapide de la fonction rénale (créatininémie à 242 µmol/l) au bout de 2 jours avec mise en évidence d'une hématurie microscopique et d'une protéinurie (1 g/l). Mise en évidence d'anticorps anti-nucléaires (1/80). Le rivaroxaban est alors changé pour la warfarine (+ hydratation). Biopsie rénale : néphrite tubulo-interstitielle avec oedème, infiltrats inflammatoires lympho-plasmocytaire diffus. Evolution favorable sous corticothérapie avec diminution progressive de la créatininémie.

*Dantec A et al. Néphrite tubulo-interstitielle au RIVAROXABAN (XARELTO). La Presse Médicale. mai 2017;46(5):541-542. DOI :10.1016/j.lpm.2017.03.019*

## **SULFATE DE FER (Tardyféron\*, Féro-Grad\*...)**

### **Gastrite hémorragique - Hépato-gastro-entérologie**

Chez une jeune fille de 14 ans traitée depuis 2 semaines par sulfate de fer pour anémie ferriprive. Hospitalisée pour hémorragie digestive haute, 8 épisodes d'hématémèse et méléna depuis quelques jours, douleurs épigastriques et nausées. Mise en évidence en FOGD de multiples lésions ulcéreuses hémorragiques en particulier dans la partie antrale. A la biopsie, érosions avec dépôts inflammatoires et mise en évidence de fer au niveau des lésions. Evolution favorable après arrêt (sous IPP). Un cas d'Amiens d'ulcération sévère de la muqueuse buccale a été rapporté il y a quelques années par le CRPV sous sulfate de fer chez une patiente âgée qui avait des troubles de déglutition et dont les comprimés étaient administrés écrasés et stagnaient dans la bouche.

*Meliş LE et al. A rare case of iron-pill induced gastritis in a female teenager: A case report and a review of the literature. Medicine. juill 2017;96(30):e7550. DOI :10.1097/MD.0000000000007550*



# VigipharmAmiens



| SOMMAIRE   | PAGE     |
|--|----------|
| <b>1. INFOS DE L'ANSM, DE L'EMA, DE LA FDA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b>  | <b>2</b> |
| A/ Pictogramme d'avertissement sur les risques de la prise de certains médicaments au cours de la grossesse  | 2        |
| B/Rappel des risques liés à la prise d'IEC/ARAII pendant la grossesse : déconseillés lors du 1 <sup>er</sup> trimestre formellement contre-indiqués lors des 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres | 2        |
| C/Finastéride : prendre en compte le risque de dépression et d'idées suicidaires   | 3        |
| D De nouvelles contre-indications cardiaques à l'utilisation du fingolimod (Gilenya®)  | 3        |
| E/Arrêt de commercialisation du Cytotec® (misoprostol)   | 4        |
| F Réévaluation des données de sécurité des dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel (Miréna®, Jaydess®)   | 4        |
| G/Lopéramide (Imodium®, Arestal®) : risques de troubles du rythme cardiaque.   | 5        |
| <b>2-AMELIORATION ENCORE INSUFFISANTE DES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE DU VALPROATE</b>   | <b>5</b> |
| <b>3-CONSOMMATION DE MEDICAMENTS AU COURS DE LA GROSSESSE EN FRANCE</b>  | <b>6</b> |
| <b>4- CHANGEMENT DE FORMULATION DE LA LEVOTHYROXINE. L'EXPERIENCE DE LA NOUVELLE ZELANDE</b>   | <b>6</b> |
| <b>5- 15<sup>ème</sup> JOURNEE REGIONALE DE PHARMACOVIGILANCE</b>  | <b>7</b> |
| <b>6- REFLETS DE LA LITTERATURE</b>  | <b>9</b> |

**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-amiens>

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 également participé à ce numéro :

K. Masmoudi, B. Batteux, Y. Bennis, C. Gonzalez, V. Gras, H. Masson, J. Moragny,

Site internet et archives : [www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens](http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens)

La revue VIGIPHARMAMIENS est élaborée sans financement externe et sans conflit d'intérêt.

# 1- INFOS DE L'ANSM, DE L'EMA, DE LA FDA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

## A/ Pictogramme d'avertissement sur les risques de la prise de certains médicaments au cours de la grossesse

Le Ministère des Solidarités et de la Santé vient de communiquer sur l'entrée en vigueur effective à compter du 17/10/2017 du **pictogramme** des médicaments à risque pendant la grossesse (application d'un décret du 14 avril 2017 puis d'un arrêté du 5 mai 2017) dont les deux premières applications ont concerné le valproate et ses dérivés, voir VigipharmAmiens d'août – septembre 2016) avec deux modèles :

- Un **pictogramme « danger » (en triangle)** qui signale que le médicament doit être utilisé uniquement s'il n'y a pas d'autre médicament disponible,
- Un **pictogramme « interdit » (rond barré)** qui signale aux patientes que le médicament ne doit pas être utilisé

Sont de plus disponibles sur le site du ministère un **document questions-réponses**, un **dépliant à remettre aux patientes** et une **affichette pour les salles d'attente**.

Il est rappelé que toute femme enceinte prenant un médicament comportant l'un de ces deux pictogrammes ne doit pas arrêter son traitement sans consulter au préalable son médecin, sa sage-femme ou s'informer auprès de son pharmacien.

Selon la Direction Générale des services de la santé, **60% des spécialités actuellement disponibles sur le marché français sont concernés par ce pictogramme (1/3=interdit et 2/3=danger)**.

