

Echos de Pharmacovigilance

Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance du Grand-Est vous informent...



N° 1

SEPTEMBRE
2012

DANS CE NUMÉRO :

Alertes des autorités de
santé p 1-3

Les inhibiteurs de la
pompe à proton aug-
mentent-ils le risque
d'infection à *Clostridium*
difficile ? p 2

Les nouveaux anticoa-
gulants p 3

Vous nous avez rappor-
té... p 4

COMITÉ DE RÉDACTION :

Médecins et pharmaciens
des Centres Régionaux de
Pharmacovigilance
d'Alsace, de Bourgogne,
de Champagne-Ardenne,
de Franche-Comté et de
Lorraine.

EDITO

Ce premier bulletin interrégional de Pharmacovigilance du Grand-Est marque un tournant. La mise en place d'une information coordonnée entre nos cinq centres régionaux va permettre d'élaborer en concertation plusieurs rubriques complémentaires pour informer les professionnels de santé du Nord-Est de la France, et aussi extraire les points d'actualités marquants dans le domaine de la sécurité d'utilisation des médicaments. Cette approche aura l'effet de renforcer notre collaboration interrégionale au sein d'un réseau national déjà coopératif de 31 centres.

Ce bulletin doit également permettre de promouvoir et de rendre encore plus visible, auprès de nos confrères, notre activité certes réglementaire, mais qui a l'avantage d'être transdisciplinaire et utile au diagnostic.

Nous vous souhaitons une bonne découverte de ce premier bulletin d'information et surtout nous vous souhaitons assiduité.

Le CRPV de Franche-Comté

Alertes des autorités de Santé

Tacrolimus pommade (Protopic®) : Risques de tumeurs malignes et rappel des recommandations de bon usage. Des cas de tumeurs malignes, incluant des lymphomes et des cancers cutanés, ont été rapportés chez des patients traités par tacrolimus pommade. Le tacrolimus ne doit être utilisé qu'en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes.

Fébuxostat (Adenuric®) : Risque de réaction d'hypersensibilité grave à type de syndrome de Stevens-Johnson, chocs anaphylactiques aigus. Ces réactions surviennent généralement au cours du premier mois de traitement chez des patients ayant parfois des antécédents d'hypersensibilité à l'allopurinol et/ou une insuffisance rénale.

Pioglitazone : Réalisation de nouvelles études confirmant le risque associé de cancer de la vessie.

Interaction dabigatran (Pradaxa®) et dronédarone (Multaq®) : Contre-indication pour risque accru de saignements.

Ondansétron (Zophren® et génériques) : Allongement dose dépendant de l'intervalle QT. Nouvelle restriction posologique concernant l'utilisation intraveineuse (IV).

Panitumumab (Vectibix®) : Complications infectieuses lors de réactions dermatologiques sévères avec cas de fasciite nécrosante. Des réactions dermatologiques sévères ont été suivies de complications infectieuses ou inflammatoires engageant le pronostic vital telles que cellulites, septicémies et fasciites nécrosantes, dont 3 d'issue fatale.

Consommation d'antidépresseurs et risque d'accident de la route : Les périodes d'instauration ou de modification de traitement sont plus à risque ! (résultats de l'étude CESIR-A).

Acitrétine (Soriatane®) : Mise en place d'un Programme de Prévention de la Grossesse obligatoire à compter du 1^{er} octobre 2012.

Alertes suites...

Ambrisentan (Volibris®) : Nouvelle contre-indication chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique. Une étude clinique a montré chez ces patients un taux plus élevé d'hospitalisation pour complications respiratoires, de dégradation de la fonction respiratoire, de décès.

Doripénème (Doribax®) : Nouvelles recommandations chez les patients atteints de pneumonies nosocomiales. Une posologie de 1 g toutes les 8 heures (en perfusion de 4 heures) peut être envisagée dans ce cadre.

Nimésulide (Nexen® et génériques) : Les spécialités à base de nimésulide sont dorénavant indiquées uniquement dans le traitement de la douleur aiguë et des dysménorrhées primaires, en seconde intention. Elles ne doivent plus être prescrites dans le traitement symptomatique de l'arthrose douloureuse.

Trimétazidine (Vastarel® et génériques) : Rapport bénéfice/risque défavorable. La seule indication conservée est le traitement symptomatique de l'angine de poitrine (angor) stable, en deuxième intention et en association, chez les patients insuffisamment contrôlés ou intolérants aux traitements de référence.

