

NOVEMBRE - DÉCEMBRE 2018

SOMMAIRE

LITTÉRATURE



- Interaction entre Méthotrexate et Cotrimoxazole
- Prégabaline et gabapentine associées à des états dépressifs et idées suicidaires
- Hypertension artérielle et prise d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
- Inhibiteurs de la pompe à protons et démence



INFOS DES AUTORITÉS DE SANTÉ



- Quinolones, risque de survenue d'anévrisme et de dissection aortique
- Risques liés à l'utilisation des préparations coliques
- Antipsychotiques : surveille ton cœur et ton métabolisme !
- Exjade® comprimés pelliculés : Attention au risque de fausse route en pédiatrie
- Arrêt de commercialisation de la lotion anti-poux Prioderm
- Previscan : arrêt des primo-prescriptions et contre-indication des AVK pendant la grossesse
- Hydrochlorothiazide et sur-risque de cancer non mélanocytaire



Interaction entre Méthotrexate et Cotrimoxazole (B. Chretien)

Le méthotrexate (MTX) est un antinéoplasique cytostatique du groupe des antifolates. Le Cotrimoxazole BACTRIM® est une association d'antibiotiques ayant une activité synergique : un sulfamide, le sulfaméthoxazole et une diaminopyrimidine, le triméthoprime.

L'élimination de ces substances est majoritairement rénale.

Association contre-indiquée

Les RCP mentionnent une contre-indication stricte à l'utilisation concomitante de ces deux traitements, quelle que soit la posologie.

Bien que le mécanisme exact de l'interaction entre le MTX et le Cotrimoxazole ne soit pas totalement élucidé, celle-ci peut être expliquée par différents facteurs¹ :

- une activité synergistique antifolate par l'inhibition additive de la dihydrofolate réductase
- une compétition au niveau de la sécrétion tubulaire
- un déplacement du MTX des sites de fixation à l'albumine par le Cotrimoxazole, entraînant une augmentation de la fraction libre de MTX

Les effets indésirables les plus rapportés liés à cette interaction sont des **toxicités médullaires, digestives** et **rénales**³.

On retrouve dans la Base Nationale de Pharmacovigilance 10 cas de surdosage en MTX haut dosage lors d'un usage concomitant de Cotrimoxazole, certains ayant conduit à l'utilisation de l'antidote, la glucarpidase.

Une étude chez des enfants a d'ailleurs montré une augmentation d'environ 60% des concentrations de MTX libre dans le sang lors d'un usage concomitant avec du Cotrimoxazole à 2 à 3 mg/kg/jour en prévention d'infections nosocomiales secondaire à une immunosuppression².

¹ HAMID Mohsin, LASHARI Bilal, AHSAN Irfan, et al. A deadly prescription: combination of methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Journal of community hospital internal medicine perspectives*, 2018, vol. 8, no 3, p. 149-151.

² FERRAZZINI Gianmario, KLEIN Julla, SULH Hassan, et al. Interaction between trimethoprim-sulfamethoxazole and methotrexate in children with leukemia. *The Journal of pediatrics*, 1990, vol. 117, no 5, p. 823-826.

³ Bourré-Tessier J, Haraoui B. Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2010 Jul;37(7):1416-21.





Prégabaline et gabapentine associées à des états dépressifs et idées suicidaires (B. Chretien)

Dans de petites séries de cas, environ 10% des patients ayant récemment commencé un traitement par prégabaline ont expérimenté des changements d'humeur et ont présenté une dépression et/ou des idées suicidaires, qui se sont améliorées à l'arrêt du traitement ou après une réduction de dose¹. On retrouve également dans la littérature des cas rapportés de dépression après l'initiation de gabapentine^{2,3}.

L'abus de prégabaline et de gabapentine pour leurs effets euphorisants pourrait également être un des aspects de ce problème.

Prégabaline : Lyrica* et génériques / Gabapentine : Neurontin* et génériques

Le délai de survenue médian de ce type d'effets indésirables est d'environ 6 jours, selon les données de la Base Nationale de Pharmacovigilance et d'Eudravigilance (base européenne de pharmacovigilance).

La régression est rapide à l'arrêt du traitement en règle générale.

On observe une **récidive des symptômes** en cas de réintroduction.

Au vu de ces données, une surveillance de l'état psychiatrique du patient semble donc conseillée après l'initiation d'un traitement par prégabaline ou gabapentine et/ou après une augmentation de dose.