Les boîtes de médicaments s'adaptent pour améliorer la visibilité de l'information contenue dans les notices sur les risques des médicaments pris durant la grossesse – Communiqué – Site Ministère des Solidarités et de la Santé 13 octobre 2017

Questions-réponses sur le pictogramme « femmes enceintes » Site Ministère des Solidarités et de la Santé 13 octobre 2017.

La présence de ces pictogrammes va certainement amener à de nombreuses interrogations de vos patientes. N'hésitez surtout pas à nous contacter pour vous aider à répondre au mieux aux questions posées à ce sujet.

## B/Rappel des risques liés à la prise d'IEC/ARAI pendant la grossesse : déconseillés lors du 1<sup>er</sup> trimestre formellement contre-indiqués lors des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres

Les IEC et les ARA II qui sont formellement contre-indiqués pendant les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse et déconseillés pendant le 1<sup>er</sup> trimestre font encore l'objet d'utilisation chez la femme enceinte. Ceci justifie une nouvelle communication de l'ANSM.

Celle-ci rappelle que :

- d'une part, **pendant la période fœtale (2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre)**, le risque se situe plus particulièrement au niveau de la fonction rénale avec **diminution du liquide amniotique** (oligoamnios, voir anamnios) pouvant être associé à un **retard d'ossification de la voûte crânienne** et entraîner une mort fœtale in utero. **A la naissance, risque d'insuffisance rénale irréversible d'hypotension artérielle et d'hyperkaliémie.**

- d'autre part, en cas de prise pendant le premier trimestre, la possibilité moins bien documentée d'embryotoxicité avec des **malformations congénitales** en particulier cardiaques (selon essentiellement une étude de 2006 (2)).

Des recommandations sont par ailleurs faites aux femmes en âge de procréer (qui prendront par ailleurs conscience du problème à la vue du pictogramme « interdit pendant la grossesse » qui sera apposé sur les boîtes de ces médicaments).

En France, 13 principes actifs appartiennent à la classe IEC (10 actuellement) et 7 ARA II (tous commercialisés) ont une AMM avec des indications essentiellement dans l'HTA et l'insuffisance cardiaque.

1-Rappel IEC/ARA II et grossesse : ne jamais utiliser au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse, déconseillé au 1<sup>er</sup> trimestre – Point d'information 18 octobre 2017

2-Cooper WO et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. N Engl J Med 2006 ; 354 : 2443-2451.

### **C/ Finastéride (Propézia® et génériques, Chibro-Proscar® et génériques) : prendre en compte le risque de dépression et d'idées suicidaires**

Le finastéride est un inhibiteur spécifique de la 5- $\alpha$  réductase de type 1 (enzyme qui permet la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone son métabolite actif). Ses deux indications sont d'une part :

- A la dose de 1mg, le traitement de l'alopecie androgénétique chez les hommes de 18 à 40 ans (Propézia® et génériques)
- A la dose de 5mg, le traitement (en 2<sup>ème</sup> intention) des manifestations fonctionnelles l'adénome prostatique en l'absence de tout retentissement sur le haut appareil urinaire et celui du risque de rétention aiguë d'urines chez les patients ayant des symptômes modérés à sévères d'hypertrophie bénigne de prostate (Chibro-Proscar).

Des effets indésirables neuro psychiatriques à type de dépression et d'idées suicidaires ont été rapportés et récemment une étude rétrospective de cohorte canadienne qui, sans mettre en évidence une majoration du risque de suicide, retrouvait une incidence nettement augmentée de dépression (risque presque doublé) et d'automutilation, étude dont nous avons fait état dans le VigipharmAmiens d'avril – mai 2017 (1, 2). Ceci amène l'EMA à ce qu'une information sur ce risque soit clairement indiquée dans le RCP de ces médicaments avec la nécessité d'interrompre tout traitement par finastéride en cas de survenue de troubles psychiatriques. Par ailleurs, il est rappelé le risque de troubles sexuels sous finastéride (diminution de libido, troubles de l'érection et de l'éjaculation) qui peuvent persister après l'arrêt du médicament (3). Enfin, il existe un autre inhibiteur de 5 $\alpha$ -réductase, le dutastéride (Avodart®) indiqué seulement dans le traitement des symptômes liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate.

(1) VigipharmAmiens avril – mai 2017. Inhibiteurs de la 5  $\alpha$  réductase utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate : des effets indésirables neuropsychiques ?

(2) Welk B et al Association of suicidality and depression with 5 $\alpha$ -reductase inhibitors JAMA Int Med 2017 ; 177 :683-91.

(3) ANSM. Finastéride: surveiller le risque de dépression et d'idées suicidaires. Point d'information. 26/10/2017.

### **D/ De nouvelles contre-indications cardiaques à l'utilisation du fingolimod (Gilenya®)**

Le fingolimod (modulateur des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate) est indiqué dans des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente.

L'existence de troubles du rythme grave est mentionnée dans le RCP de ce médicament. L'analyse de cas d'arythmie ventriculaire polymorphe (dont un certain nombre d'évolution fatale) a amené l'EMA et l'ANSM à définir des contre-indications visant à réduire ce risque :

- Survenue au cours des six derniers mois des événements suivants : infarctus de myocarde, angor instable, AVC, accidents ischémiques transitoires, insuffisance cardiaque décompensée (justifiant une hospitalisation) ou de classe III/IV de la NYHA
- Arythmies cardiaques sévères nécessitant la prise d'anti-arythmiques de classe Ia (comme quinidine, procainamide, disopyramide) ou III (amiodarone, sotalol, ibutilide, dofétilide)
- Bloc auriculo-ventriculaire de second degré type Mobitz II ou de 3<sup>ème</sup> degré, et maladie sinusale en l'absence de port de pace-maker

- QTc initial  $\geq$  500 msec.

