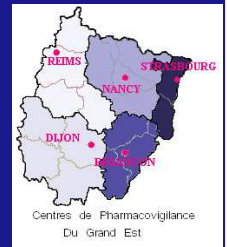


# Echos de Pharmacovigilance

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



N ° 8

JUILLET 2014

## DANS CE NUMÉRO :

Alertes des autorités de  
Santé p 1-3

Risque de diabète chez  
les patients traités par  
statines p 2

Préférer la warfarine  
chez le sujet âgé 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

Avant les chaleurs de l'été et le bouclage de votre valise, vous avez le droit à votre rafraîchissement intellectuel avec un retour sur cette année 2013/2014.

En vrac depuis l'ANSM : les recommandations temporaires d'utilisation du baclofène et du tocilizumab, les mises en garde pour l'acitrétine, le cétuximab, la dompéridone, l'insuline glargine, le lénograstim, le métoclopramide, la nitrofurantoïne, l'olmésartan, le saquinavir, le thiocolchicoside, le retrait d'AMM de la carpipramine, les actualisations des rapports sur les anticoagulants, les contraceptifs oraux, les avis de l'EMA sur la diacéréine (dont on ne sait plus quoi penser).

Par ailleurs : la campagne médiatique sur Gardasil® et le bel argumentaire dans Infovac® n°3 de mars-avril 2014, la confiance des patients dans le médicament toujours élevée mais en diminution de 82% en 2011 à 75% en 2014 (source LEEM IPSOS).

Nous avons encore du travail en perspective.

Mais avant de partir pour Villefort ou Belize, relisez vos tablettes sur la conduite à tenir professionnelle en cas de canicule et le dernier bulletin épidémiologique hebdomadaire de juin 2014. Les CRPV sont sur le pont cet été pour répondre à vos questions et recueillir vos déclarations de pharmacovigilance. Bonnes vacances ensoleillées.

Le CRPV de Champagne Ardenne

## Alertes des Autorités de Santé

**Procoralan® (ivabradine) : réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque suite à de nouvelles données de sécurité.**

Suite à la publication d'une étude montrant une augmentation du risque combiné de décès cardiovasculaire et d'infarctus du myocarde chez les patients présentant un angor symptomatique traités par ivabradine, l'agence européenne du médicament a entrepris une réévaluation du rapport bénéfice/risque de ce médicament. Dans l'attente des résultats, l'ANSM invite les professionnels de santé à ne plus initier de traitement par ivabradine pour le traitement de la maladie coronaire et de reconsidérer le rapport bénéfice/risque de leurs patients déjà traités.

**Thiocolchicoside : information importante relative aux indications, modalités de traitement, contre-indications et mises en garde.**

De nouvelles études précliniques ont mis en évidence un risque potentiel de génotoxicité du thiocolchicoside particulièrement en cas d'exposition de longue durée. Il convient de ne plus l'utiliser au long cours. De plus, le thiocolchicoside est contre-indiqué pendant la grossesse, au cours de l'allaitement, ou

chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace.

**Médicament et déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD).**

Le déficit en G6PD (ou favisme) est une maladie génétique héréditaire responsable d'épisodes d'hémolyse aiguë. Certains médicaments peuvent provoquer cette hémolyse et sont donc à éviter. En juin 2014, l'ANSM a publié sur son site internet un référentiel actualisé sur les médicaments et le déficit en G6PD. Il permet d'identifier les substances par niveau de risque (médicaments contre-indiqués, médicaments déconseillés, et médicaments pouvant être utilisés sous réserve que la posologie soit strictement respectée). A consulter !

**Prazinil® 50mg (carpipramine) : retrait de son autorisation de mise sur le marché.**

Compte tenu d'un rapport bénéfice/risque jugé défavorable, l'ANSM a décidé du retrait de l'autorisation de mise sur le marché de Prazinil® (carpipramine) dans toutes ses indications. Cette mesure sera effective à partir du 2 septembre 2014.

## Alertes suites...

**Gardasil® :**  
**actualisation des données de sécurité**  
Gardasil® est un vaccin indiqué dans la prévention des maladies provoquées par les papillomavirus humains (HPV). A ce jour, l'ensemble des données de surveillance disponibles n'ont pas mis en évidence d'éléments remettant en cause le rapport bénéfice/risque favorable de ce vaccin.

L'ANSM poursuit tout de même la surveillance renforcée de ce vaccin.