Il s'agit d'effets rapportés dans le RCP des produits

¹ KING, Michelle A. Pregabalin and gabapentin associated with depression and suicidal ideation. *BMJ*, 2018, vol. 363, p. k4979.

² GHALY, Ramsis F., PLESCA, Ana, RANA, Shalini, et al. Gabapentin-related suicide: Myth or fact?. *Surgical neurology international*, 2018, vol. 9.

³ EVRENSEL, Alper et ÜNSALVER, Barış Önen. Psychotic and depressive symptoms after gabapentin treatment. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 2015, vol. 49, no 4, p. 245-248.

Risque d'hypertension artérielle et prise d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (X. Humbert)

Plusieurs médicaments exposent à des risques d'hypertension artérielle (HTA), dont les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), mais aussi les AINS ou les vasoconstricteurs nasaux. Un tel risque est également mentionné dans les RCP de la paroxétine et la sertraline, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS).

Le CRPV de Caen a participé à une étude visant à déterminer s'il s'agit d'un effet de classe des IRS (**paroxétine, sertraline, fluvoxamine, fluoxétine, citalopram, escitalopram**). Cette étude a été réalisée par une analyse des données des patients prenant un de ces 6 IRS sur la base de l'OMS (VigiBase) ainsi que sur la Base Nationale de PV.

Cette étude, analysant les données de vie réelle, confirme **l'existence d'un signal de pharmacovigilance associant l'utilisation de médicaments de la classe des IRS à un sur-risque d'HTA.**

Ce sur-risque est **plus fréquent chez les femmes** et les personnes ayant des **antécédents d'HTA.**

En pratique, chez les patients présentant une dépression et traités par IRS, les médecins doivent avoir à l'esprit ce risque d'HTA.



Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) et démence (M.-H. Commin)

Les IPP sont des médicaments largement prescrits chez les patients âgés, au long cours. Des études ont montré qu'entre 40 à 60% des prescriptions d'IPP dans cette tranche d'âge étaient hors AMM.

Ces dernières années, de multiples études se sont intéressées au **lien potentiel entre IPP et démence** suite à l'étude de Badiola et col en 2013¹, qui a montré que les IPP entraînent une accumulation de substance bêta amyloïde chez les souris, en interférant avec l'activité de dégradation de l'enzyme V ATPase.

Depuis, plusieurs études observationnelles suggéreraient une augmentation du risque de démence chez des patients âgés traités au long cours par IPP comparativement à ceux n'en prenant pas.

- En 2015, Haenisch B et col ont suivi 3327 patients de plus de 75 ans sur 18 mois et retrouvent une augmentation du risque de démence tout type confondu (HR=1,38 95%CI 1,04-1,83), et du risque de démence de type Alzheimer (HR=1,44 95%CI 1,01-2,06) chez les patients sous IPP comparés à ceux n'en prenant pas, après ajustement sur des facteurs confondants potentiels².
- De 2004 à 2011, Gomm W et col ont suivi plus de 73 000 patients de plus de 75 ans et ont observé un résultat similaire (HR=1,44 95%CI 1,36-1,52)³.
- Cependant, en 2016 Booker et col ne retrouvaient pas d'augmentation du risque de démence (OR à 0,94 95%CI 0,90-0,97) dans une grande étude type cas-témoins, avec 23 912 patients gériatriques traités par IPPs versus 11 956 témoins d'âge moyen 80,4 ans⁴.
- Enfin, en 2018, Imfeld P et col a réalisé une étude cas-témoin sur plus de 41 029 patients de plus de 65 ans du Royaume Uni. Il montre que l'utilisation au long cours des IPP n'est pas associée à un risque accru de développer une démence de type Alzheimer ou une démence de type vasculaire⁵.

A ce jour, les études publiées sur le sujet sont des études non randomisées aux résultats discordants.

En attendant des études de meilleurs niveaux de preuve, les indications d'IPP chez les sujets âgés doivent rester strictement conformes à l'AMM.

¹ Badiola N, Alcalde V, Pujol A, Münter LM, Multhaup G, Lleó A, Coma M, Soler-López M, Aloy P. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PLoS One*. 2013;8(3):e58837.