Pour rappel, les patients traités par fingolimod doivent bénéficier lors de la 1<sup>ère</sup> administration d'une surveillance en hospitalisation de jour avec ECG et mesure de la PA avant et 6 h après la prise.

Des précisions ont par ailleurs été apportées dans la RCP à la rubrique « mises en garde et précautions d'emploi » en ce qui concerne les effets immunosuppresseurs du fingolimod qui peuvent être à l'origine d'infections graves et de cancers.

ANSM. Fingolimod (Gilenya®) : contre-indications chez les patients présentant des maladies cardiaques. 6 novembre 2017.

### **E/ Arrêt de commercialisation du Cytotec® (misoprostol)**

Les laboratoires Pfizer qui commercialisent en France depuis 1987 la spécialité Cytotec®, (misoprostol cp à 200µg) vient d'annoncer l'arrêt de cette commercialisation qui sera effectif à la date du 1<sup>er</sup> mars 2018.

Le misoprostol est un analogue de synthèse de la PGE1 qui, sous le nom de spécialité Cytotec®, a depuis 1986 une indication dans le traitement de l'ulcère gastrique ou duodéal évolutif et le traitement préventif des lésions gastriques et duodénales induites par les AINS chez les sujets à risque (âge > 65 ans d'ulcère sous AINS) pour lesquels un traitement AINS est indispensable. Avec l'arrivée des IPP, ce médicament n'est que très peu utilisé dans ses indications reconnues. Il l'est bien davantage dans des indications obstétricales soit dans le cadre de l'interruption de grossesse volontaire (IVG) ou médicale intra utérine (IMG), cette indication étant reconnue pour deux spécialités orales à base de misoprostol (Gymiso® cp à 200µg et MisoOne® cp à 400 µg) en association à la mifépristone qui est un antagoniste de la progestérone avant le 50<sup>ème</sup> jour de grossesse, soit pour la préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du 1<sup>er</sup> trimestre.

En pratique, Cytotec® était surtout utilisé soit pour déclencher une IVG, soit comme moyen de déclenchement des accouchements en fin de grossesse à partir de 37 semaines d'aménorrhée. Ce type d'utilisation était proposé dans de nombreux pays dont la France par les collègues professionnels d'obstétrique. Il est rappelé que cette utilisation hors AMM qui a aussi été proposée par voie vaginale peut être à l'origine de troubles du rythme fœtaux et de ruptures utérines.

Il est également rappelé qu'une seule spécialité à base de prostaglandine a une indication pour le déclenchement du travail à terme, le dinoprostone sous la forme du système de diffusion vaginale Propess®. Enfin, il a été demandé aux laboratoires qui commercialisent Gymiso® et MisoOne® d'augmenter leur production pour faire face aux besoins (dans le domaine de l'IVG médicamenteuse).

Un groupe de travail multidisciplinaire a été mis en place le 20 novembre pour préciser les mesures à mettre en place dans le champ de l'interruption de grossesse (IVG, IMG, fausses couches...) et celui du déclenchement du travail à terme.

ANSM. Cytotec (misoprostol) : arrêt de commercialisation à compter du 1<sup>er</sup> mars 2018. Communiqué du 20/10/2017.

ANSM. Cytotec (misoprostol) : réunion de concertation avec les acteurs concernés dans le contexte de l'arrêt de commercialisation au 1<sup>er</sup> mars 2018. Point d'information 22/11/2017

### **F/ Réévaluation des données de sécurité des dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel (Miréna®, Jaydess®)**

Ces deux dispositifs intra-utérins (DIU) sont indiqués pour la contraception ainsi que pour la prise en charge de ménorragies fonctionnelles sans cause décelable. Ils sont actifs pendant 5 ans pour Mirena® et 3 ans pour Jaydess®.

Le nombre de signalements d'effets indésirables avec ces DIU a augmenté de façon importante au cours des derniers mois (2700 entre le 15/05 et le 04/08/2017 dont 870 correspondant à des **symptômes d'anxiété**). Une enquête de pharmacovigilance vient d'analyser ces déclarations. La plupart de celles-ci concernaient Miréna (seulement 67 déclarations avec Jaydess) et des effets déjà

connus (et mentionnés dans la notice d'information) comme **les céphalées, la dépression, la perte de cheveux, les douleurs abdominales, la baisse de la libido, les bouffées de chaleur et la prise de poids**. D'autres effets indésirables ont été identifiés et seront ajoutés dans la notice destinée aux patientes : **asthénie, séborrhée**.

D'autres font l'objet d'une évaluation complémentaire : douleurs articulaires, érythème noueux, psoriasis et hypertension intracrânienne (point également réévalué au niveau européen).

De nombreux cas d'**anxiété** ont été recensés. Ils ont fait l'objet d'une évaluation sur la base de données de l'assurance maladie EGB. Il en ressort qu'il apparaît exister une augmentation faible mais significative de la prescription d'anxiolytiques chez les femmes avec un dispositif Mirena® par rapport à l'utilisation d'un dispositif au cuivre. Ces résultats ont été transmis à l'Agence Européenne du Médicament qui considère que les données sont encore insuffisantes pour établir une relation avérée entre utilisation d'un stérilet au lévonorgestrel et anxiété isolée, attaque de panique, troubles du sommeil, agitation, troubles de l'humeur pouvant être considérés comme liés à la dépression ou à l'humeur dépressive, effets déjà mentionnés dans le RCP et dans la notice. Les données concernant le risque d'arthralgies sont enfin insuffisantes à l'heure actuelle pour justifier qu'elles soient mentionnés dans ces documents.

