

VigipharmAmiens



Centre régional de
pharmacovigilance
d'Amiens
Hauts-de-France

CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

CHU Amiens Picardie Hôpital
Sud 80054 AMIENS CEDEX 1

Tél : 03 22 08 70 96

03 22 08 70 92

Fax : 03 22 08 70 95

pharmacovigilance@chu-
amiens.fr

Rédacteur en chef

Pr. M. Andréjak

Ont également participé à ce numéro :

K. Masmoudi

B. Batteux

Y. Bennis

C. Gonzalez

V. Gras

A.S. Lemaire-Hurtel

H. Masson

J. Moragny

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

Les anciens numéros sont
disponibles sur notre site
web :

<http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens>

Pour les références citées
dans les reflets de la littérature :

<https://www.zotero.org/vigipharmamiens/items>

SOMMAIRE

1- INFOS DE L'ANSM, DE L'EMA, DE LA FDA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	2
<i>A- Projet d'un message d'alerte sur les boîtes de paracétamol concernant son risque hépatotoxique</i>	
<i>B- Arrêt de commercialisation de l'association diclofénac-misoprostol (Artotec®)</i>	
<i>C- Acétate de cyprotérone (Androcur®...) : communication de l'ANSM sur une étude pharmaco-épidémiologique évaluant le risque de méningiome</i>	
<i>D- Rappels sur le « syndrome de perfusion du propofol »</i>	
<i>E- Alimémazine (Théralène®), changement des conditions de prescription et délivrance :</i>	
<i>F- Perfusions à base d'hydroxyéthylamidon (HEA) toujours possibles mais seulement en respectant les conditions d'utilisation</i>	
<i>G- Risques d'atteintes ophtalmologiques sous vérumafénib (Zelboraf®) et sous cobimétinib (Cotellic®)</i>	
2- RISQUE CARDIOVASCULAIRE ASSOCIÉ A L'UTILISATION DU DICLOFÉNAC (VOLTARENE®, FLECTOR®, GÉNÉRIQUES)	5
3- HYPONATRÉMIE ET ANTIDÉPRESSEURS	6
4- MÉDICAMENTS ANTI-ACIDES ET ANTIBIOTIQUES AVANT L'ÂGE DE 6 MOIS : RISQUE ACCRU D'ALLERGIES ?	7
5- ULCÉRATIONS MUQUEUSES MAIS AUSSI CUTANÉES SOUS NICORANDIL (ADANCOR®, IKOREL® ET GÉNÉRIQUES)	7
6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	9

Rappel : Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien ayant constaté un effet indésirable doit en faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance, Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer (Article R5121-161 du CSP).

Portail commun de signalement : <http://signalement-sante.gouv.fr>

A- Projet d'un message d'alerte sur les boîtes de paracétamol concernant son risque hépatotoxique

Face à l'augmentation (+ 53 % en 10 ans) de la consommation de paracétamol, molécule présente dans plus de 200 spécialités accessibles en automédication (les plus dispensées étant Efferalgan®, Dafalgan® et Doliprane®), l'ANSM voudrait passer à une nouvelle étape dans son plan de prévention. Parmi les étapes précédentes, figuraient en particulier la réduction à 8 g de la quantité de paracétamol par boîte, la diffusion systématique de messages d'alerte sur ce risque dans les publicités grand public concernant ce médicament, des fiches d'aide à l'automédication, à la dispensation, des dépliants pour les patients...

L'étape actuelle est l'ajout sur les boîtes de paracétamol d'un **pictogramme** et la mise en place d'une **consultation publique** sur le choix du message, soit « Attention aux risques pour le foie en cas de surdosage », « danger pour le foie si vous dépassez la dose maximale » ou « surdosage = danger ». Il existe en effet une **méconnaissance des risques associés au surdosage en paracétamol par le grand public** comme l'ont montré plusieurs études. Ainsi, récemment, une étude réalisée auprès de 819 patients de la région de Metz et publiée en 2017 montre que seulement 17,9 % des patients avaient une connaissance jugée satisfaisante des risques du paracétamol en cas de surdosage et qu'à l'opposé, 20,3 % avaient des notions pouvant conduire à un surdosage involontaire (2).

1- ANSM. Paracétamol : l'ANSM lance une consultation publique pour sensibiliser les patients et les professionnels de santé au risque de toxicité pour le foie en cas de mésusage. Point d'information 20/08/2018.

2- Cipolat L et coll. Le paracétamol : connaissance, usage et risque de surdosage en patientèle urbaine de médecine générale. Etude prospective descriptive transversale. *Thérapie* 2017 ; 72 : 453-63.

B- Arrêt de commercialisation de l'association diclofénac-misoprostol (Artotec®)

La spécialité Artotec® associant un AINS, le diclofénac, et un analogue de la prostaglandine E1, le

misoprostol, était sur le marché depuis décembre 1997 (50 mg/0,2 mg) et mars 2000 (75 mg/0,2 mg). Cette spécialité était indiquée dans le traitement des symptômes associés à des affections rhumatismales chez des patients ayant besoin d'une protection gastrique sous AINS.