Les Inhibiteurs de la Pompe à Proton (IPP), augmentent-ils le risque d'infection à *Clostridium difficile* ?

Depuis son imputabilité dans la survenue des colites post-antibiotiques, *Clostridium difficile* est devenu l'entéropathogène le plus fréquemment isolé en milieu hospitalier. Les souches pathogènes sont responsables de 15 à 25% des diarrhées post-antibiotiques et de plus de 95% des cas de colites pseudomembraneuses. *C. difficile* est la première cause de diarrhées infectieuses nosocomiales chez les adultes.

Alors que l'antibiothérapie reste le facteur de risque majeur d'infection à *C. difficile* (ICD), celle-ci peut être favorisée par tout facteur à l'origine d'une perturbation de la barrière écologique bactérienne digestive. De surcroît, le pH normalement acide de l'estomac et du côlon joue un rôle important dans la défense antimicrobienne. Il est donc biologiquement plausible que les traitements antiacides puissent favoriser la colonisation par des agents pathogènes du tractus gastro-intestinal.

Etant donné que les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont actuellement parmi les classes de médicaments les plus utilisées à travers le monde, même une faible augmentation du risque de diarrhée à *C. difficile* peut avoir des implications majeures en termes de santé publique. Plusieurs études ont évalué l'association entre les IPP et le risque de survenue de diarrhée à *C. difficile* avec des résultats contradictoires.

Les principaux mécanismes physiopathologiques évoqués sont l'incapacité à neutraliser les formes végétatives de *C. difficile*, en raison de l'hypochlorhydrie, et l'altération du microbiote intestinal. Un effet direct médié par la gastrine et des anomalies de la fonction immunologique pourraient aussi intervenir dans la pathogenèse des diarrhées à *C. difficile*.

Deux méta-analyses récemment publiées ont montré, avec des méthodologies légèrement différentes, une association entre la prise d'IPP et l'infection à *C. difficile*.

La méta-analyse réalisée par Janarthanan et al. a porté sur 23 études (17 études cas-témoin et 6 études de cohorte) avec près de 300 000 patients inclus (1). L'incidence des diarrhées à *C. difficile* était augmentée de 65% chez les patients traités par IPP

avec un risque global estimé à 1,654 (IC95% : 1,415-1,933 ; $p < 0,001$). Par type d'étude, le risque reste significativement augmenté, avec un risque accru dans les études de cohorte de 2,31 (IC 95% : 1,72-3,10 ; $p < 0,001$). Les investigateurs soulignent l'hétérogénéité importante, clinique et statistique, des études analysées, toutes observationnelles et susceptibles, malgré l'ajustement, de biais de confusion résiduels.

La méta-analyse publiée par Kwok et al. a porté sur un total de 42 études (30 études cas-témoin et 12 études de cohorte) incluant 313 000 patients (2). L'analyse regroupée de 39 études montre une association statistiquement significative entre l'utilisation des IPP et le risque de développer une ICD (OR=1,74, IC95% : 1,47-2,85 ; $p < 0,001$). L'analyse des trois autres études a retrouvé un risque augmenté de rechute d'ICD associée avec les IPP (OR=2,51, IC95% : 1,16-5,44, $p = 0,005$). Secondairement, la comparaison indirecte ajustée de 15 études a retrouvé un risque d'ICD plus faible avec les anti-H2 par rapport aux IPP (OR=0,71, IC95% : 0,53-0,97). La prise concomitante d'antibiotiques majorait le risque de survenue d'ICD (OR=1,96 IC95% : 1,03-3,70), par rapport aux IPP seuls, dans l'analyse de 6 études.

Ces deux méta-analyses suggèrent que l'utilisation des IPP est associée à un risque accru d'ICD d'environ 70%. Cependant, en raison des limites méthodologiques et de l'hétérogénéité des études analysées, aucune conclusion définitive concernant le lien de causalité ne peut être actuellement retenue. Des études prospectives, d'un meilleur niveau de preuve, sont nécessaires afin de conforter cette association. Quoi qu'il en soit, ces résultats doivent nous inciter à respecter scrupuleusement les indications des traitements par IPP.

Le CRPV d'Alsace

(1) Janarthanan S et al. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2012 Jul;107(7):1001-10.

(2) Kwok CS et al. Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2012 Jul;107(7):1011-9.

Alertes suites

Pristinamycine (Pyostacine® et génériques) : Son utilisation est désormais limitée au traitement des sinusites maxillaires aiguës, des exacerbations aiguës de bronchites chroniques, des pneumonies communautaires de gravité légère à modérée, des infections de la peau et des tissus mous.