Point d'information ANSM : Mirena et Jaydess : information sur la réévaluation des données de sécurité de ces dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel (DIU-LNG). Novembre 2017.

### **G/ Lopéramide (Imodium®, Arestal®) : risques de troubles du rythme cardiaque. Alerte de l'Agence de Britannique du médicament (MHRA)**

Alerte de l'Agence britannique du médicament concernant un risque de trouble du rythme avec cet anti-diarrhéique opiacé ne traversant pas la barrière hémato-encéphalique aux doses thérapeutiques, pour lequel une inhibition de canaux sodiques a pu être démontrée.

Il est fait état de 16 cas enregistrés en Grande Bretagne (pour des doses excessives lorsqu'elles étaient connues). Cinq cas d'évolution fatale (mais association à des réactions anaphylactiques ou à une pathologie cardiaque et, dans un cas, prise de très fortes doses). Renforcement prévu de l'information sur les risques de la prise de fortes doses.

Agence MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) Grande Bretagne sept 2017.

## **2- AMELIORATION ENCORE INSUFFISANTE DES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE DU VALPROATE**

Les résultats d'une enquête réalisée par les laboratoires Sanofi Aventis à la demande de l'ANSM ont été publiés le 20 octobre 2017. Le but était de faire le point sur la mise en application des mesures mises en place en mai 2015 concernant la prescription et la délivrance des médicaments contenant du valproate ou un dérivé (Dépakine®, Dépakine Chrono® 500, Micropakine®, et génériques, Dépakote®, Dépamide®) pour réduire les risques liés à leur utilisation pendant la grossesse.

Il s'agit en particulier des conditions de prescription et de délivrance (CPD) : présentation en pharmacie d'un formulaire d'accord de soin cosigné par la femme en âge de procréer avec le médecin spécialiste associé à une ordonnance de ce spécialiste datant de moins d'un an.

D'après cette enquête menée auprès de deux échantillons de plus de 200 pharmacies, menée entre avril-juin 2016 puis entre avril-juillet 2017, « **dans la moitié des cas, les conditions de prescription et de délivrance du valproate ne sont pas réunies, alors même que ces conditions sont impératives** », comme indiqué par le directeur de l'ANSM à l'occasion d'un point presse.

Pour la grande majorité des délivrances médicamenteuses, **l'ordonnance d'un spécialiste** était présentée par les patientes dans 81% des cas en 2017 et 75% des cas en 2016. **Le formulaire d'accord de soins n'était présenté que pour 50% des dispensations en 2017**, versus 33% en 2016.

Enfin, le taux de respect de ces mesures est plus élevé pour l'épilepsie que pour les troubles bipolaires (51% contre 43%). La région île de France présente un taux de respect particulièrement faible (39%).

L'ANSM rappelle que la mise en œuvre de ces CPD par les professionnels de santé est obligatoire.

Une nouvelle enquête est prévue en 2018.

- (1) Médicaments contenant du valproate : le niveau d'application des conditions de prescription et de délivrance est insuffisant – Communiqué (20 octobre 2017).
- (2) Evaluation auprès des pharmaciens d'officine des mesures de minimisation du risque consistant en des nouvelles conditions de prescription et de délivrance (CPD) du valproate : enquête réalisée par Sanofi Aventis France (Avril-juillet 2017) – Synthèse ANSM (20 octobre 2017).

### **3- CONSOMMATION DE MEDICAMENTS AU COURS DE LA GROSSESSE EN FRANCE**

Une étude publiée récemment (1,2) a évalué la prescription médicamenteuse chez la femme enceinte en France entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 décembre 2014 à partir des données de l'Assurance-Maladie (base EGB du SNIIRAM (Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance-Maladie)).

Il ressort de cette étude sur 28491 femmes enceintes qu'**en moyenne 9 médicaments (de 5 à 13) sont prescrits durant la grossesse**. Ce taux est resté constant pendant la période étudiée (de 2011 à 2014) et est similaire à celui rapporté pour la période 2004-2012 en Haute Garonne à partir de la base de données EFEMERIS (Evaluation chez la Femme Enceinte des Médicaments et de leurs Risques) (3).

En ce qui concerne les médicaments recommandés, il est rapporté que la consommation des spécialités antianémiques surpasse largement la prévalence de l'anémie (72.5% pour 25% environ). Entre 2011 et 2014, la consommation des vitamines B9 et D, elles aussi recommandées, a augmenté de 10% tandis que le pourcentage de femmes vaccinées contre la grippe reste très marginal et n'a augmenté que de 1%.

L'exposition à des médicaments foetotoxiques ou tératogènes (embryotoxiques) bien que faible reste quant à elle encore trop excessive.

Sont plus particulièrement en cause les **AINS** et les **IEC/sartans**. Par comparaison avec les autres pays européens (à prendre avec précaution du fait des différences d'un pays à l'autre dans les modalités de remboursement et de constitution des bases de données) il ressort d'une méta-analyse que si le nombre de médicaments prescrits à la femme enceinte est en moyenne de 9 en France, il est de 8 aux Pays Bas, de 2 à 7 en Allemagne, autour de 2 en Italie, Etats Unis et Etats du Nord de l'Europe.