**Anticoagulants: Rapport 2014 et communiqué sur la surveillance en vie réelle des anticoagulants oraux directs (AOD)**

Dans la continuité des actions visant à réduire la survenue des accidents liés aux anticoagulants, l'ANSM a publié :

**En avril**, le rapport « Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance » décrivant les principaux anticoagulants disponibles sur le marché et leurs risques, leur niveau d'utilisation et les règles de bon usage permettant d'optimiser leur rapport bénéfice/risque.

**En juillet**, les résultats de 2 études menées par la CNAMTS et l'ANSM ne montrent pas d'augmentation du risque hémorragique sévère, d'AVC ischémique, d'embolie systémique ou d'IDM avec les AOD par comparaison aux AVK. Ces études portant sur une courte période de suivi, la surveillance est maintenue.

## Risque de diabète chez les patients traités par statines

Les statines (ou inhibiteurs de l'hydroxyméthyl-glutaryl coenzyme A reductase) sont des médicaments hypolipémiants très largement prescrits. Leurs indications thérapeutiques sont les hypercholestérolémies isolées ou associées à une hypertriglycéridémie, en complément d'un régime alimentaire adapté et assidu. Cette indication repose sur la propriété d'abaisser le LDL-cholestérol, facteur de risque majeur de l'insuffisance coronaire. Certaines statines ont de plus démontré, dans des essais de prévention, une réduction importante de la morbi-mortalité coronaire et de la mortalité totale en prévention primaire et en prévention secondaire.

Trois méta-analyses (1,2,3) publiées en 2009, 2010 et 2011, incluant respectivement 6, 13 et 5 essais, pour un total de plus de 180 000 patients traités par statines, ont mis en évidence un sur-risque de diabète de type II. Ce sur-risque ne semble pas s'observer avec toutes les statines. La pravastatine (4) en particulier paraît au contraire diminuer ce risque. Carter et al. (5) en 2013, ont conduit une étude portant sur une cohorte de 471 250 patients, qui montre un risque plus élevé chez les patients traités par atorvastatine, rosuvastatine et simvastatine, comparativement à ceux traités par pravastatine, indépendamment de la dose, en prévention primaire ou secondaire. Dans ce travail la fluvastatine et la lovastatine n'augmenteraient pas le risque de diabète. Après ajustement de la posologie, le risque ne semble pas persister pour la rosuvastatine. Les mécanismes évoqués sont les suivants :

- Augmentation de la captation intracellulaire du LDL cholestérol (liée à l'augmentation des récepteurs au LDL cholestérol en réponse à l'inhibition de l'HMG-CoA reductase) entraînant une inflammation et une oxydation au niveau de la cellule  $\beta$  pancréatique et altérant la sécrétion d'insuline suite à l'apoptose cellulaire.
- Inhibition de la libération d'insuline pancréatique médiée par les canaux calciques.
- Diminution de l'expression de transporteurs de glucose GLUT 2 et 4.
- Interférence avec la synthèse d'ubiquinone conduisant à une modification de la sécrétion d'insuline.

Une récente méta-analyse de huit cohortes (6), représentatives des patients traités en prévention secondaire dans la pratique cou-

rante, publiée en 2014, confirme que les statines les plus puissantes (rosuvastatine à 10 mg ou plus, atorvastatine à 20 mg ou plus, simvastatine à 40 mg ou plus) ont un risque d'induire un diabète plus important que les statines de puissance faible : 15% durant les deux premières années après l'initiation du traitement et 26% dans les quatre premiers mois d'utilisation.

Les auteurs rappellent que les études randomisées ont montré que dans le cas de la maladie coronaire stable, les statines plus puissantes ne sont pas plus efficaces que les moins puissantes en termes de prévention des événements cardiovasculaires.

### Le CRPV de BOURGOGNE

1. Rajpathak SN et al. *Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis*. *Diabetes Care* 2009; 32:1924-9
2. Sattar N et al. *Statins and risk of diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials*. *Lancet* 2010.
3. Preiss D et al. *Risk of diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy*. *JAMA* 2011; 305: 2556-64
4. Freeman DJ et al. *Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland coronary prevention study*. *Circulation*, 2001; 103: 357-62
5. Carter A A et al. *Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study*. *BMJ*, 2013; 346
6. Dormuth CR et al. *Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative database*. *BMJ*, 2014; 348

### En bref :

- Plusieurs études portant sur un nombre conséquent de patients rapportent un risque plus élevé de diabète avec les statines les plus puissantes.
- Dans le cas de la maladie coronaire stable, les statines plus puissantes ne sont pas plus efficaces que les moins puissantes en termes de prévention des événements cardiovasculaires.

## Alertes suites

**Invirase® (saquinavir) : Actualisation des recommandations électrocardiographiques**

Des allongements dose-dépendants des intervalles QT et PR ayant déjà été observés chez des volontaires sains recevant Invirase® « boosté » par le ritonavir. Il était recommandé de réaliser un ECG après 3-4 jours de traitement par Invirase®.