² Haenisch B. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;265:419-2

³ Gomm W et col. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia : a pharmacoepidemiological claims data analyses. *Jama Neurol*. 2016;73:410-16

⁴ Booker A et col. Risk factors for dementia diagnosis in German primary care practices. *Int Psychogeriatr*. 2016;28:1059-65

⁵ Imfeld P et col. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease or Vascular Dementia: A Case-Control Analysis. *Drug Saf*. 2018;41:1387-1396





Fluoroquinolones par voie systémique ou inhalée : risque de survenue d'anévrisme et de dissection aortique (E.Terro)

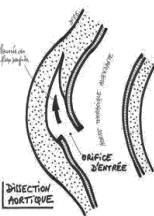
Les antibiotiques de la classe des fluoroquinolones, FQ, (ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, fluméquine et ofloxacine) sont autorisés au sein de l'UE pour traiter de multiples infections bactériennes. L'anévrisme et la dissection aortique ont une incidence d'environ 3 à 30 cas sur 100 000 personnes par an.

Risque d'anévrisme et de dissection aortique D'après des études épidémiologiques, il existe un risque 2 fois plus élevé de survenue d'anévrisme et de dissection aortique après traitement systémique ou inhalée par des FQ par rapport à des patients ne prenant pas d'antibiotiques ou prenant d'autres antibiotiques (amoxicilline).

Le risque est plus important chez les personnes âgées. Dans un modèle de souris, une majoration de la propension à la dissection et à la rupture aortique sous ciprofloxacine a été montrée dans une étude non-clinique.

Mécanisme L'utilisation de FQ induit des effets indésirables sur d'autres structures collagéniques par induction de métalloprotéases matricielles ce qui pourrait être un mécanisme potentiel de l'augmentation du risque d'anévrismes aortiques et de dissection aortique². Il a été montré que les activités protéolytiques des métalloprotéinases matricielles, la métalloprotéinase matricielle-2 et la métalloprotéinase matricielle-9, jouent un rôle dans l'induction des anévrismes de l'aorte chez la souris et dans leur développement chez l'homme par dégradation des fibrilles de collagène². Les concentrations thérapeutiques de ciprofloxacine (5 ng / mL) auraient significativement doublé l'activité totale de métalloprotéinase matricielle des muscles lisses aortiques humains en culture².

En fin d'année, l'Europe a restreint les indications des quinolones afin qu'elles soient réservées aux infections pour lesquelles l'utilisation d'un antibiotique est indispensable et où d'autres antibiotiques ne peuvent pas être utilisés



Un signal de pharmacovigilance a également émergé d'une analyse de disproportionnalité réalisée par l'équipe de pharmacologie de Caen à partir des données de la base de pharmacovigilance mondiale VigiBase®. Une association significative entre anévrisme aortique et/ou dissection aortique a été observée avec l'ensemble des FQ autorisées, suggérant la possibilité d'un effet classe³.

En pratique chez les patients avec facteurs prédisposants (antécédents familiaux d'anévrisme, la préexistence d'un anévrisme ou d'une dissection aortique, le syndrome de Marfan, le syndrome vasculaire d'Ehlers-Danlos, l'artérite de Takayasu, l'artérite à cellules géantes (ou maladie de Horton), la maladie de Behçet, l'hypertension artérielle et l'athérosclérose), il est nécessaire :

- d'évaluer le rapport bénéfice/risque après prise en compte des alternatives thérapeutiques avant utilisation des FQ.
- d'informer du risque d'anévrisme et de dissection aortique et de la nécessité d'une prise en charge immédiate par un médecin au sein d'un service d'urgence en cas d'apparition brutale d'une douleur intense abdominale, thoracique ou dorsale.

¹ Fluoroquinolones par voie systémique ou inhalée: risque de survenue d'anévrisme et de dissection aortique - Lettre aux professionnels de santé (06/11/2018) (ANSM)

² Singh S, Nautiyal A. Aortic Dissection and Aortic Aneurysms Associated with Fluoroquinolones: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med.* 2017 Dec;130(12):1449-1457.e9.

³ Dolladille C, Chrétien B, Sassié M, Fedrizzi S, Alexandre J. Fluoroquinolone and Aortic Dissection: Is It a Class Effect? *Journal of the American College of Cardiology*, 2019 in press





Risques liés à l'utilisation des préparations coliques (C. Boulay)

Les préparations coliques sont indiquées pour les explorations radiologiques et endoscopiques du côlon. Certaines spécialités sont également indiquées pour la préparation à la chirurgie colique.

Les préparations coliques **ne sont pas indiquées dans le traitement de la constipation, excepté NORMACOL, lavement.**

Des **effets indésirables potentiellement graves** sont connus pour toutes ces préparations coliques.