Le retrait effectué par le laboratoire Pfizer à la demande de l'ANSM est justifié par le **risque d'une utilisation hors AMM en gynécobstétrique** (surtout depuis le retrait de la spécialité Cytotec®) **avec des risques de complications hémorragiques chez les femmes enceintes** qui prendraient ce médicament (médicament contre-indiqué comme pour tout AINS au 3^{ème} trimestre de grossesse).

Le misoprostol n'est donc plus disponible que sous la forme des spécialités Gymiso® et MisoOne® pour l'interruption médicale de grossesse (en association avec la mifépristone au plus tard au 49^{ème} jour d'aménorrhée) et dans la préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du 1^{er} trimestre. A ces indications correspondant à l'AMM du médicament, a été ajouté récemment (dans le cadre d'une RTU-recommandation temporaire d'utilisation) les fausses couches précoces, l'interruption médicale de grossesse et les cas de mort fœtale in utero.

ANSM. Arrêt de commercialisation du médicament Artotec (diclofénac/misoprostol). Point d'information 27/08/2018.

C- Acétate de cyprotérone (Androcur®...) : communication de l'ANSM sur une étude pharmaco-épidémiologique évaluant le risque de méningiome

L'acétate de cyprotérone est un dérivé de la progestérone utilisé à la dose de 50 mg. L'acétate de cyprotérone est également présent (mais seulement à la dose de 2 mg) associé à l'éthinylestradiol dans la spécialité Diane 35. L'acétate de cyprotérone est utilisé à la dose de 50 mg pour ses propriétés anti-androgènes en traitement palliatif dans certaines formes de **cancer de prostate** et surtout dans les formes majeures **d'hirsutisme** chez la femme (idiopathique ou associé à un syndrome des ovaires polykystiques).

Le risque de méningiome (tumeur bénigne contenant fréquemment, 80 %, des **récepteurs à la progestérone**) lors de la prise de ce médicament est connu depuis une première publication en 2007 et figure dans le RCP du médicament depuis 2011 (après une évaluation européenne sur la base d'un signal lancé par la France en 2009).

L'ANSM vient de faire état d'une étude menée par l'Assurance Maladie en collaboration avec le service de neurochirurgie de l'Hôpital Lariboisière. Cette étude a concerné 250 000 femmes exposées à l'acétate de cyprotérone 50 mg (traitement débuté entre 2007 et 2014). **Le risque d'un méningiome pris en charge en neurochirurgie est multiplié par 7 chez les femmes traitées par les plus fortes doses** (plus de 3 g sur 6 mois soit au moins 3 boîtes puis poursuite du traitement) par rapport aux femmes plus faiblement exposées (moins de 3 g sur 6 mois puis arrêt du traitement). La dose dépendance de ce risque est confirmée par le fait que celui-ci est multiplié par plus de 20 lorsque la dose cumulée est de 60 g soit 5 ans de traitement à 50 mg/j ou 25 pendant 10 ans.

Les résultats complets de cette étude seront disponibles ultérieurement mais l'ANSM a souhaité communiquer dès maintenant sur la **confirmation de ce risque**.

ANSM. Androcur (acétate de cyprotérone et génériques) : risque de méningiome lors d'une utilisation prolongée. Point d'information 27/08/2018.

D- Rappels sur le « syndrome de perfusion du propofol »

Ces rappels sont justifiés par la survenue récente de deux cas d'un tel syndrome, tous deux d'issue fatale dans un service de réanimation.

Le propofol est un médicament utilisé en i.v. pour l'induction et l'entretien d'une anesthésie générale ainsi que pour permettre la sédation en unité de soins intensifs pour la réalisation d'actes de courte durée en complément d'une anesthésie locorégionale.

Le syndrome de perfusion du propofol peut survenir lors de son utilisation pour obtenir la sédation et se manifeste par la survenue d'acidose métabolique, de rhabdomyolyse, d'insuffisance rénale, d'hyperkaliémie, de troubles du rythme cardiaque, d'insuffisance cardiaque...

Les facteurs de risque en sont : âge jeune (CI avant 16 ans), diminution des apports glucidiques, co-administration de metformine, hypoxie tissulaire, lésions neurologiques, sepsis, doses importantes et prolongées (> 48 h) doses importantes de noradrénaline et parfois révélation d'une maladie mitochondriale.

Donc, il faut savoir évoquer ce syndrome et, en cas de suspicion d'un tel syndrome connaître la nécessité de remplacer le propofol par un autre médicament sédatif. Par ailleurs, une surveillance des patients sous propofol (suivi ECG, des gaz du sang, des lactates, des CPK, des triglycérides...) s'impose.

ANSM, Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR). Rappels sur le syndrome de perfusion du propofol. Point d'information 26/09/2018.