Une nouvelle étude de pharmacocinétique a montré, qu'à la posologie recommandée (500 mg deux fois par jour pendant les 7 premiers jours puis 1000 mg deux fois par jour associé au ritonavir 100 mg deux fois par jour), l'allongement de l'espace QT pouvait survenir après 10 jours de traitement environ.

Il est donc recommandé de pratiquer, en plus de l'ECG avant l'instauration du traitement, un second ECG après environ 10 jours de traitement.

Toutes les infos sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite>

Le CRPV de Franche-Comté

**Préférer la warfarine chez le sujet âgé**

Les ventes d'anticoagulants de type anti-vitamine K (AVK) ont presque doublé depuis dix ans passant de 7,6 millions de boîtes en 2000 à 13,8 millions en 2010 (1). Les personnes âgées de 75 ans et plus sont les plus exposées, avec près de 12 % des sujets de cette tranche d'âge traités par un AVK en 2011.

Les AVK ont montré leur efficacité chez les sujets âgés. Un contrôle fréquent de l'INR est nécessaire dans cette population, les sujets ayant le plus souvent une fonction rénale détériorée, des co-morbidités, des affections intercurrentes aiguës et une polymédication.

La fluindione (Préviscan®) est l'AVK le plus utilisé en France (environ 80 % des prescriptions), bien qu'elle ne soit pas commercialisée dans les autres pays, hormis le Luxembourg. Peu d'études sont disponibles dans la littérature sur la fluindione.

La warfarine (Coumadine®) est l'AVK de référence dans l'ensemble des autres pays. De nombreuses données sont disponibles dans la littérature.

Très peu d'études portent sur la comparaison entre la fluindione et la warfarine, tous deux AVK de longue durée d'action.

La Société Française de Gériatrie et Gérontologie a mené dernièrement une enquête incluant 2633 patients âgés de 80 ans ou plus hospitalisés dans un centre de rééducation ou institutionnalisés en maison de retraite et traités par AVK (depuis au moins 7 jours). Les patients étaient majoritairement des femmes (72,9 %), l'indication principale était la fibrillation atriale (FA, 71,4 %). L'efficacité de l'anticoagulation était évaluée par le temps passé dans la fourchette thérapeutique de l'INR selon l'indication (entre 2-3 pour la FA et les thromboses profondes ; entre 3-4,5 pour port de prothèse valvulaire cardiaque).

La proportion du temps de traitement où l'INR était situé dans la fourchette thérapeutique était en moyenne de 58% ( $\pm$  40,4 %) et les facteurs de « moindre efficacité » (correspondant à une proportion de moins de 50%) étaient :

- l'hospitalisation en soins de rééducation,
- l'indication de port d'une prothèse de valve cardiaque,
- La prescription récente de l'AVK (vs > 12 mois),

- le traitement par fluindione (vs warfarine),
- la survenue de 2 chutes ou plus pendant l'année précédente,
- mais aussi de façon plus attendue un antécédent d'INR supérieur à 4,5, un antécédent de saignement majeur et l'utilisation concomitante d'antibiotiques.

Cette étude trouve écho dans celle de Peyro St Paul (3) qui, sur un effectif plus réduit, met en évidence que les épisodes de sous-dosage ou de risque hémorragique sont moins fréquents avec la warfarine comparativement à la fluindione (respectivement  $p=0,032$  et  $p=0,034$ ). Par ailleurs, la fréquence des surveillances de l'INR serait significativement diminuée avec la warfarine.

Sur le plan pharmacocinétique, la stabilité du traitement est théoriquement meilleure avec la warfarine, cette dernière ayant une demi-vie d'élimination plus longue que celle de la fluindione (35 à 45 heures vs 31 heures).

Concernant les effets indésirables autres qu'hémorragiques ou thrombotiques, la fluindione est impliquée de façon significative dans des atteintes immuno-allergiques de type néphropathie interstitielle aiguë (4), syndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) (5) et atteintes hépatiques. N'oublions pas que la phénindione, autre dérivé de l'indane-dione actuellement retiré du marché, avait une hépatotoxicité notoire...

La warfarine a une structure coumarinique, très différente des dérivés de l'indane-dione. En plus d'être une alternative en cas d'hypersensibilité à la fluindione, il n'y a *a priori* aucune raison de ne pas la prescrire en première intention lorsqu'un AVK est indiqué.

