



SOMMAIRE

CAS

D'ICI ET D'AILLEURS



Omexel (tamsulosine) et syndrome coronarien

Usage détourné du Baume Saint Bernard

Doxycycline et Colite à Clostridium difficile

Sangsues et infections cutanées

LITTÉRATURE



La photosensibilité médicamenteuse

On reparle de l'Esmya !

Azithromycine et rechutes d'hémopathies malignes

Dolutegravir et grossesse

Lamotrigine et lymphohistiocytose hémophagocytaire

Lariam et chimioprophylaxie du paludisme : dernière intention !

Denosumab (risque oncologique, ostéonécrose de la mâchoire, fracture cérébrales multiples à l'arrêt)

La Mélatonine, vraiment pas pour tout le monde !



INFOS DES AUTORITÉS DE SANTÉ





Omexel (tamsulosine) et syndrome coronarien (M.-H. Commin)

Un CRPV a rapporté le cas d'un homme de 60 ans traité par OMEXEL LP 0.4mg depuis avril 2012 pour une hypertrophie bénigne de prostate. En octobre 2017, il présente des pré cordialgies d'effort explorées par coronarographie et ayant conduit à la pose de stents sur l'artère interventriculaire antérieure. Malgré ce geste, il continue de se plaindre de pré cordialgies d'effort et d'une sensation de brûlure dans la gorge. L'OMEXEL est arrêté en octobre 2017 et les symptômes s'amendent.

L'OMEXEL® (Tamsulosine) est un alpha-bloquant, antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques post-synaptiques sélectifs des sous-types de récepteurs alpha 1A et alpha 1D.

Ces propriétés se traduisent par une relaxation du muscle lisse de la prostate et de l'urètre.

OMEXEL a l'AMM dans le traitement des symptômes fonctionnels de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

En bloquant les récepteurs α_1 -adrénergiques, impliqués essentiellement dans la vasoconstriction, ces médicaments diminuent les résistances vasculaires périphériques et par conséquent la tension artérielle, pouvant aggraver une pathologie ischémique cardiaque.

Son utilisation chez le coronarien fait l'objet de précautions d'emplois dans la monographie :

« chez le coronarien, le traitement spécifique de l'insuffisance coronaire peut être poursuivi : mais en cas de réapparition ou d'aggravation d'un angor, le traitement par tamsulosine devra être interrompu ».

Il y a deux autres cas similaires déclarés dans la base nationale de pharmacovigilance, et plus de 300 cas dans la base mondiale de pharmacovigilance.





Usage détourné du Baume Saint Bernard (M. Aroux-Pavard)

Ce mois-ci, une officine s'est étonnée de l'augmentation de ses délivrances de Baume Saint Bernard®. Ces demandes viennent de jeunes adultes qui peuvent venir en acheter même plusieurs fois par jour ! Usage détourné ? Mésusage ?

Le Baume Saint Bernard® est habituellement utilisé comme traitement local d'appoint des douleurs d'origine musculaire et/ou tendino-ligamentaire de l'adulte.

Il est composé de salicylate d'amyle (5,00g), de camphre racémique (2,00 g), de lévomenthol (0,50 g) et de capsicum (0,25 g) et contient des dérivés terpéniques (camphre et lévomenthol) qui peuvent abaisser le seuil épileptogène et entraîner à doses excessives des accidents neurologiques à type de convulsions.

En octobre 2017, le Quotidien du pharmacien rapportait la mise en garde de gynécologues du Royal College of Obstetricians and Gynaecologists contre un mésusage dangereux du Vicks VapoRub, qui se développait en Angleterre : le Vicks VapoRub®, pommade à visée décongestionnante dans le traitement d'appoint des affections respiratoires banales en application cutanée sur la poitrine ou mélangée à de l'eau chaude en inhalation, **était alors utilisé sur les parties génitales** pour des sensations de chaleur et même de picotements. D'autres personnes le conseillent plutôt pour obtenir un parfum agréable au niveau de leurs parties intimes !