E- Alimémazine (Théralène®), changement des conditions de prescription et délivrance :

L'alimémazine est un neuroleptique phénothiazinique ayant des propriétés anti-H1 avec une activité sédatrice importante, commercialisée sous forme de Théralène 5 mg cp sécable, Théralène 4% sol. buvable en gouttes (ces deux formes étant de liste II) et Théralène 0,05% sirop (qui jusqu'à maintenant pouvait être délivré sans prescription médicale).

Les indications étaient jusqu'à récemment, insomnies occasionnelles ou transitoires et le traitement symptomatique de manifestations allergiques diverses (rhinite, conjonctivite, urticaire, ainsi que des toux non productives gênantes) et enfin, prémédication avant une anesthésie générale chez l'enfant.

A la suite d'une réévaluation du rapport bénéfice-risque par l'ANSM (1), avec prise en compte des effets indésirables notifiés en pharmacovigilance (sommolence et sédation, troubles parkinsoniens, syndromes malins des neuroleptiques, confusions, hallucinations, complications ischémiques digestives sévères, hypotensions orthostatiques dues à un effet α -bloquant), l'indication est maintenant restreinte au seul **traitement des insomnies occasionnelles ou transitoires de l'adulte**.

En pédiatrie, **toutes les formes de Théralène® sont maintenant à prescription obligatoire (2) de liste I** avec une utilisation possible à partir de 3 ans pour la forme sirop, de 6 ans pour la forme de comprimés et plus de 20 kg de poids corporel pour la forme de gouttes, **en 2^{ème} intention des**

insomnies d'endormissement liées à un état d'hyperveil (liées à des manifestations anxieuses au coucher), **après échec des mesures comportementales**.

(1) ANSM, Théralène® : restriction des indications et actualisations des informations relatives au profil de sécurité. Médicaments désormais soumis à prescription médicale obligatoire, 24 septembre 2018.

(2) Arrêté du 4 septembre 2018 modifiant les exonérations à la réglementation des substances vénéneuses et portant classement sur les listes des substances vénéneuses – Alimémazine (Journal officiel du 7 septembre 2018).

F- Perfusions à base d'hydroxyéthylamidon (HEA) toujours possibles mais seulement en respectant les conditions d'utilisation

Malgré des restrictions d'utilisation des solutions pour perfusion à base d'HEA (Voluven®, Restorvol®, Isovol®), il apparaît que ces solutions sont **toujours utilisées chez des patients présentant des contre-indications** comme un sepsis, une insuffisance rénale ou chez des patients de réanimation avec des risques d'effets indésirables graves rénaux et une majoration de la mortalité. Les solutions à base d'HEA (colloïdes) sont depuis 2013 seulement indiquées dans le traitement d'une hypovolémie due à des pertes sanguines aiguës lorsque l'utilisation des cristalloïdes (chlorure de Na, soluté de Ringer...), seuls, est jugée insuffisante.

Les contre-indications sont rappelées :

- Sepsis,
- patients brûlés,
- insuffisance rénale ou épuration extra-rénale,
- hémorragie intracrânienne,
- patients en Réanimation (admis en Unité de Soins Intensifs), en raison de l'augmentation du risque d'atteinte rénale,
- surcharge hydrique dont œdème pulmonaire,
- patients déshydratés,
- coagulation sévère,
- insuffisance hépatique sévère.

Un programme d'accès contrôlé va être mis en place avec une utilisation possible seulement dans

les hôpitaux ou les centres agréés par des professionnels de santé prescrivant ou administrant ces médicaments et ayant suivi une formation spécifique obligatoire.

Il est enfin rappelé que les solutions pour perfusion à base d'HEA doivent être utilisées à la **dose efficace la plus faible** (<30 ml/kg) et pendant la **durée la plus courte possible** (< 24 heures). Le traitement doit être encadré par une **surveillance hémodynamique** continue de manière à arrêter la perfusion dès que les objectifs hémodynamiques appropriés ont été atteints.

ANSM, solutions pour perfusion à base d'hydroxyéthylamidon (HEA) : nouvelles mesures visant à renforcer les restrictions existantes – Point d'information : 21 août 2018.

G- Risques d'atteintes ophtalmologiques sous vérumafénib (Zelboraf®) et sous cobimétinib (Cotellic®)

Le vérumafénib (Zelboraf®) est un inhibiteur de la protéine BRAF indiqué dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique avec mutation BRAF V600, le cobimétinib est un inhibiteur de la voie des MAPK utilisé en association avec le vérumafénib. Les effets indésirables oculaires de ces deux médicaments sont connus d'où la recommandation d'une surveillance ophtalmologique régulière comme signalé dans le RCP de ces deux médicaments. Une enquête nationale de pharmacovigilance fait état de retard de diagnostic et/ou de prise en charge avec des conséquences possibles sur le pronostic visuel du patient.

En dehors de la surveillance ophtalmologique régulière préconisée, il importe **d'expliquer au patient la nature des troubles visuels nécessitant un examen ophtalmologique urgent en cas de :**

- **trouble visuel** (diminution de la vision centrale, vision floue, perte d'acuité visuelle),
- **oeil rouge ou douloureux**.