- (1) Surconsommation médicamenteuse des femmes enceintes en France (<http://presse.inserm.fr/surconsommation-medicamenteuse-des-femmes-enceintes-en-france/29879/>)
- (2) Demailly R et coll Prescription drug use during pregnancy in France : a study from the national health insurance permanent sample Pharmacoepidemiol Drug Saf 2017 (sept) ;26 :1126-34
- (3) Damase-Michel C et Coll. Evaluation des médicaments chez la femme enceinte : à propos de la base de données française EFEMERIS. Thérapie 2014 ;69 :91-100

### **4- CHANGEMENT DE FORMULATION DE LA LEVOTHYROXINE. L'EXPERIENCE DE LA NOUVELLE ZÉLANDE (NZ)**

En Nouvelle Zélande, la lévothyroxine commercialisée dans ce pays sous le nom d'Eltroxin® a fait l'objet il y a plus de 10 ans d'une modification de sa formulation (remplacement du lactose par de la cellulose) dans le but d'améliorer la stabilité dans le temps de l'hormone. Après la réalisation d'études de bioéquivalence et l'approbation de MEDSAFE (l'agence de sécurité du médicament de NZ), la nouvelle formule apparaît dans les officines de ce pays en juin 2007 (après une information diffusée

aux professionnels de santé). Les nouveaux comprimés avaient une taille, une forme et une couleur différentes de celles de l'ancienne formulation. Très rapidement, les déclarations de pharmacovigilance se multiplient passant de 14 en 30 ans avec l'ancienne formule à 1400 en 18 mois avec la nouvelle formule (pour 70000 patients traités en Nouvelle Zélande dont la population n'est que de 4.7 millions d'habitants). Certains effets peuvent correspondre à un problème d'hypo ou d'hyperthyroïdie (inadaptation de la dose aux besoins) mais d'autres apparaissent différents (conjonctivite, troubles gastro-intestinaux).

Cette crise sanitaire (« health scare ») a fait l'objet d'une analyse publiée dans le BMJ (1, 2) dont il est ressorti que **plusieurs facteurs avaient participé au vent de panique** qui, dans le pays, a suivi le changement de formule :

- Tout d'abord, le fait que **l'information** sur celui-ci était **très mal passée auprès des patients** qui avaient découvert le changement de formule au vu d'une nouvelle présentation du médicament auquel ils étaient habitués
- Puis, le rôle de la **couverture médiatique** avec des corrélations entre la présentation des effets indésirables pouvant être induits et les déclarations de ceux-ci les jours suivants et la variation du nombre d'une zone à l'autre de Nouvelle Zélande selon la couverture médiatique locale
- Enfin une défiance vis-à-vis des autorités sanitaires de leur pays

Six à neuf mois près la mise sur le marché de la nouvelle formule, le nombre des déclarations diminuait très nettement. En juin 2009 et malgré la mise sur le marché de deux nouvelles spécialités de lévothyroxine, 80% des patients prenaient sans problème la nouvelle formule d'Eltroxin®

- (1) Faasse K, Gamble G, Cundy T, Petrie Impact of television coverage on the number and type of symptoms reported during a health scare : a retrospective pre-post observational study BMJ Open 2012 ;17 août,2 (4)
- (2) Faasse K, Cundy T, Petrie KJ Medecine and the media thyroxine : anatomy of a health scare Br MedJ 2009,339 : b 5613.doi10.1136/bmj 5613

## **5- 15<sup>ème</sup> JOURNEE REGIONALE DE PHARMACOVIGILANCE**

Vous avez encore été nombreux à participer le 19 octobre dernier à la Journée Régionale de Pharmacovigilance (la 15<sup>ème</sup>) dont le thème central portait sur les **interactions médicamenteuses**.

L'invité d'honneur de cette journée était le **Pr Laurent BECQUEMONT** de l'Université Paris Sud (Hôpital Bicêtre) sur le thème des **cytochromes et transporteurs**.

Les **cytochromes** sont de plusieurs types dont le principal est le 3A4 qui intervient dans le métabolisme hépatique de très nombreux médicaments (anti-arythmiques, statines, antagonistes calciques, immunodépresseurs, benzodiazépines, de nombreux antibiotiques, anticancéreux...)

D'autres cytochromes interviennent également par exemple les 2C9 (bétabloquants, antidépresseurs, halopéridol...), 2D6 (codéine, tramadol...) 1A2, 2C19...

Les **transporteurs** sont des protéines exprimées par les cellules, en particulier épithéliales jouant un rôle important dans la diffusion active des médicaments. La connaissance des interactions liées à des **modificateurs d'efflux ou d'influx** (sortie ou entrée dans les cellules) a beaucoup progressé et permis de mieux comprendre de nombreux types d'interaction. Il s'agit d'abord de la **glycoprotéine P** (impliquée dans les phénomènes d'efflux) qui peuvent expliquer la majoration nette de l'absorption intestinale de la digoxine par les macrolides (inhibiteurs de glycoprotéine P) et, à l'opposé, sa réduction importante sous l'effet de la rifampicine (inductrice de glycoprotéine P). Certains transporteurs intestinaux d'influx (en particulier **OATP**) sont également importants à prendre en considération. Leur inhibition par exemple par le jus de pamplemousse explique la réduction pour ce dernier de l'absorption intestinale d'aténolol... Les cytochromes comme les OATP interviennent également dans les phénomènes de sécrétion biliaire. Ces interactions impliquant des

transporteurs concernent également la cinétique rénale des médicaments (ex AINS qui inhibent l'influx du méthotrexate dans les cellules tubulaires et s'opposent ainsi à leur sécrétion).