Sur les forums sur internet, il semble que le Baume Saint Bernard ® remplace actuellement le VICKS VAPORUB® et qu'il soit conseillé pour être appliqué sur les parties intimes avant l'acte pour les mêmes raisons !

Le RCP du Baume Saint Bernard® rappelle pourtant que le produit ne doit pas être appliqué sur les muqueuses. Les mises en garde et précautions d'emploi rappellent les conseils d'utilisation et notamment de ne jamais appliquer une dose supérieure à celle qui est recommandée, de respecter la fréquence et la durée de traitement préconisées et, après usage, de se laver les mains pour éviter tout contact du produit avec les yeux et les muqueuses

Attention, pas sans risque

Ces mésusages exposent à des réactions allergiques ainsi qu'à une neurotoxicité.

Vigilance à l'officine

Le Baume Saint Bernard comme le Vicks VaporuRub®, en vente libre dans les officines sont donc facilement accessibles de tous. Soyons vigilants !

Le CRPV de Lille a fait un point sur le mésusage de la pommade VICKS VAPORUB® dans leur bulletin en début d'année
Cliquez pour en savoir plus



Doxycycline et Colite à *Clostridium difficile* (M-H. Commin)

Vous nous avez rapporté le cas d'une patiente de 17 ans, traitée par Doxycycline 100mg par jour pour une acné, qui a présenté 5 semaines après le début du traitement une diarrhée glairo sanglante.

Des explorations complémentaires ont permis la mise en évidence d'une colite à *Clostridium Difficile*. Le traitement par Tolexine a été arrêté et l'évolution a été favorable avec le traitement étiologique.

Pour rappel

La Doxycycline est un antibiotique, appartenant à la famille des tétracyclines, ayant l'AMM dans l'indication acné inflammatoire moyenne et sévère et composante inflammatoire des acnés mixtes, et largement prescrit dans cette indication chez les adolescents.

Risque moins connu qu'avec d'autres antibiotiques mais risque bien réel...

Les colites ou entérocolites à *Clostridium* sont possibles avec les cyclines, bien que ce risque soit moins connu que pour d'autres antibiotiques.

Dans la monographie de la TOLEXINE®, il est inscrit « colite » sans précision sur l'origine ou le germe.

Cependant le risque de survenue de colite à *Clostridium Difficile* est mentionné dans la monographie américaine du produit.

Il existe une dizaine de cas déclarés de colites à *Clostridium* dans la base nationale de pharmacovigilance.





Sangsues et infections cutanées (C. Boulay)

Un CRPV a rapporté une série de cas de nécroses de lambeaux dans les suites de l'utilisation de sangsues pour des chirurgies reconstructrices, pour lesquelles des prélèvements ont mis en évidence la présence d'*Aeromonas hydrophyla* (bactérie symbiotique du tube digestif des sangsues), parfois associée à d'autres espèces dont *Aeromonas veronii* appartenant aussi à la flore bactérienne des sangsues.

Les sangsues en mordant pour se nourrir de sang, sécrètent dans la plaie plusieurs substances aux propriétés anesthésiantes, anticoagulantes, anti-inflammatoires, utiles pour plusieurs pathologies.

L'hirudothérapie, utilisation des sangsues en médecine, est pratiquée depuis l'Antiquité. Les applications sont diverses : traitement des maladies veineuses (varices, phlébites, ulcères, hémorroïdes, etc.), arthroses et tendinites, hypertension artérielle, céphalées, migraines, acouphènes, troubles gynécologiques (douleurs prémenstruelles, aménorrhées), abcès/furuncles et œdèmes, hématomes, cicatrices douloureuses et inesthétiques, ...

En Europe, l'espèce utilisée en médecine est *Hirudo medicinalis* : la sangsue médicinale.

Problème d'antibiorésistance

Les *Aeromonas* posent un problème d'antibiorésistance naturelle aux beta-lactamines (production d'enzymes de type céphalosporinase, oxacillinase ou métallo-carbapénémase).