Une réduction posologique voire un arrêt de traitement doit être envisagé en concertation avec l'oncologue ou le dermatologue en charge du traitement.

Principaux troubles ophtalmologiques avec le vérumafénib : uvéite et moins fréquemment occlusion de la veine rétinienne et iridocyclite, avec le cobimétinib : rétinopathie séreuse, baisse d'acuité visuelle.

ANSM Lettre aux professionnels de santé : Zelnoraf/Cotellic, Rappel du risque d'atteintes ophtalmologiques et de leur prise en charge, 7 septembre 2018.

2- RISQUE CARDIOVASCULAIRE ASSOCIÉ A L'UTILISATION DU DICLOFÉNAC (VOLTARENE®, FLECTOR®, GENERIQUES)

Les AINS sont un facteur de risque d'événements cardiovasculaires. Cela a été démontré avec les inhibiteurs spécifiques de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2), les coxibs (dont l'avantage est d'induire moins d'événements indésirables digestifs). Le risque de favoriser la survenue d'AVC et d'infarctus du myocarde existe aussi avec les AINS non sélectifs de COX-2, mais à un moindre degré. Parmi ceux-ci, **le diclofénac était ressorti dans une évaluation réalisée en 2012-2013 comme plus à risque que** les autres AINS dits classiques. Pour cette raison, il avait été décidé au niveau européen de le **contre-indiquer** (1) en cas :

- **d'insuffisance cardiaque congestive avérée** (stades III et IV de la NYHA)
- de **cardiopathie ischémique**
- d'**AOMI**
- de **maladies vasculaires cérébrales**

Une nouvelle étude (2) publiée en ligne le 4 septembre 2018 vient confirmer ce risque et incite à la prudence vis-à-vis de son utilisation.

Cette étude est basée sur l'analyse des données provenant de registres relevant de façon prospective les données médicales de la population danoise (étude de cohorte). Les données analysées portaient sur 1 370 832 patients traités par diclofénac, 3 878 454 par ibuprofène, 291 490 par naproxène, 764 781 par paracétamol et enfin 1 303 209 non traités par AINS ou paracétamol. La taille des échantillons examinés ici est très supérieure à celle incluse dans le total des différentes études réalisées jusqu'à maintenant (observationnelles + randomisées). Les auteurs ont analysé les événements cardiovasculaires faisant suite à la mise en route d'un traitement par diclofénac par rapport à celle d'autres médicaments ou à l'absence de traitement. Ils ont pu mettre en évidence que **les événements indésirables cardiovasculaires majeurs à 30 jours de l'instauration du traitement étaient augmentés de 50 %** par rapport à l'absence de prise médicamenteuse, de 20 % par rapport à celle de paracétamol ou de l'ibuprofène et de 30 % par rapport à celle de naproxène. Le risque de saignement diges-

tif était similaire sous diclofénac et sous naproxène. La majoration du risque sous diclofénac par rapport à la non-utilisation d'un AINS était de 20 % pour la fibrillation auriculaire, de 60 % pour les AVC ischémiques, de 90 % pour les infarctus du myocarde et de 70 % pour les décès cardiovasculaires.

Les auteurs concluent qu'il est **souhaitable de réserver le diclofénac à la prescription médicale** pour les formes orales et injectables (ce qui est déjà le cas en France, pas d'auto-médication) et de **ne le prescrire qu'en seconde intention après d'autres AINS**.

Presque simultanément (en ligne le 11 septembre 2018), était publiée une méta-analyse des études de cohorte ou cas-contrôle publiées sur le sujet entre 1999 et juin 2018 (3). Les auteurs concluent au fait que l'AINS ayant le plus haut risque d'induire des événements indésirables cardiaques était le **rofécoxib** (Vioxx® retiré du marché pour cette raison en septembre 2004) (+ 39 %) suivi du diclofénac (+ 34 %) puis de l'étoricoxib (Arcoxia®).

L'ANSM, à la suite de l'étude populationnelle danoise, a diffusé un nouveau message de prudence concernant l'utilisation du diclofénac (1) en rappelant les **règles de bon usage des AINS** telles que diffusées en août 2013 (4) et où figurait, en particulier, la notion d'une évaluation préalable du niveau de risque cardiovasculaire avant la prescription ainsi que l'utilisation à la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible.

Le risque cardiovasculaire du diclofénac avait déjà fait l'objet d'une évaluation par le PRAC (Comité européen d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance) qui avait alors conclu à un rapport bénéfice-risque qui restait favorable. De nouvelles contre-indications avaient alors été introduites : insuffisance cardiaque congestive avérée, cardiopathie ischémique et/ou maladie vasculaire cérébrale.

Le diclofénac devrait faire l'objet d'une nouvelle évaluation européenne en début d'année 2019, évaluation qui prendra en compte les résultats de l'étude danoise.