Toutes ces données s'ajoutent à celles bien connues concernant les modifications du métabolisme hépatique des médicaments (ex : phénomène de rejet post-transplantation par induction du métabolisme des immunodépresseurs par le millepertuis inducteur 3A4, potentialisation de l'effet des AVK par les antifongiques azolés inhibiteurs 3A4, interaction recherchée pour majorer l'effet du saquinavir par le ritonavir...).

Les présentations suivantes ont concerné d'autres aspects des **interactions pharmacocinétiques** :

- Au niveau de **l'absorption digestive** des médicaments (Youssef BENNIS) où les mécanismes potentiels d'interaction sont nombreux (complexation-exemple calcium et lévothyroxine, modification du pH gastrique, de la vidange gastrique, du péristaltisme intestinal du transport entérocytaire (comme vu précédemment) mais aussi rôle de l'altération de la flore intestinale par des antibiotiques et potentialisation de l'effet des AVK.
- Au niveau de **l'élimination rénale des médicaments** (Claire PRESNE du service de néphrologie du CHU) où l'on connaît maintenant beaucoup les nombreux transporteurs situés au niveau des cellules tubulaires proximales et les interactions médicamenteuses faisant intervenir un de ces transporteurs, ex : contre-indication de l'association ciclosporine-rosuvastatine du fait d'une multiplication par 7 de l'aire sous la courbe de la statine, inhibition de l'élimination rénale de la metformine par la cimétidine, association obligatoire à l'anti-CMV cidofovir de probénécide pour réduire l'entrée de l'antiviral dans la cellule tubulaire et réduire le risque de néphrotoxicité.

Au cours de l'après-midi, ont été envisagés des exemples **d'interactions pharmacodynamiques** (qui en pratique sont les plus fréquentes), souvent créées délibérément pour renforcer l'effet d'un médicament ou limiter ses risques d'effets indésirables, sont à l'origine par elle-même d'effets indésirables (Pr Michel ANDREJAK). Un exemple particulièrement démonstratif est celui des hypotensions particulièrement sévères de l'association de sildénafil (Viagra®) et de dérivés nitres, le premier inhibant la dégradation de GMP cyclique les seconds majorant la formation de ce médicament, d'où des hypotensions particulièrement sévères chez un patient coronarien.

Plusieurs type de conséquences pouvant résulter d'interactions pharmacodynamiques ont ensuite été présentées :

- **Interactions aboutissant à une dyskaliémie (hypo ou hyper)** avec des exemples et leurs conséquences avec plusieurs cas cliniques (Sophie LIABEUF)  
Principaux médicaments à risque d'hypokaliémie : diurétiques thiazidiques et de l'anse, corticoïdes, laxatifs surtout mais aussi amphotéricine B, aminosides, cisplatine...agonistes béta, théophylline... Principaux médicaments à risque d'hyperkaliémie : AINS, inhibiteurs du système rénine-angiotensine, sels de K, diurétiques d'épargne potassique, héparines, triméthoprine-sulfaméthoxazole (Bactrim®)...
- **Interactions aboutissant à des modifications de pression artérielle** (Julien MORAGNY) avec des risques d'hypertension liés à l'association de médicaments ayant des propriétés vasoconstrictrices, perte de l'efficacité d'un traitement antihypertenseur après introduction d'un AINS, syndrome sérotoninergique avec un cas clinique où ce syndrome est apparu après ajout de tramadol à un traitement par venlafaxine (Effexor®), des risques d'hypotension (ex combinaison excessive de médicaments antihypertenseurs ou association à des antihypertenseurs de médicaments ayant d'autres objectifs thérapeutiques que l'HTA comme un alpha-bloquant à visée prostatique, un dérivé nitré...).
- **Interactions pouvant être responsables de troubles de vigilance** (Kamel MASMOUDI) avec le rappel des très nombreux médicaments susceptibles d'altérer la vigilance non seulement des médicaments psychotropes (benzodiazépines et apparentés, antidépresseurs, neuroleptiques) mais aussi certains anti-épileptiques, les anti H1, les antalgiques morphiniques, certains antimigraineux, certains antihypertenseurs centraux comme la clonidine, les médicaments anticholinergiques, antiparkinsoniens... ces altérations de vigilance peuvent être responsables

d'accidents de la route, du travail ou domestique (responsables de chutes, fractures en particulier du col fémoral).

- **Interactions pouvant être responsables d'un syndrome atropinique** (Céline GONZALES) à l'origine d'effets indésirables périphériques (rétention urinaire, constipation, sécheresse buccale, oculaire, mydriase, tachycardie...) mais aussi centraux (confusion, délire, agitation, hallucinations, irritabilité, agressivité, troubles mnésiques...). De nombreux médicaments ont des effets atropiniques (antidépresseurs, anti-H1, neuroleptiques, antispasmodiques... Des échelles permettent d'évaluer le risque (notion de charge atropinique) ; Des cas clinique avec des manifestations atropiniques sévères ont été présentés : prise simultanée de 2 antispasmodiques anticholinergiques à visée vésicale (trospium Cérés + solifénacine Vésicare), cas d'ileus paralytique avec nécessité de sigmoïdectomie en raison de nécroses locales avec colostomie du fait d'une association cyamémazine (Tercian®) + tropatépine (Lepticur®).