Ils sont habituellement sensibles aux fluoroquinolones, aminosides (hors tobramycine), tétracyclines et tigécycline et inconstamment sensibles à la tobramycine et au cotrimoxazole.

Aucun consensus

Il n'existe, pour l'heure, aucun consensus concernant la durée du traitement, le nombre de sangsues, la fréquence de leur application, le protocole de décontamination des sangsues ou encore l'antibioprophylaxie.

Début juin, la problématique de l'antibiorésistance de souches bactériennes colonisant certains lots de sangsues médicales était abordée au Congrès National de la Société Française d'Hygiène Hospitalière ; les auteurs de l'étude présentée concluaient qu'une surveillance de l'incidence des infections liées à l'hirudothérapie, associée à l'analyse des populations bactériennes résistantes aux antibiotiques des lots de sangsues avant emploi étaient nécessaires à l'évaluation du risque infectieux et l'adaptation de l'antibioprophylaxie.

L'ANSM s'est depuis saisie du dossier...





La photosensibilité médicamenteuse (CRPV de Rouen)

La photosensibilisation médicamenteuse est une réaction anormale de la peau, disproportionnée, résultant d'une interaction entre une exposition solaire (rayonnement UV) et un médicament photosensibilisant, qui agit comme un chromophore.

On distingue 2 types de réactions de photosensibilisation :

La phototoxicité est une réaction photochimique, c'est-à-dire qu'elle est **due aux propriétés chimiques du médicament**.

Le médicament déclenche en quelques heures, sous l'activation des rayons du soleil, une réaction cutanée douloureuse de type « coup de soleil », quelquefois avec bulles, exagérée par rapport à l'exposition solaire.

La **localisation correspond toujours à la zone exposée**.

- Si le médicament est utilisé localement (topique), la réaction reste localisée aux zones d'application = photosensibilisation de contact
- S'il est pris par voie générale, toutes les zones exposées seront concernées = photosensibilisation systémique.

L'intensité de la réaction dépend de l'intensité de l'exposition solaire, du médicament, de la dose administrée, ainsi que du phototype de l'individu : un individu de phototype clair sera plus sensible bien qu'une réaction phototoxique soit possible avec une peau plus mate.

Cette éruption disparaît progressivement à l'arrêt soit du médicament et/ou de l'exposition solaire.



Un logo est apposé sur les boîtes des médicaments photosensibilisants afin de les identifier facilement et ainsi prendre les mesures préventives adaptées.

La photoallergie, plus rare, est, comme son nom l'indique, une allergie médicamenteuse immuno-médiée.

Elle survient chez un sujet prédisposé et pré-sensibilisé. Un **délai de 5 à 21 jours** après administration ou application du médicament et **au moins 7 jours d'exposition au soleil** sont nécessaires pour la sensibilisation initiale. Ce délai peut être beaucoup plus court en cas de réadministration (24 heures).

Ensuite, toute réexposition solaire avec ce traitement, même avec des doses minimales d'UV, entraîne une réaction photoallergique. L'éruption **ne se limite pas aux zones photo-exposées** et peut même atteindre les zones couvertes. Les lésions ressemblent à de l'eczéma ou de l'urticaire. Cette réaction disparaît plus lentement à l'arrêt du médicament et peut parfois persister.

Le traitement passe par l'arrêt du ou des médicaments en cause ; si le traitement est indispensable, on préconisera l'éviction solaire ou des mesures de photoprotection (vestiments anti-UV, mise à l'ombre systématique et utilisation de crème solaire à forts indices de protection).