(1) ANSM. Rappel du bon usage du diclofénac après la publication d'une nouvelle étude relative au risque cardiovasculaire. 26/09/2018.

(2) Schmidt M et coll. Diclofenac use and cardiovascular risks : series of nationwide cohort studies. BMJ 2018 ; 362 : k3426. Published 4 september 2018. DOI:10.1136/bmj.k3426.

(3) Martin Arias LH et coll. Cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and classical and selective cyclooxygenase-2 inhibitors : a meta-analysis of observational studies. *J Clin Pharmacol* 2018, sep 11, doi : 10.1002/jcph.1302.

(4) ANSM. Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) juillet 2013.

3- HYPONATRÉMIE ET ANTIDÉPRESSEURS

Deux évaluations visant à mieux définir les caractéristiques des hyponatrémies sous médicaments antidépresseurs viennent d'être publiées (1, 2).

La prescription des antidépresseurs est en France très fréquente, réalisée dans plus de la moitié des cas par des médecins généralistes. Près de 3 % de la population est traitée par ces médicaments principalement les femmes (sex ratio de l'ordre de 2 à 3/1). L'hyponatrémie sous antidépresseurs est un effet indésirable connu de ces médicaments avec une première publication en 1989 à propos d'un cas concernant la fluoxétine (Prozac®...). Le mécanisme en reste mal connu même si l'hyponatrémie a les caractéristiques d'un syndrome de sécrétion inapproprié d'hormone anti-diurétique (SIADH) : augmentation de la sécrétion d'ADH par la sérotonine mais aussi majoration de l'effet de l'ADH au niveau de la médullaire rénale, diminution du seuil de sécrétion d'ADH... Des facteurs de risque ont été suggérés : âge supérieur à 60 ans, sexe féminin, indice de masse corporelle bas, natrémie basse avant introduction, caractère récent de l'introduction du traitement (moins de 14 semaines), association à la prise de diurétiques thiazidiques. Le risque d'hyponatrémie est signalé dans le RCP de tous les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) à l'exception du milnacipran (Ixel®) et de la miansérine, antagonistes présynaptiques de la libération de noradrénaline et de la sérotonine. Ce risque est également signalé avec certains imipraminiques.

La première étude (1) basée sur une méthodologie cas-non cas porte sur les données de la base nationale de pharmacovigilance entre le 01/01/2004 et le 31/12/2013.

La méthode cas - non cas est basée sur la recherche d'une association entre l'exposition ou non à un médicament et la survenue d'un effet indésirable. 3 397 cas d'hyponatrémie potentiel-

lement imputables à un médicament ont été enregistrés pendant cette période dont 42 % associés à la prise d'un médicament antidépresseur (27 % d'un ISRS, 7 % d'un IRSNA et 5,5 % d'un autre type d'antidépresseur). Le risque bien confirmé pour les ISRS et les IRSNA ne ressortait pas clairement pour tous les imipraminiques et pour les IMAO. Il est à noter que le risque ressort significativement avec l'agomélatine (Valdoxan®), la miansérine, la tianeptine (Stablon®) et la maprotiline (Ludomil®) alors qu'il n'est pas décrit dans la littérature avec ces médicaments.

Au total, savoir évoquer le rôle de l'instauration d'un traitement antidépresseur pas seulement IRS lors de la survenue d'une hyponatrémie.

La seconde étude (2) utilisait à la fois des données provenant de la base nationale de pharmacovigilance (sur la période 01/01/2011 - 31/12/2013) et celle de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) de façon à évaluer la fréquence relative des signalements d'hyponatrémie sous antidépresseurs par rapport à la consommation de ces médicaments en France.

Sur la période étudiée, 169 cas d'hyponatrémie ont été notifiés en pharmacovigilance pour 3 749 000 initiations de traitement (1,64 cas enregistrés en pharmacovigilance pour 100 000 patients-années PA). Il ressort tout d'abord le rôle de l'âge : 0,58/100 000 PA avant 75 ans et 7,27 après 75 ans ainsi qu'une différence selon le sexe (2,4 fois plus chez les femmes que chez les hommes).

L'évaluation du taux d'incidence par molécule ne retrouve pas de différence entre les molécules sauf la duloxétine avec un taux 2 fois plus important qu'avec le citalopram, l'escitalopram, la paroxétine, la fluoxétine, la venlafaxine et la sertraline. Cette constatation reste à confirmer. Il est par ailleurs noté que dans 39 % des cas, un traitement diurétique était pris de façon concomitante.

(1) Rochoy M et coll. Antidépresseurs et hyponatrémie : revue de la littérature et analyse cas/non cas dans la base nationale de pharmacovigilance française. *Thérapie* 2018 ; 73 : 389-98.

(2) Revol R et coll. Les hyponatrémies sous ISRS/IRSNA : étude épidémiologique et comparative des taux d'incidence de cas notifiés à partir des données de la Banque Nationale de Pharmacovigilance et de l'Assurance Maladie. *L'Encéphale* 2018 ; 44 : 291-6.