#### **Parmi les cas cliniques qui ont été présentés :**

- **interaction fluconazole-tacrolimus** avec hyperglycémie et choc septique pour être à l'augmentation de 50% des concentrations de tacrolimus
- **deux cas de grossesse sous contraception** associée à la prise d'inducteurs enzymatiques, le premier rifampicine-implant à l'étonorgestrel, le second carbamazépine prescrit pour une épilepsie et pilule éthinylestradiol/lévonorgestrel
- **interaction avec une association vitaminique (Berocca®)** contenant de la vitamine B6 et **Modopar** (la vitamine B6 est un cofacteur de la dopa-decarboxylase)
- perte d'efficacité d'un **AVK** à la suite de la **prise en auto-médication de charbon activé** (responsable d'une moindre absorption de l'AVK)
- **hypophysite sous nivolumab (Opdivo®)** responsable d'une insuffisance surrénalienne centrale
- **syndrome myasthénique** avec un autre inhibiteur des points de contrôle de l'immunité, **l'ipilimumab** dans le traitement d'un mélanome

Présentations disponibles sur le site du CRPV :

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

#### **6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE**

##### **ADALIMUMAB (Humira\*)**

##### **Epanchement péricardique** - Cardiovasculaire

Chez une patiente de 37 ans recevant cet anti-TNF alpha pour une polyarthrite rhumatoïde (avec méthotrexate et corticothérapie à faible dose). Hospitalisation pour douleur thoracique, dyspnée de repos, nausées et vomissements. Hypotension artérielle. Bruits cardiaques sourds, élargissement de la silhouette cardiaque à la radio. Epanchement péricardique confirmé à l'échocardiographie. Intervention pour drainage péricardique. Aspect d'inflammation à la biopsie péricardique. Evolution favorable sous corticothérapie à fortes doses et remplacement de l'anti-TNF par de l'azathioprine. *Bilal J et al. Pericardial effusion : a rare side effect of TNF-alpha blocking agent. Journal of Clinical Rheumatology. 2017;23(5):296-297.*

##### **APIXABAN (Eliquis\*)**

##### **Néphrite interstitielle aiguë** - Néphrologie

Chez une femme de 76 ans insuffisante rénale et hypertendue chez qui ce traitement a été instauré en raison d'une fibrillation auriculaire paroxystique. Hospitalisée 6 mois après le début de ce traitement pour aggravation très nette de son insuffisance rénale. Diagnostic posé de néphrite interstitielle aiguë. Amélioration rapide de la fonction rénale après remplacement de l'apixaban par un AVK.

*Abdulhadi B et al. Novel oral anticoagulant and kidney injury : apixaban-related acute interstitial nephritis. BMJ Case Reports. 28 août 2017;bcr-2017-221641. DOI:10.1136/bcr-2017-221641*

### **CLINDAMYCINE (Dalacine\*)**

#### **Pustulose exanthématique aiguë généralisée** - Dermatologie

PEAG chez un enfant de 18 mois aux antécédents de dermatite atopique ayant reçu pendant 8 jours de la clindamycine pour une sinusite. Hospitalisé 2 jours après la fin de ce traitement pour éruption de plaques érythémateuses d'aspect oedémateux, annulaires avec des pustules à la périphérie et desquamation. Les plaques étaient surtout présentes au niveau des plis inguinaux, des creux poplités et des coudes. Diagnostic confirmé histologiquement.

*Anderson ME et al. Abrupt Onset of Pustules in a Child. JAMA Pediatrics. 1 juill 2017;171(7):703. DOI :10.1001/jamapediatrics.2017.0357*

### **CYPROTERONE (Androcur\*)**

#### **Névrite optique** - Ophtalmologie

Chez une femme de 21 ans traitée depuis 2 mois par ce progestatif à effet anti-androgène, antigonadotrope progestatif et anti-estrogénique ici utilisé en association avec du désogestrel pour des troubles hormonaux. Consulte pour douleurs oculaires et flou visuel. Disparition de la symptomatologie dans les 3 semaines suivant l'arrêt du traitement.

*Ní Mhéalóid á. et al. Optic neuritis secondary to antiandrogen therapy. Irish Journal of Medical Science. août 2017;186(3):565 -570. DOI :10.1007/s11845-016-1544-1*

### **ETANERCEPT (Enbrel\*)**

#### **Augmentation des transaminases** - Hépto-gastro-entérologie

Série de 7 patients porteurs d'une hépatite virale C qui ont présenté sous étanercept (administré dans le cadre du traitement de pathologies rhumatismales inflammatoires) une augmentation à plus de 3 N des transaminases avec majoration de la charge virale. Conséquence vraisemblable de l'immunosuppression induite par l'anti-TNF alpha. Ces cas au nombre de 7 ont été retrouvés dans le cadre d'une évaluation systématique chez 14 patients suivis pour hépatite C.

*Gandhi NP et al. Retrospective study of patients on etanercept therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis C virus. Journal of Clinical Rheumatology. 2017;23(5):252 -257.*

### **FUROSEMIDE (Lasilix\*, ...)**

#### **Pancréatite aiguë** - Hépto-gastro-entérologie

Chez un patient de 74 ans traité depuis environ 6 semaines pour oedèmes des membres inférieurs, hospitalisé pour douleur intense de la région épigastrique avec irradiation dorsale et nausées. Elévation des taux d'amylase et de lipase sans hypertriglycéridémie. Evolution rapidement favorable après arrêt de l'apport de furosémide.