La photosensibilité médicamenteuse (CRPV de Rouen)

Principales familles de médicament contenant au moins une spécialité photosensibilisante

Par voie générale

AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens)	Antiépileptiques
Statines	Diurétiques (sulfamide, triamtèrene)
Antidépresseurs	Antiparasitaires comme les antipaludéens (chloroquine, hydroxychloroquine)
Antiarythmiques comme l'Amiodarone	Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC)
Antibiotiques (quinolones, fluoroquinolones, tétracyclines, sulfamides, antibactériens)	Anticancéreux
Antifongiques	Inhibiteurs calciques
Neuroleptiques (chlorpromazine, phénothiazine)	Antitussifs (oxomémazine)
Anxiolytiques	Fibrates
Antiacnéiques (isotrétinoïne)	Inhibiteurs de la pompe à protons (Omeprazole, Pantoprazole, ...)
Antidiabétiques oraux notamment les sulfamides hypoglycémisants comme Glimépiride ou Glibenclamide	

Par voie locale

- Pommades antiallergiques
- Pommades anti-acnéiques (adapalène, isotrétinoïne, peroxyde de benzoyle)
- Gels anti-inflammatoires

Attention

- Les sources d'exposition artificielles (cabines de bronzage) provoquent les mêmes réactions.
- Certains autres produits peuvent provoquer ces réactions en jouant le rôle de chromophore :
 - Des plantes : fenouil, céleri, millepertuis, anis, citron, pamplemousse, ...
 - Des produits cosmétiques comme des déodorants à base de triclosan, le baume du Pérou, la citronnelle, et quelques parfums.
 - Des boissons à base de quinine et les édulcorants à base de cyclamate.





On reparle de l'Esmya ! (G. Bertoliatti)

L'Esmya (acétate d'ulipristal), indiqué dans le traitement pré-opératoire et séquentiel des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer permet, par son effet antagoniste partiel de la progestérone, de réduire la taille des fibromes. Il permet également de diminuer les saignements et l'anémie.

Devant **plusieurs cas de lésions hépatiques sévères sous Esmya**, le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) a conduit une revue de ceux-ci.

Pour rappel ... les mesures transitoires prises

En Février 2018, dans l'attente des conclusions définitives, le PRAC a émis une série de recommandations transitoires dont nous avons fait écho (*voir le Vigiking de Février 2018*) :

- ne pas initier de traitements par ESMYA chez de nouvelles patientes
- ne pas débuter de nouveaux cycles de traitement (3 mois) chez des patientes précédemment traitées
- effectuer un bilan hépatique (BH) au moins une fois par mois pour les patientes en cours de traitement et au plus tard 4 semaines après l'arrêt du traitement. En cas de transaminases > 2 N, arrêt du traitement et suivi du BH.

Le 28 Mai 2018, le PRAC a rendu ses conclusions :

Recommandations du PRAC Mai 2018

- L'Esmya est **contre-indiqué chez les femmes avec des troubles hépatiques connus**.
- L'indication pré-opératoire est limitée à **une cure de 3 mois**.
- L'indication « traitement séquentiel » est réservée aux femmes non éligibles à la chirurgie.
- Un **BH doit être réalisé avant l'initiation du traitement**. Le traitement ne doit pas être initié si les enzymes hépatiques > 2 N.
- Ce BH doit être réitéré **une fois par mois pendant les deux premiers cycles, puis avant chaque cycle, et 2 à 4 semaines après l'arrêt du traitement**.
- **Arrêt du traitement si les enzymes hépatiques > 3 N et/ou apparition de signes cliniques d'atteinte hépatique** (fatigue, asthénie, nausées, vomissements, douleur de l'hypocondre droit, anorexie, ictère) avec surveillance du BH.
- **Une carte à destination des patientes sera insérée dans le conditionnement les informant de la nécessité de ce suivi hépatique.**

Ces recommandations ont été transmises au CHMP (Comité des médicaments à usage humain), la décision finale sera prise par la Commission européenne.

D'ici là, les mesures transitoires mises en place en février 2018 sont maintenues.





Azithromycine et rechutes d'hémopathies malignes (M. Leber)

L'essai ALLOZITHRO promu par l'AP-HP visait à déterminer si l'administration d'Azithromycine en prophylaxie, au long cours était efficace dans la prévention du syndrome de bronchiolite oblitérante chez les patients atteints d'hémopathie maligne après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

L'essai a été arrêté 13 mois après la fin des inclusions, au lieu de 24 mois (26 décembre 2016), à la suite d'un signal inattendu :

Schéma de l'étude ALLOZITHRO :

Les participants (16 ans ou plus) ont été randomisés en 2 groupes de comparaison :

- Un groupe (n = 243) recevant 250 mg d'azithromycine 3 fois par semaine pendant 2 ans
- Un groupe placebo (n = 237)

Critère de jugement principal : survie sans trouble ventilatoire obstructif 2 ans après la randomisation.