Le CRPV de Lorraine

1. [http://ansm.sante.fr/content/download/42641/553644/version/11/file/Rapport\\_Anticoagulants\\_Juillet\\_2012.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/42641/553644/version/11/file/Rapport_Anticoagulants_Juillet_2012.pdf).

2. Plichart M et al. Use of vitamin K antagonist therapy in geriatrics: a French national survey from the French Society of Geriatrics and Gerontology (SFGG). *Drugs Aging*. 2013;30:1019-28.

3. Peyro Saint Paul L et al. Remplacement de la fluindione par la warfarine chez le sujet âgé. *Presse Médicale* 2014 ; 43 : 221-

4. Reynaud F et al. Néphropathie interstitielle aiguë immuno-allergique après traitement par fluindione. *A propos de 7 cas*. *Nephrol Ther* 2009 ; 5 :292-8.

5. Daveluy A et al. Fluindione and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an unrecognised adverse effect? *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68:101-5.

## Vous nous avez rapporté...

### Hyperpigmentation sous minocycline

Une femme de 63 ans est traitée durant de nombreuses années par minocycline 100 mg/j pour des abcès folliculaires à répétition. Elle signale depuis 5 ans, l'apparition de plaques pigmentées bleu-gris au niveau des tempes, asymptomatiques, disgracieuses. La minocycline est interrompue. La patiente n'ayant pas reconsulté, l'évolution est inconnue.

L'hyperpigmentation due à la minocycline est un effet indésirable classique, rare et survenant lors d'un traitement prolongé. Elle concerne souvent la peau mais peut intéresser l'ongle, la muqueuse buccale, la dent. La biopsie met en évidence des dépôts de fer ou de complexe fer-minocycline intra-cellulaire au niveau du derme et du tissu sous-cutané voire des dépôts de mélanine. Trois types sont individualisés :

- type I : couleur bleu-noir, localisé sur des zones cutanées inflammatoires,
- type II : couleur bleu-gris se développant sur peau saine,
- type III : aspect diffus et plus marqué sur des zones photo-exposées (1).

Cet effet est d'évolution favorable lente à l'arrêt du médicament mais peut être permanent dans certains cas.

Le risque d'hyperpigmentation, lors de traitement chronique de l'acné par minocycline, est estimé de 2,4 à 14,8 %.

Dans certains cas, un traitement par laser Q-Switch a été réalisé.

Une information des patients et le respect du bon usage sont nécessaires.

(1) Nisar MS et al. Minocycline-induced hyperpigmentation: comparison of 3 Q-switched lasers to reverse its effects. Clin Cosmet Investig Dermatol 2013 May;6:159-62

### Produit en vente libre et crises d'épilepsie

Il s'agit d'un homme de 30 ans atteint d'une épilepsie, équilibrée depuis des années par KEPPRA® (lévétiracétam), Lamictal® (lamotrigine) et Zonegran® (zonisamide). Durant 3-4 mois, il s'est appliqué du Baume Aroma® et a présenté des crises d'épilepsie itératives tous les deux jours qui ont cessé à l'arrêt de l'application du Baume Aroma®.

Le Baume Aroma® est un médicament en vente libre. Il contient des dérivés terpéniques (huile essentielle de girofle et de piment de Jamaïque : bêta caryophyllène) et lévomenthol.

Dans le Résumé des Caractéristiques du Produit, ce dernier est à utiliser avec précaution en cas d'antécédent d'épilepsie, en raison de la présence de terpènes. Cette précaution est d'autant plus vraie pour les enfants et les personnes âgées. En effet, d'une façon générale les dérivés terpéniques, à doses excessives, sont connus pour abaisser le seuil épileptogène (1).

Dans le cas particulier de ce patient, le nombre de tubes appliqués et les critères chronologiques sont en faveur du rôle de ce produit.

1. Samuels et al., Herbal medicine and epilepsy: Proconvulsive effects and interactions with antiepileptic drugs. Epilepsia 2008; 48(3) : 373-80.

Le CRPV d'Alsace

**Prochaine session de pharmacovigilance dans le cadre de la semaine Médicale de Lorraine : lundi 24 novembre 2014, Faculté de Médecine de Nancy. N'oubliez pas de vous inscrire !**

## 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** suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de **surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse** ainsi que les effets indésirables liés à une **exposition professionnelle** doivent être notifiés au CRPV de votre région.

Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la 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  
<https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/>

**Franche-Comté** 03-81-21-83-99  
fax : 03-81-21-83-98  
pharmacovigilance@chu-besancon.fr  
<http://www.pharmacovigilance-fcomte.fr>

**Lorraine** 03-83-85-27-60  
fax : 03-83-32-33-44  
crpv@chu-nancy.fr  
<http://crpv.chu-nancy.fr>