*Ghatak R et al. Medication as a Cause of Acute Pancreatitis. American Journal of Case Reports. 28 juill 2017;18:839 -841. DOI :10.12659/AJCR.903327*

### **INFLIXIMAB (Rémicade\*) et ADALIMUMAB (Humira\*)**

#### **Pancréatite aiguë** - Hépto-gastro-entérologie

Chez une patiente de 25 ans traitée pour colite ulcéreuse. Douleur épigastrique aiguë avec irradiation dorsale après la 2ème perfusion d'infliximab. Elévation marquée des taux de lipasémie. Aspect au scanner de pancréatite oedémateuse sans anomalie des voies biliaires. Pas d'hypertriglycéridémie. Il est décidé l'arrêt du traitement par infliximab. Amélioration rapide. Devant l'aggravation des symptômes de colite et devant la constatation de l'absence de toute anomalie pancréatique sur le plan biologique comme sur celui de l'imagerie, reprise du traitement par un autre anti TNF alpha, l'adalimumab (Humira\*). Après la 2ème administration, réapparition d'une douleur du même type que lors du 1er épisode avec passage de la lipasémie de 92 à 1500 UI/l. Evolution favorable après l'arrêt de l'adalimumab.

*Werlang ME. Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitor-Induced Acute Pancreatitis. ACG Case Reports Journal. 30 août 2017;4:e103. DOI :10.14309/crj.2017.103*

## **ISONIAZIDE (Rimifon\*)**

### **Encéphalopathie** - Neurologie

Chez une femme de 71 ans hémodialysée, présentant une baisse marquée de vigilance puis installation de troubles confusionnels et perte de toute réactivité. A l'EEG, anomalies diffuses amenant à conclure à un diagnostic d'encéphalopathie. Deux mois plus tôt, avait été posé un diagnostic de tuberculose. Il était retrouvé que les premières manifestations de somnolence et de perte de réactivité étaient survenus dans les 2 semaines faisant suite à l'introduction du traitement par isoniazide. Amélioration très nette dans les 10 jours faisant suite à l'arrêt du traitement par isoniazide. Rôle de la carence en pyridoxine du fait de la dialyse et/ou d'un phénotype acétyleur lent ?

*Constantinescu Stefan Matei et al. Chronic dialysis, NAT2 polymorphisms, and the risk of isoniazid-induced encephalopathy – case report and literature review. BMC Nephrology [Internet]. déc 2017 [cité 17 nov 2017];18(1). Disponible sur: <http://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-017-0703-6> DOI :10.1186/s12882-017-0703-6*

## **LOPERAMIDE (Imodium\*, Arestal\*)**

### **Torsade de pointes** - Cardiovasculaire

Deux cas rapportés respectivement chez un homme de 28 ans et une femme de 39 ans. Dans les 2 cas, dans le cadre d'une consommation devenue progressivement très abusive (entre 50 et 200 cp/j) chez des patients ayant des troubles neuropsychiatriques. Dans le premier cas, inefficacité de la prise en charge habituelle et nécessité de la mise en place d'un pace-maker pendant une dizaine de jours. Taux très élevés de loperamide et de son métabolite le desméthyl loperamide de façon prolongée. Cas illustrant le potentiel cardiotoxique très prolongé en cas de prise excessive (les abus de tels médicaments ne semblent pas exceptionnels) ici aux USA mais peut-être aussi en France. *Katz KD et al. Loperamide-Induced Torsades de Pointes: A Case Series. Journal of Emergency Medicine. sept 2017;53(3):339-344. DOI :10.1016/j.jemermed.2017.04.027*

## **TENOFOVIR (Viréad\*, ...)**

### **Tétraparésie** - Neurologie

Patiente de 54 ans traitée par éfavirenz, emtricitabine et ténofovir pour une infection VIH. Survenue de chutes à répétition avec sensation de faiblesse musculaire dans les quatre membres. Le bilan biologique alors demandé met en évidence une hypokaliémie à 2,4 mEq/l avec natrémie et calcémie normales. Hypophosphorémie. Dans les urines, protéinurie (6 g/l) et glycosurie normoglycémique. Diagnostic de syndrome de Fanconi lié au ténofovir dont l'administration est interrompue. Supplémentation potassique. Evolution favorable avec amélioration rapide de la force musculaire. *Bhagal S. Tenofovir-induced Fanconi syndrome presenting as hypokalemic periodic paralysis. American Journal of Therapeutics. 2017;24(5):e617-e618.*

## **VANCOMYCINE (Vancocine\*)**

### **Nécrose tubulaire aiguë** - Néphrologie

Liée dans ce cas à une « néphropathie à cylindres ». Observation chez une patiente de 56 ans traitée (en association avec pipéracilline-tazobactam et caspofungine) pour une aplasie fébrile dans le cadre d'une chimiothérapie pour leucémie myéloïde aiguë. Apyrexie rapidement obtenue mais avec installation d'une insuffisance rénale aiguë conduisant à l'arrêt de la seule vancomycine. L'évolution de la fonction rénale est rapidement favorable. Une biopsie rénale a été réalisée et a mis alors en évidence d'une part, l'absence d'anomalies glomérulaires et d'autre part, des lésions de nécrose tubulaire avec des cylindres dans la lumière des tubules. Ces cylindres contiennent de la vancomycine comme mis en évidence en spectroscopie infrarouge. Les auteurs ont développé un anticorps monoclonal murin spécifique de la vancomycine et mis en évidence sa fixation dans la lumière tubulaire.

*Luque Y et al. Vancomycin-associated cast nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2017;28(6):1723-1728.*