Elles sont classées selon leur composition chimique :

- **macrogols ou PolyEthylène Glycol (PEG) (laxatifs osmotiques)** : **COLOPEG, FORTTRANS, KLEANPREP, MOVIPREP, XIMEPEG**
- **phosphatés (laxatifs osmotiques)** : **COLOKIT, RECHOLAN, NORMACOL LAVEMENT, PREPACOL**
- **sulfatés (laxatifs osmotiques dont certains sont également stimulants)** : **IZINOVA, CITRAFLEET, PICOPREP**
- **anthracéniques à base de séné (laxatifs stimulants)** : **XPREP**

Une enquête de pharmacovigilance menée en 2017 montre qu'il est particulièrement important de prendre en compte :

- le **risque allergique** : choc anaphylactique, angioedème, urticaire ;
- le **risque de désordres hydro-électrolytiques** ayant comme conséquence potentielle des décompensations cardiaques avec œdème aigu du poumon, des troubles du rythme ou des troubles neurologiques tels que des convulsions.
- le **risque d'atteintes rénales** : quelques cas d'insuffisance rénale irréversible ont été rapportés avec les préparations phosphatées et sulfatées.
- le **risque de mésusage**

Populations plus à risque de présenter ces effets indésirables :

- personnes âgées,
- patients avec antécédents cardio-respiratoires,
- patients insuffisants rénaux ou à risque de désordres hydro-électrolytiques (notamment les patients traités par diurétiques).

Prescription médicale obligatoire Compte tenu de leur indication thérapeutique, de leur profil de risque ainsi que du risque de mésusage de ces médicaments, les préparations coliques administrées par voie orale sont désormais toutes soumises à prescription médicale (liste 1).

Les modalités d'administration des préparations coliques sont spécifiques à chaque spécialité. Il est important de bien respecter **les conseils d'hydratation** et le délai entre la dernière ingestion de liquide et le début de l'anesthésie générale, le cas échéant.

Contre-indication Toutes les préparations coliques sont **contre-indiquées en cas de déshydratation et d'insuffisance cardiaque sévère**. De plus, les préparations coliques phosphatées et sulfatées sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère.





Antipsychotiques : surveille ton cœur et ton métabolisme ! (M. Guillermin)

L'assurance maladie a mis en évidence un respect insuffisant de la surveillance biologiques des patients traités par antipsychotiques.

Un traitement par antipsychotiques de 1^{ère} ou de 2^{ème} génération peut s'accompagner d'une prise de poids et de troubles du métabolisme tels que diabète et dyslipidémie. Les antipsychotiques de 2^{ème} génération exposent à un risque plus important de diabète que les antipsychotiques de 1^{ère} génération.

Avant la mise sous traitement :

- Rechercher les facteurs de risque du patient
- Faire un bilan clinico-biologique : calcul de l'IMC, mesure du périmètre ombilical, de la pression artérielle, de la glycémie à jeun, du cholestérol total, des HDL, des LDL et des triglycérides
- Informer le patient et son entourage sur les symptômes évocateurs du diabète (polyurie, polydipsie, perte de poids) et les amener à consulter en cas d'apparition

Pendant le traitement, surveillance étroite :

Antipsychotiques de 1 ^{ère} génération	Antipsychotiques de 2 ^{ème} génération
Chlorpromazine (LARGACTIL®)	Amisulpiride (SOLIAN® et génériques)
Cyamémazine (TERCIAN®)	Aripiprazole (ABILIFY®)
Dropéridol (DROLEPTAN®)	Clozapine (LEPONEX® & génériques)
Flupentixol (FLUANXOL®)	Olanzapine (ZYPREXA®, ZYPREXA VELOTAB®, ZYPADHERA®)
Fluphénazine (MODECATE®)	Palipéridone (TREVICTA®, XEPLION®)
Halopéridol (HALDOL®, HALDOL DECANOAS® & générique)	Rispéridone (RISPERDAL®, RISPERDAL RISPÉRIDALOR®, RISPERDAL CONSTA® et génériques)
Lévomépromazine (NOZINAN®)	Tiapride (TIAPRIDAL® & génériques)
Loxapine (LOXAPAC®)	
Penfluridol (ACEMAP®)	
Pimozide (ORAP®)	
Pipampérone (DIPIPERON®)	
Pipotiazine (PIPORTIL®)	
Propériciazine (NEULEPTIL®)	
Sulpiride (DOGMATIL® & génériques)	
Zuclopenthixol (CLOPIXOL®)	