Critères secondaires : survie globale et survenue d'un syndrome de bronchiolite oblitérante à 2 ans.

La revue périodique des données de sécurité réalisée par le Comité de surveillance indépendant a montré un **nombre de rechutes hématologiques plus élevé dans le groupe azithromycine que dans le groupe placebo** :

- Groupe azithromycine : 77 rechutes
 - Groupe placebo : 48 rechutes
- Risque relatif ajusté (IC 95 %) = 1,6 (1,12 – 2,4)*

Bien que le rôle exact de l'azithromycine dans l'augmentation du taux de rechutes observée ne soit pas élucidé à ce jour, les risques de l'administration d'azithromycine au long cours chez des patients après greffe de cellules souches hématopoïétiques semblent supérieurs aux bénéfices escomptés.

L'azithromycine n'est donc pas indiquée en traitement à visée prophylactique du syndrome de bronchiolite oblitérante après greffe de cellules souches hématopoïétiques.





Dolutégravir et grossesse (G. Bertoliatti)

L'EMA et l'ANSM ont identifié un signal potentiel concernant des **anomalies de fermeture du tube neural (AFTN)** chez des enfants dont les mères étaient traitées par dolutégravir (inhibiteur d'intégrase inhibant le cycle de réplication du VIH) au cours de la grossesse.

Ce signal est issu d'une analyse préliminaire d'une large étude observationnelle menée au Botswana ayant identifié 4 cas d' AFTN parmi 426 enfants nés de mères traitées par une combinaison d'antirétroviraux contenant du dolutégravir et débutée avant la conception.

Ceci représente une incidence observée d'AFTN de 0,9%, plus élevée que l'incidence attendue dans cette étude (0,1%).

Des données complémentaires sont attendues.

Par précaution, l'EMA ainsi que l'ANSM recommandent

- Chez les femmes envisageant une grossesse, de **ne pas prescrire le dolutégravir**
- Chez les femmes en âge de procréer
 - o de **rechercher systématiquement une grossesse avant d'initier un traitement par dolutégravir**
 - o de **prescrire une contraception pendant la durée de leur traitement** par dolutégravir
- Chez les femmes **enceintes traitées par dolutégravir au premier trimestre de la grossesse, remplacer rapidement le dolutégravir par un autre antirétroviral**, dans la mesure des possibilités d'alternatives thérapeutiques appropriées pour la patiente.

Spécialités contenant du dolutégravir

Tivicay (dolutégravir)
Triumeq (dolutégravir, abacavir, lamivudine)
Juluca (dolutégravir, rilpivirine)

En France, le dolutégravir était déjà à éviter

Bien que le risque de malformations chez les enfants nés de mères traitées par dolutégravir n'était pas attendu (sur la base des études animales de térato et foeto-génécité), les experts, en France, recommandaient déjà d'éviter le dolutégravir au cours de la grossesse au regard de l'insuffisance de données disponibles. Ce signal vient donc renforcer cette recommandation.





Lamotrigine et lymphohistiocytose hémophagocytaire (E. Terro)

En Avril 2018, la FDA¹ a rapporté qu'au cours des 24 années écoulées depuis son AMM en 1994, huit cas mondiaux de lymphohistiocytose hémophagocytaire confirmés ou suspectés chez des enfants et des adultes ont été relevés sous lamotrigine.

La lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH) ou syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une réaction sévère du système immunitaire qui peut être associée aux infections bactériennes, virales ou fongiques, aux lymphomes ou autres malignités, aux maladies auto-immunes et aux maladies métaboliques mais aussi à des médicaments comme la phénytoïne... Elle peut conduire au décès du patient si elle n'est pas diagnostiquée et traitée suffisamment tôt.