4- MÉDICAMENTS ANTI-ACIDES ET ANTIBIOTIQUES AVANT L'ÂGE DE 6 MOIS : RISQUE ACCRU D'ALLERGIES ?

Une étude de cohorte menée par des pédiatres de Bethesda aux USA arrive à cette conclusion d'une association entre prise de médicaments anti-acides et d'antibiotiques pendant les 6 premiers mois de la vie et apparition ultérieure d'allergies en particulier d'allergies alimentaires.

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective concernant 792 130 enfants bénéficiaires du système américain de santé des armées TRICARE entre octobre 2001 et septembre 2013. Les enfants ayant fait l'objet de cette évaluation, étaient recrutés entre le 35^{ème} jour après leur naissance et jusqu'à l'âge de 1 an.

Les enfants dont le séjour hospitalier à la naissance avait été supérieur à 7 jours ou qui avaient reçu un diagnostic d'allergie au cours des 6 premiers mois n'étaient pas retenus pour l'analyse.

Les enfants retenus pour l'évaluation ont été suivis pendant une durée médiane de 4 à 6 ans.

Les pathologies allergiques les plus fréquemment retrouvées étaient les rhinites allergiques, les dermatites de contact, les dermatites atopiques, l'asthme puis les allergies alimentaires essentiellement des allergies à l'arachide, au lait de vache ou aux œufs.

La prévalence de toutes les maladies allergiques a été retrouvée plus importante chez les enfants qui avaient reçu des anti-H2 ou des IPP. Le risque d'allergie alimentaire a été le plus fortement majoré et ceci de façon comparable après la prise d'anti-H2 (2,18 [IC95% : 2,04-2,33]), comme avec celle d'IPP (2,59 [IC95% : 2,25-3,00]), concernant en premier lieu celle au lait de vache : 2,42 [IC95% : 2,22-2,64] pour les anti-H2 et 4,43 [IC95% : 3,43-5,65] pour les IPP.

Le risque d'allergie alimentaire a été trouvé d'autant plus important que la durée d'exposition était plus longue.

Il existe également une majoration sous anti-H2 et sous IPP, des allergies non alimentaires (en particulier aux antibiotiques) : asthme, rhinite allergique, conjonctivite allergique, urticaire...

L'utilisation des antibiotiques chez le nourrisson a été trouvée également associée à une augmentation du risque d'allergie alimentaire

chez le jeune enfant (+14% globalement), et en particulier d'allergies au lait de vache et à l'œuf, mais sans effet dose.

Le risque d'asthme après prise d'antibiotiques lors des 6 premiers mois, apparaît quant à lui multiplié par deux, et le risque de réactions anaphylactiques augmenté de 51 %, de conjonctivite allergique de 42 %.

Mitre E et al- Association Between Use of Acid-Suppressive Medications and Antibiotics. During Infancy and Allergic Diseases in Early Childhood. JAMA Ped 2018 ;172 : e 180315

5- ULCÉRATIONS MUQUEUSES MAIS AUSSI CUTANÉES SOUS NICORANDIL (ADANCOR®, IKOREL® ET GÉNÉRIQUES)

Deux publications récentes évaluent le risque d'ulcérations cutanées (et muqueuses) avec le nicorandil (Adancor®, Ikorel®), risque qui parfois est encore méconnu. Ces conséquences en sont possiblement néfastes pour les patients en fonction du stade d'évolution de ces ulcérations lorsque le rôle du nicorandil est évoqué et du moment où ce traitement est interrompu.

Le nicorandil est un agoniste des canaux potassiques responsable d'une vasodilatation à la fois artérielle et veineuse, cette dernière résultant également d'un effet de type dérivé nitré (avec augmentation de GMP cyclique), indiqué comme médicament de l'insuffisance coronarienne. Ce médicament disponible depuis 1994 a été reconnu de longue date comme pouvant être à l'origine d'ulcérations muqueuses (les premières publications concernaient des ulcères buccaux et de la langue) comme cutanées. Celles-ci ont été à l'origine de plusieurs communications de l'ANSM. La première en mars 2012 visait à faire état de la gravité potentielle de certaines localisations de ces ulcérations buccales, anales, cornéennes avec le risque en cas de retard de diagnostic d'évolutions vers la formation d'abcès, de perforations, d'hémorragies, de fistules... la seconde en novembre 2015, faisait état de la décision prise au niveau européen de restreindre du fait de ce risque les **indications du nicorandil** au traitement de l'angor stable **uniquement chez les patients insuffisamment contrôlés** ou présentant une **contre-indication** ou une **intolérance aux traitements anti-angineux de première intention** tel que les bêtabloquants et/ou les antagonistes calciques. Elle insistait sur la nécessité d'un

arrêt immédiat du traitement en cas d'apparition d'ulcération quelle que soit leur localisation.