	Avant le traitement	M ₁	M ₃	Trimestriel	Annuel	Tous les 5 ans
Poids* & IMC	X	X	X	X		
Périmètre ombilical	X					
Glycémie à jeun	X		X		X	
Bilan lipidique	X		X			X
Pression artérielle	X		X		X	

M₁ : 1 mois après le début du traitement / M₃ : 3 mois après le début du traitement

* Une prise de poids de >7%, surtout si elle est rapide, doit alerter le prescripteur

Si une anomalie est détectée pendant le traitement :

- Rappeler les règles hygiéno-diététiques
- Prise en charge thérapeutique multidisciplinaire : médecin traitant + psychiatre + spécialistes si besoin





Exjade® deferasirox comprimés pelliculés : Attention au risque de fausse route en pédiatrie (S. Fedrizzi)

Une **nouvelle forme galénique sous forme de comprimés pelliculés de la spécialité EXJADE** (deferasirox) est commercialisée en France depuis le 01/02/2018 en remplacement des comprimés dispersibles.

Il s'agit d'un **traitement chélateur du fer administré par voie orale** et indiqué dans le **traitement de la surcharge en fer** secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (patient ≥ 2 ans) ou lorsque le traitement par DÉSFÉRAL® (déféroxamine) est contre-indiqué ou inadapté et chez les patients thalassémiques non dépendants des transfusions (≥ 10 ans).

Cette nouvelle forme galénique présente une **meilleure biodisponibilité** et facilite la prise des comprimés **sauf chez l'enfant < 6 ans et le sujet âgé ayant de problèmes de déglutition avec un risque de fausse route.**

Pour rappel

Les comprimés pelliculés d'Exjade® peuvent être pris à jeun ou avec un repas léger de préférence à la même heure tous les jours.

Les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers avec de l'eau.

Chez les patients qui ne peuvent pas avaler les comprimés en entier (notamment, enfants jusqu'à 6 ans et patients âgés ayant des difficultés de déglutition), **les comprimés pelliculés peuvent être écrasés et administrés en saupoudrant la dose totale dans une petite quantité de nourriture non solide**, tel qu'un yaourt ou une compote de pomme par exemple.

La dose doit être prise immédiatement et complètement et ne doit pas être conservée pour une utilisation ultérieure.

Le livret d'information patient² contient des explications sur les différentes méthodes pouvant être utilisées pour écraser les comprimés pelliculés de cette spécialité.

²<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-rappelle-la-necessite-de-disposer-d-une-nouvelle-prescription-pour-obtenir-Exjade-90-mg-ou-360-mg-comprimes-pellicules-seule-forme-disponible-a-compter-du-26-juillet-2018-Point-d-information>





Arrêt de commercialisation de la lotion anti-poux Prioderm (S. Fatih)

Le médicament Prioderm est indiqué pour le traitement des poux du cuir chevelu.

Prioderm agit en tuant les poux par une action neurotoxique.

Cette lotion contient du malathion et du terpinéol qui peuvent provoquer, à doses excessives, des troubles neurologiques : maux de tête, nausées, vomissements voire, très rarement, des convulsions chez l'enfant.

A l'occasion d'une révision de son autorisation de mise sur le marché, l'ANSM a décidé de restreindre son utilisation, en rendant la prescription médicale obligatoire (inscription Liste I), et de renforcer les contre-indications et précautions d'emploi.



Contre-indications

- Enfant de moins de 2 ans (en raison du risque de passage cutané plus élevé)
- Chez la femme allaitante
- En cas d'antécédents de convulsions

Précautions d'emploi

- Ne pas utiliser Prioderm pendant la grossesse ni chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception ;
- Respecter strictement les doses et les précautions d'emploi chez l'enfant de plus de 2 ans ;
- En raison du risque d'irritation, de brûlures voire d'inflammation, Prioderm doit être manipulé avec précaution, dans un endroit aéré et éloigné de toute source de chaleur et il est recommandé de ne pas utiliser de sèche-cheveux après son application.

Au vu des différentes restrictions mise en place concernant l'utilisation de Prioderm, le laboratoire Mylan (commercialisant cette spécialité) a décidé d'arrêter la commercialisation du médicament, qui ne sera donc plus disponible après écoulement des stocks restants.

Il est conseillé d'utiliser les alternatives mécaniques déjà disponibles en pharmacie (**diméticone...**), formant un film autour du pou, l'enveloppe et l'étouffe. Ces traitements sont une bonne alternative aux insecticides, notamment car ils sont moins toxiques.