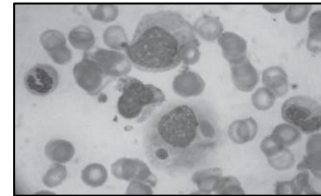
Elle peut apparaître **dans les jours ou les semaines suivant l'instauration du traitement.**

Ce syndrome se traduit généralement par une fièvre persistante, supérieure à 38°C, et peut se compliquer de graves atteintes hématologiques et des organes tels que le foie, les reins et les poumons.

Le diagnostic est difficile car les premiers symptômes tels que fièvre, éruption cutanée, hépatomégalie, adénopathies, ictère cutanéomuqueux, saignement, atteinte du système nerveux (convulsion, difficulté à marcher, troubles visuels) ne sont pas spécifiques.

Le diagnostic de SAM peut être retenu si le patient présente **au moins cinq des huit signes ou symptômes suivants** :

- fièvre et éruption cutanée,
- splénomégalie,
- cytopénies,
- niveaux élevés de triglycérides ou faibles taux sanguins de fibrinogène,
- taux élevés de ferritine dans le sang,
- hémophagocytose détectée par une biopsie de la moelle osseuse, de la rate ou des ganglions lymphatiques,
- diminution ou absence d'activité de cellules Natural Killer (NK),
- niveaux sanguins élevés de CD25 montrant une activation prolongée des cellules immunitaires.



Marrow aspirate of patient with hemophagocytic syndrome . Macrophages show ingestion of erythrocytes ²

En pratique, il est recommandé d'évaluer rapidement les patients traités par Lamotrigine qui développent une fièvre ou une éruption cutanée et d'arrêter la lamotrigine si un SAM est suspecté et qu'aucune autre étiologie n'est établie.

¹ <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm605470.htm>

² Hemophagocytic syndrome associated with high-dose lamotrigine, Hakan Gümüş and al., *Pediatrics International* (2007) 49, 672–673.





Lariam et chimioprophylaxie du paludisme : uniquement en dernière intention ! (M. Leber)

En parallèle de l'actualisation des recommandations sanitaires aux voyageurs¹, l'ANSM rappelle les précautions d'usage du Lariam (mefloquine), qui fait l'objet d'une surveillance particulière par l'ANSM en raison de ses effets indésirables potentiellement graves.

Privilégiez des alternatives mieux tolérées, notamment association atovaquone/proguanil (Malarone et générique) et doxycycline (Doxypalu).
Le Lariam n'est à utiliser qu'en dernière intention dans la chimioprophylaxie du paludisme, si bénéfice supérieur au risque.

Des effets psychiatriques changement d'humeur, cauchemars, insomnies, anxiété, dépression, agitation, confusion mentale, sont rapportés avec le Lariam. Ces **effets peuvent survenir jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement**.

→ Les patients doivent être informés qu'**en cas de survenue de tels effets ou en cas de modification de leur état mental**, ils doivent immédiatement **arrêter le traitement** et consulter un médecin.

→ Le Lariam est **contre-indiqué en prophylaxie chez les patients présentant ou ayant présenté des troubles psychiatriques (dépression, anxiété généralisée, idées suicidaires) ou des antécédents de convulsions**.

En pratique, si le prescripteur opte pour le Lariam, le traitement doit être débuté au moins 10 jours avant le départ pour apprécier la tolérance du traitement.

En 2013, l'EMA a mis en place un plan de réduction des risques liés à la méfloquine avec deux axes :

- Information des professionnels de santé avec un guide pour le prescripteur – [cliquez ici](#)
- Sensibilisation des patients au moyen d'une carte-patient : présente depuis 2015, dans chaque boîte de Lariam. Lors de la délivrance en pharmacie, les patients sont invités à en prendre connaissance et à la conserver sur eux durant le traitement – [cliquez ici](#)

Prophylaxie du paludisme : un choix « patient et séjour dépendant »

Les auteurs des *Recommandations sanitaires aux voyageurs 2018* rappellent que la prévention du paludisme repose sur :

- Des mesures de protection personnelle contre les piqûres de moustiques
- La chimioprophylaxie antipaludique recommandée en fonction des caractéristiques individuelles des voyageurs (âge, grossesse, antécédents médicaux) ET du voyage : saison, lieu de séjour (altitude, ville...) et conditions (voyage conventionnel ou non, durée, activités pratiquées...)