Tianeptine (Stablon®) : Soumission à une partie de la réglementation des stupéfiants à partir du 3 septembre 2012. Une actualisation de l'enquête d'addictovigilance menée en 2005 montre une persistance des cas d'abus et de pharmacodépendance à la tianeptine (1 pour 1000 patients). Pour limiter ce risque, l'ANSM a décidé un encadrement plus strict des conditions de prescription et de délivrance, applicable au 3 septembre 2012 : liste I ; durée de prescription limitée à 28 jours ; prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée ; chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur portée sur l'ordonnance ; conservation d'une copie de l'ordonnance pendant 3 ans par le pharmacien.

Retrouvez toutes les alertes de l'ANSM sur

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite>

Le CRPV de Lorraine

Les nouveaux anticoagulants

Le dabigatran (Pradaxa®), inhibiteur direct de la thrombine, et le rivaroxaban (Xarelto®), inhibiteur direct du facteur Xa, sont indiqués dans : la prévention des événements thromboemboliques veineux après une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou ; la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique dans la fibrillation auriculaire non valvulaire (SMR important et ASMR V respectivement en février et mars 2012). Ils sont une alternative aux anti-vitamines K (AVK) particulièrement en cas de fluctuations de l'INR en dehors de la zone thérapeutique. Dans les essais cliniques, la fréquence des saignements est globalement similaire sous dabigatran ou rivaroxaban et sous warfarine. Cependant, des études montrent que sous dabigatran ou rivaroxaban, le risque d'hémorragies gastro-intestinales est plus élevé que sous warfarine et que le risque d'hémorragies intracrâniennes est moins élevé que sous warfarine. Il n'y a pas d'étude comparative avec la fluindione ou l'acénocoumarol. Cependant, ces nouveaux anticoagulants ne doivent pas être utilisés en cas de lésion ou de situation à risque de saignement majeur. Ils ne doivent pas être associés à un autre anticoagulant, sauf dans le cadre d'un relais.

A ce jour, il n'y a pas de surveillance biologique du bilan de coagulation de routine. Ce qui ne doit pas, pour autant, amener le prescripteur à banaliser ce type de traitement.

En pratique, il n'y a pas d'argument pour changer le traitement d'un patient sous AVK si son INR est stable, et/ou chez des patients souffrant de dyspepsie, gastrite, œsophagite, reflux gastro-œsophagien récurrent, insuffisance rénale sévère ou chez un patient coronarien.

Si le choix du prescripteur se porte sur ces nouvelles molécules, il doit adapter leur posologie en fonction de la molécule utilisée et de son indication, du patient (fonction rénale, âge, situation clinique, poids corporel, comorbidités) et du risque hémorragique.

Les interactions médicamenteuses sont fréquentes et les contre-indications diffèrent selon les molécules. Il convient de se reporter au résumé des caractéristiques du produit de façon systématique.

En cas de mauvaise observance, il n'y a pas d'argument en faveur de l'un ou l'autre de ces traitements.

En cas d'oubli, le comprimé oublié peut-être pris jusqu'à 6 heures avant la prise suivante pour le dabigatran, le jour prévu de la prise pour le rivaroxaban. Ce délai dépassé, la dose oubliée ne doit pas être prise, la dose suivante sera prise à l'heure prévue. **Ne jamais doubler une dose pour compenser la dose oubliée.**

Le relais AVK par dabigatran/rivaroxaban se réalise en fonction de l'INR. L'AVK est arrêté avant le début du traitement. Quand l'INR est ≤ 2 , le dabigatran peut être débuté. Le rivaroxaban est introduit quand l'INR est ≤ 3 . Pour le relais dabigatran par AVK, la prise d'AVK (posologie initiale standard) s'effectue, avant l'arrêt du dabigatran, en fonction de la clairance de la créatinine (3 jours avant quand $\text{Clcr} \geq 50 \text{ mL/min}$ - 2 jours avant quand $30 \text{ mL/min} \leq \text{Clcr} < 50 \text{ mL/min}$). Pour le relais rivaroxaban par AVK, l'AVK doit être administré conjointement (posologie initiale standard) jusqu'à ce que l'INR soit $\geq 2,0$. Lorsque les patients reçoivent simultanément rivaroxaban et l'AVK, l'INR doit être mesuré au moins 24 heures après la dernière dose de rivaroxaban et avant la dose suivante. Les mesures fiables de l'INR après interruption du traitement dabigatran/rivaroxaban sont à effectuer 48 heures au moins après la dernière dose de dabigatran et 24 heures au moins après la dernière dose de rivaroxaban.