Previscan : arrêt des primo-prescriptions et contre-indication des AVK pendant la grossesse (S. Fedrizzi)

... Arrêt des primo-prescriptions de Previscan en raison du risque immuno-allergique et du faible niveau de preuve¹

Pour rappel, les AVK, en plus du risque hémorragique commun à tous les anticoagulants, peuvent entraîner des effets indésirables immuno-allergiques, notamment rénales, hépatiques, hématologiques ou des atteintes cutanées à type de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Ce type d'effet indésirable, bien que très rare, est plus fréquent avec la fluindione (dérivé de l'indanedione) qu'avec les dérivés coumariniques (warfarine et acénocoumarol). Ces réactions immuno-allergiques **surviennent habituellement au cours des 6 premiers mois** de traitement.

Si leur évolution est généralement favorable après l'arrêt précoce du traitement et la mise en place d'une corticothérapie, des séquelles sur la fonction rénale peuvent être observées en cas de retard au diagnostic et d'arrêt tardif du traitement par la fluindione.

Rappelons également que la fluindione dispose d'un bien plus faible niveau de preuve que la warfarine et que les anticoagulants oraux directs (AODs) dans la littérature.

Les professionnels de santé sont donc invités :

-à **ne plus instaurer de traitement par la fluindione et à privilégier la prescription d'autres médicaments anticoagulants oraux (AODs ou coumariniques)**

-à être particulièrement **attentifs, pour les patients déjà traités, à ce risque immuno-allergique** notamment s'il s'agit d'une initiation récente.

La **poursuite de la fluindione chez les patients déjà traités depuis plus de 6 mois et bien équilibrés est à privilégier** au regard des risques hémorragiques ou thromboemboliques potentiellement graves liés au changement de ce type de traitement.

... Contre-indication des AVK pendant la grossesse (sauf cas particulier des femmes porteuses de valve cardiaque mécanique)

Les AVK exposent le fœtus ou le nouveau-né en cas de prise pendant la grossesse à un risque d'avortement spontané, de mort *in utero*, de malformations et d'hémorragies. Le syndrome malformatif (embryopathie aux AVK) associe des anomalies de la face, du squelette et du cerveau dont la fréquence se situe autour de 4 à 7% des grossesses exposées (doublant par conséquent le risque de malformation inhérent à toute grossesse).



Les AVK sont désormais contre-indiqués au cours de la grossesse.

En cas de nécessité de traitement anticoagulant pendant la grossesse, **l'utilisation des héparines (non fractionnée ou de bas poids moléculaire) est possible quel que soit le terme.**

Pour les femmes porteuses d'une valve cardiaque mécanique pour lesquelles il n'existe pas d'alternative plus efficace que les AVK, un diagnostic prénatal spécialisé devra être prévu.



Hydrochlorothiazide et sur-risque potentiel de cancer non mélanocytaire (M. Sassier)

Nous vous en parlions dans notre bulletin de mars dernier, des études pharmaco-épidémiologiques récentes ont montré un **risque accru de cancer non mélanocytaire de type carcinome basocellulaire (CBC) et carcinome épidermoïde (CE) de la peau ou des lèvres chez les patients exposés pendant de nombreuses années à des doses élevées d'hydrochlorothiazide (HCTZ).**



Ces cancers sont **plus fréquents sur les parties de l'organisme couramment exposées au soleil** comme les oreilles, le visage, le cou et les avant-bras. Les propriétés photosensibilisantes de l'HCTZ pourraient constituer un mécanisme possible.

Recommandations pour les patients traités par hydrochlorothiazide

- surveiller régulièrement la peau afin de détecter toute nouvelle lésion ou modification de lésion existante
- faire examiner les lésions cutanées suspectes
- limiter l'exposition au soleil et aux rayons UV et avoir une protection adéquate en cas d'exposition solaire pour réduire les risques de cancers de la peau
- réévaluation de la prescription par HCTZ chez les patients présentant un antécédent de cancer de la peau.



Ces cancers de la peau (CE, CBC) sont rares. Les taux d'incidence estimés varient entre les différentes régions d'Europe et sont estimés à environ 1 à 34 cas/100 000 habitants/an pour le CE et 30 à 150 cas/100 000 habitants/an pour le CBC.

Sur la base des résultats des études épidémiologiques, ce risque pourrait augmenter d'environ 4 à 7,7 fois pour le CE et de 1,3 fois pour le CBC en fonction de la dose cumulative d'HCTZ (dose cumulative $\geq 50\ 000$ mg soit par exemple 12,5 mg d'HCTZ /jour >11ans).



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>