Une publication récente (1) fait état de la notification d'une série de 5 cas d'ulcérations cutanées sous nicorandil ayant justifié une hospitalisation. Ces cas ont été diagnostiqués (sur plusieurs années) par le service de dermatologie d'un hôpital : ulcérations au niveau des membres inférieurs de 4 à 9 cm avec desquamation en bordure (sans ulcérations muqueuses associées) chez 4 hommes et 1 femme (69-81 ans) et à l'occasion d'un traitement par nicorandil instauré depuis plus d'un an. Dans ces cas, le rôle du nicorandil n'avait été retenu qu'à distance de la prise en charge des patients (en moyenne 2 mois plus tard). L'évolution à l'arrêt a alors été rapidement favorable avec amélioration dans les 15 premiers jours et guérison complète en 4 à 12 semaines. Une évaluation de la base nationale de pharmacovigilance a porté sur 28 autres cas d'ulcérations uniquement cutanées (traitement de durée médiane de 42 mois). Le délai entre l'apparition de l'ulcère et l'arrêt du nicorandil variait entre 15 jours et 12 ans (après traitements successifs par bandage, antibiotiques, dermocorticoïdes ou greffe cutanée).

Une autre publication récente a utilisé les données de la base nationale de pharmacovigilance (2). Pendant 10 ans (2005-2014), 148 notifications spontanées ont été enregistrées avec une très large prédominance d'ulcérations muqueuses (oculaires, nasales, digestives, peristomiales, génitales et vésicales). Le délai moyen de survenue des ulcérations était de 41 mois (63 pour les ulcérations seulement cutanées mais la différence était non significative). Le délai entre l'apparition de l'ulcération et la mise en cause du rôle du nicorandil était en moyenne de 7,8 mois avec une différence significative entre ulcères muqueux et cutanés (5 mois pour les ulcères muqueux et près de 15 mois pour les ulcères cutanés).

Ces données soulignent la **méconnaissance encore bien trop fréquente du rôle potentiel du nicorandil dans l'apparition d'un ulcère cutané** pour lequel il est d'abord évoqué une origine vasculaire.

Il faut cependant noter que la fréquence a diminué après l'alerte de l'ANSM de 2012 mais que des cas ultérieurs où le diagnostic n'a pas été réalisé initialement indique bien la nécessité de bien connaître ce risque même s'il s'agit d'effets pouvant être considérés comme plus banals que les ulcérations muqueuses et oculaires évoquées plus haut.

Donc, savoir évoquer le rôle du nicorandil non seulement en cas d'ulcère muqueux mais aussi cutané.

(1) Babic V, Petitpain N, Guy C et coll. Nicorandil-induced ulcerations : a 10-year observational study of all cases spontaneously reported to the French pharmacovigilance network. *Int Wound J* 2018 ; 15 : 508-18.

(2) Bene J, Carpentier O, Sabanowski S, Laroche ML et coll. Nicorandil and cutaneous ulcerations, their misdiagnosis and consequences : illustration by five cases reports and a review of the French pharmacovigilance database. *Thérapie* 2018 ; 73 : 409-17.

ADALIMUMAB (Humira*)

Tuberculose laryngée et pulmonaire - Pneumologie
Chez un patient de 48 ans chez qui un traitement par azathioprine pour colite ulcéreuse avait été remplacé par cet anti-TNF α . Un test de type quantiféron avait été réalisé, négatif. Un mois plus tard, dysphagie, dysphonie. Traitement par amoxicilline-acide clavulanique et corticoïde sans effet. A l'endoscopie et au scanner, oedème circonferentiel au niveau du larynx. Le scanner retrouvait également une image d'abcès au niveau du ventricule gauche et des aspects de condensation pulmonaire. Mise en évidence de *Mycobacterium tuberculosis* au niveau du liquide alvéolaire. Positivité du test quantiféron. Evolution favorable sous traitement antituberculeux. Cas illustrant le fait que la réactivation de tuberculose sous anti-TNF α peut être plus précoce que le délai habituellement rapporté d'au moins 90 jours et qu'elle peut survenir malgré un test quantiféron négatif initialement. Bosch A et al. *Severe laryngeal and pulmonary tuberculosis under anti-TNF- α therapy*. *International Journal of Infectious Diseases*. juin 2018;71:65-66. DOI : 10.1016/j.ijid.2018.04.797

ALLOPURINOL (Zyloric*...)

Lithiase rénale - Néphrologie
Chez un enfant de 12 ans recevant ce traitement pour un syndrome de Lesh-Nyhan (maladie génétique responsable d'un déficit enzymatique en hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transférase HGPRT aboutissant à la surproduction et à l'accumulation d'acide urique associé à des troubles neurologiques sévères). Lithiase révélée par hématurie, dysurie puis coliques néphrétiques avec mise en évidence de calculs de xanthine et néphrocalcinose. Notion d'une

dose a priori excessive dans ce cas.