Il n'existe pas d'antidote. En cas de saignement majeur, il faut orienter rapidement le patient vers une unité spécialisée et réaliser une dialyse en cas de traitement par dabigatran.

Le CRPV de Champagne-Ardenne

En bref :

- évaluer le risque hémorragique avant toute prescription,
- être attentif à la survenue d'événements indésirables et plus particulièrement dans certaines situations (relais d'un traitement par AVK, association à un agent antiplaquettaire, comorbidités, polymédication),
- évaluer la fonction rénale au moins une fois par an ou plus dans certaines situations à risque (sujet âgé, interactions ...)

Sources : ANSM (point d'information nouveaux anticoagulants oraux - 26 avril 2012)

Vous nous avez rapporté... Mydriase sous Scopoderm®

Madame X..., âgée de 32 ans, a présenté une mydriase unilatérale, sans étiologie retrouvée initialement, spontanément résolutive. Elle n'a pas d'antécédent médicaux particulier et notamment pas d'antécédent ophtalmologique. Son traitement habituel comporte une contraception.

En reprenant son histoire, Madame X... est infirmière dans un service de gériatrie long séjour. Elle se rappelle avoir appliqué un patch de scopolamine (Scopoderm® TTS) vers 15 heures à l'une des patientes du service et ne pas s'être lavée les mains après l'application de ce patch. Dans la soirée, vers 20 heures, elle a présenté un flou visuel. Le lendemain, le médecin de son service a constaté une mydriase unilatérale droite, sans douleur ni rougeur associée. L'évolution a été spontanément favorable en 48 heures.

La Scopolamine est un médicament anticholinergique ayant pour indications la prévention des symptômes du mal des transports et le traitement en soins palliatifs des râles agoniques liés à l'encombrement des voies aériennes supérieures par excès de sécrétions salivaires. Des

cas de mydriase unilatérale et/ou bilatérale ont été rapportés avec la scopolamine utilisée sous forme de dispositif transdermique, aussi bien chez des patients qui se sont appliqués le patch que chez des professionnels de santé à la suite d'une manipulation.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit Scopoderm® TTS mentionne la survenue de « troubles de l'accommodation en raison d'une mydriase (parfois unilatérale, en particulier lorsque des traces de substance active restée sur les doigts parviennent aux yeux). Exceptionnellement la mydriase peut provoquer un glaucome aigu, en particulier en cas d'angle étroit. ».

Ainsi, pour éviter tout contact de la substance active avec l'œil, il est recommandé d'éviter de toucher le dispositif après qu'il ait été appliqué, de se laver les mains et de nettoyer le lieu d'application après chaque pose ou retrait d'un dispositif.

Le CRPV de Bourgogne

Coordonnées

Le Centre de Pharmacovigilance de votre région :

- **répond à vos questions sur le médicament** (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),
- **recueille et expertise** les suspicions d'effet indésirable médicamenteux.

Nous vous rappelons que tout **effet indésirable grave** (entraînant ou prolongeant une hospitalisation, mettant en jeu la vie du patient, entraînant une incapacité ou des séquelles, entraînant le décès, entraînant une malformation congénitale) doit être notifié au Centre Régional de Pharmacovigilance.

Pour nous contacter en fonction de votre région

Alsace 03-88-11-64-80
fax : 03-88-11-67-26
pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr

Bourgogne 03-80-29-37-42
fax : 03-80-29-37-23
pharmacovigilance@chu-dijon.fr

Champagne-Ardenne 03-26-78-77-80
fax : 03-26-83-23-79
pharmacovigilance@chu-reims.fr

Franche-Comté 03-81-21-83-99
fax : 03-81-21-83-98
pharmacovigilance@chu-besancon.fr

Lorraine 03-83-85-27-60
fax : 03-83-32-33-44
crpv@chu-nancy.fr

Info

Le CRPV de Nancy propose une session de pharmacovigilance lundi 19 novembre de 14 à 17 heures à la Faculté de Médecine de Nancy (Vandoeuvre lès Nancy), dans le cadre de la Semaine Médicale de Lorraine (SML). Pour tout renseignement, n'hésitez pas à nous contacter: crpv@chu-nancy.fr ou par téléphone au 03 83 85 27 60. L'inscription à la session est gratuite. Pour accéder aux autres conférences de la SML: dfp@medecine.uhp-nancy.fr, tél: 03 83 68 34 20.