¹BEH hors-série du 25 mai 2018





Dénosumab (C. Boulay)

Le dénosumab est un anticorps monoclonal (IgG2) ciblant RANKL, une protéine essentielle pour la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes, responsables de la résorption osseuse. Le dénosumab en se liant à RANKL, empêche sa liaison avec RANK et réduit de ce fait le nombre et la fonction des ostéoclastes et diminue la résorption osseuse.

Le dénosumab est commercialisé dans deux spécialités :

- **Xgeva** : prévention des complications osseuses chez des patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses ; et traitement des adultes et des adolescents à maturité squelettique atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes, non résécables ou pour lesquels la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère.
- **Prolia** : traitement de l'ostéoporose notamment chez les femmes ménopausées et la perte osseuse chez les patients à risque élevé de fractures.

... risque oncologique

Dans quatre études de phase III menées en double aveugle, chez des patients présentant des tumeurs solides avancées avec atteinte osseuse, **des cas de second cancer primitif ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités par XGEVA** (120 mg de dénosumab une fois par mois) que chez ceux traités par acide zolédronique (4 mg une fois par mois). L'incidence cumulée des cas de second cancer primitif à un an était de 1,1 % chez les patients traités par dénosumab contre 0,6 % chez ceux traités par acide zolédronique.

Aucun profil particulier de type de cancer ou de groupe de cancer relié au traitement n'a été mis en évidence.

... risque ostéonécrose de la mâchoire : rien de nouveau mais problème toujours présent

L'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) est une pathologie dans laquelle **l'os de la mâchoire devient nécrotique, mis à nu et ne cicatrise pas dans un délai de 8 semaines**. L'étiologie de l'ONM n'est pas clairement définie, mais pourrait être associée à l'inhibition du remodelage osseux.

Il s'agit d'un effet indésirable fréquent de l'Xgeva. Une majorité de cas se déclare **dans les 5 mois** après la dernière dose administrée. Une carte de sensibilisation au risque d'ONM à destination des patients est distribuée par le médecin prescripteur.

Devant la persistance de survenue de cas d'ONM sous dénosumab, les autorités de santé insistent sur la **nécessité de prévenir le médecin ou l'infirmier de toute affection dentaire ou buccale** avant de débiter le traitement, **de maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire durant le traitement** et de **prévenir le dentiste de la prise de ce traitement**.





Denosumab (C. Boulay)

... risque de fractures vertébrales multiples à l'arrêt

Des cas de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement par Prolia ont été rapportés, notamment en France.

Ces fractures résulteraient d'une diminution de la densité minérale osseuse liée à un effet rebond de la résorption osseuse après l'arrêt du traitement.

Pour rappel, ce risque avait fait l'objet d'une analyse, initiée en 2016 par l'EMA (Agence européenne du médicament). Cette dernière avait alors conclu en 2017 que les données disponibles n'étaient pas suffisantes et ne permettaient pas d'établir un tel lien.

Le lien de causalité avec le traitement par Prolia n'est pas établi à ce stade, et **la survenue de ces cas ne remet pas en cause le rapport bénéfice/risque positif de ce traitement**.

Toutefois, l'ANSM a lancé une enquête de pharmacovigilance complémentaire, portant spécifiquement sur les cas de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement. Les résultats de cette enquête sont attendus pour le mois d'octobre 2018.

Les patients ne doivent pas interrompre eux-mêmes leur traitement sans avoir consulté un médecin.

Recommandations d'un relais par bisphosphonates à l'arrêt du Prolia

La Société Française de Rhumatologie (SFR) et le Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO) recommandent, compte tenu de la perte osseuse et du risque potentiel de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement, d'instaurer en relais de Prolia un traitement par bisphosphonate oral ou injectable pour une période de 6 à 12 mois.





La Mélatonine, vraiment pas pour tout le monde ! (E. Terro, M. Aroux-Pavard)

Le 11 avril dernier, L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) (1) émettait un avis quant à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine, suite à la notification de 90 cas d'effets indésirables:

- **des symptômes généraux**
 - céphalées, vertiges, somnolence, cauchemars, irritabilité
- **des troubles neurologiques**
 - tremblements, migraines
- **des troubles gastro-intestinaux**
 - nausées, vomissements, douleurs abdominales

La mélatonine est une hormone sécrétée naturellement pendant la nuit dont une des fonctions physiologiques est de favoriser l'endormissement. En France, la mélatonine est utilisée dans des médicaments, des préparations magistrales et des compléments alimentaires.



Après analyse des signalements, l'ANSES a identifié des **populations et des situations à risque** pour lesquelles la consommation de mélatonine sous forme de compléments alimentaires doit être évitée :

- les femmes enceintes et allaitantes,
- les enfants et les adolescents,
- les personnes souffrant de maladies inflammatoires, auto-immunes,
- les personnes devant réaliser une activité nécessitant une vigilance soutenue

La consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine doit être soumise à un avis médical pour les personnes souffrant d'épilepsie, d'asthme, de troubles de l'humeur, du comportement ou de la personnalité, ainsi que celles suivant un traitement médicamenteux. La prise de ces compléments alimentaires doit être limitée à un **usage ponctuel** !

Le 24 avril, l'ANSM a recommandé aux prescripteurs et aux pharmaciens que **la réalisation de préparations à base de mélatonine soit réservée aux patients ne pouvant recevoir la spécialité Circadin 2mg** (comprimé à libération prolongée), actuellement seule spécialité pharmaceutique contenant de la mélatonine ayant en France le statut de médicament et soumise à prescription médicale obligatoire.

Circadin

- traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité, en monothérapie, chez l'adulte de plus de 55 ans. Posologie recommandée : 2 mg/jour, jusqu'à 13 semaines.
- traitement des troubles du sommeil liés à un syndrome de Rett, un syndrome de Smith-Magenis, un syndrome d'Angelman, une sclérose tubéreuse ou à des troubles du spectre autistique, chez l'enfant de 6 ans à 18 ans (RTU). Posologie recommandée : 4 mg à 6 mg/j.



Comment poser une question ou déclarer un effet indésirable ?

Sur papier libre, *via* le formulaire Cerfa* ou en adressant une copie de compte-rendu d'hospitalisation/consultation aux adresses ci-dessous.

Vous pouvez également nous appeler ou nous rendre visite !

Comment s'inscrire à la liste de diffusion des informations de Pharmacovigilance ?



- ❖ En nous envoyant un e-mail précisant votre profession et votre adresse professionnelle.
- ❖ Vos coordonnées et votre adresse mail resteront confidentielles et modifiables à tout moment.

Testez vos connaissances sur Twitter
avec le PharmacoQuiz du réseau CRPV !



La Pharmacovigilance en chantant

[Take&Tell](#)



Centres Régionaux de Pharmacovigilance de Normandie



Rouen

Institut de Biologie Clinique 2ème étage
Hôpital Charles Nicolle
1 rue de Germont
76031 Rouen Cedex
Tél : 02 32 88 90 79
Fax : 02 32 88 90 49
Mel : pharmacovigilance@chu-rouen.fr
Site : <https://www.chu-rouen.fr/service/pharmacovigilance/>



Caen

Tour Côte de Nacre – Niveau 3
Service de Pharmacologie – CHU de Caen
Avenue de la Côte de Nacre – CS 30001
14033 Caen Cedex 9
Tél : 02 31 06 46 72
Fax : 02 31 06 46 73
Mel : pharmacovigilance@chu-caen.fr
Site : <https://www.chu-caen.fr/pharmacologie.html>