Shields LBE et al. *Xanthine calculi in a patient with Lesch-Nyhan syndrome and factor V Leiden treated with allopurinol: case report*. *BMC Pediatrics*. juill 2018;18(1):231. DOI : 10.1186/s12887-018-1197-5

AMLODIPINE (Amlor*...)

Oedème aigu du poumon - Cardiovasculaire
Rapporté chez une patiente âgée de 53 ans traitée depuis 1 mois pour HTA avec angor. Cette patiente avait une dysfonction diastolique du VG sans trouble de l'éjection VG (pas de dysfonction systolique) sur une échocardiographie alors réalisée. OAP associé à des oedèmes périphériques. Effet indésirable rapporté avec des dihydropyridines essentiellement lors de leur utilisation chez la femme enceinte comme tocolytique. Damm E et al. *Non cardiogenic pulmonary oedema secondary to a therapeutic dose of amlodipine requiring intensive care unit admission*. *Journal of the Intensive Care Society*. mai 2018;19(2 (suppl 1)):82 abstr EP 132. DOI : 10.1177/1751143718772957

CEFTRIAXONE (Rocéphine*)

Anémie hémolytique - Hématologie
Rapporté chez un enfant de 5 ans traité pour infection des voies aériennes supérieures. Administration i.v. Dans les 2 minutes suivant le début de la perfusion, frissons, marbrures, difficultés respiratoires, puis oligurie avec urines « porto », coma. Signes qui se sont avérés être liés à une crise aiguë d'hémolyse avec test de Coombs direct positif. Mise en évidence d'anticorps anti-C3d. Evolution rapidement fatale. Cas tout à fait exceptionnel

tout en notant que les céphalosporines constituent la classe médicamenteuse la plus fréquemment impliquée dans la survenue d'anémies hémolytiques immunes médicamenteuses (a priori toujours chez des patients déjà préalablement exposés).

Lu J et al. *A Fatal Case Report of Ceftriaxone-induced Hemolytic Anemia and Literature Review in Pediatrics*. *International Journal of Pharmacology*. 15 juill 2018;14(6):896-900. DOI : 10.3923/ijp.2018.896.900

COTRIMOXAZOLE (Bactrim*...)

Cristallurie - Urologie
Cas d'un patient ayant présenté une telle complication de son traitement par cotrimoxazole (sulfaméthoxazole-triméthoprime). Découverte à l'occasion d'un examen systématique chez un patient sur les sept chez qui cette recherche était réalisée (il s'agit de cristaux du principal métabolite du sulfaméthoxazole, l'acétylsulfaméthoxazole). Castiglione V et al. *Case report: Uncommon Sulfamethoxazole crystalluria*. *Clinical Biochemistry*. août 2018;58:116-117. DOI : 10.1016/j.clinbiochem.2018.05.009

DICLOFENAC (Voltarène*)

Hépatite à cellules géantes - Hépto-gastro-entérologie
Chez une patiente âgée de 48 ans traitée au long cours pour une polyarthrite rhumatoïde (50 mg x 2/j) et présentant un diabète sucré. Nausées depuis un mois, apparition de douleurs épigastriques puis d'un subictère d'aggravation progressive. Hyperbilirubinémie, élévation des transaminases, baisse du TP, anticorps anti-muscles lisses. Aspect de nécrose hépatocellulaire à la biopsie avec aspect d'hépatite à cellules multinu-

clés. Evolution lentement favorable après arrêt et sous corticothérapie.

Venkataraman SS et al. Diclofenac-induced post infantile giant cell hepatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018;7(4):2676 -2680.

HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquénil*)

Hypoglycémie - Métabolisme
Chez une patiente âgée de 53 ans recevant ce traitement (avec une corticothérapie) depuis 16 ans pour un lupus. Plusieurs épisodes d'hypoglycémies sévères et symptomatiques. Bilan biologique en faveur d'un hyperinsulinisme. Explorations éliminant un insulinome. Ce n'est qu'après l'arrêt de l'hydroxychloroquine que les épisodes d'hypoglycémie ont pu disparaître.

Narwani V et al. Hydroxychloroquine-associated hyperinsulinemic hypoglycemia after 16 years of hydroxychloroquine use. *Endocrine Reviews*. avr 2018;39(2 (suppl 1)):no pagination.

LAUROMACROGOL (Aetoxiscérol*)

Accident ischémique transitoire -

Après sclérothérapie de varices avec la forme mousse par injection de moins de 10 cc de la forme à 0,5 % de laurumacrogol (aussi appelé polidocanol) chez un patient de 56 ans. Sensation de tête vide et de faiblesse musculaire (dans les 10 minutes suivant la dernière administration). A l'examen, hémiparésie gauche. Disparition de la symptomatologie dans les 30 minutes. Pas de problème neurologique dans l'année qui a suivi.

Malvey MA et al. Transient neurologic event following administration of foam sclerotherapy. *Phlebology : The Journal of Venous Disease*. févr 2017;32(1):66 -68.

DOI :10.1177/0268355516628721

LIDOCAINE/ADRENALINE (Xylocaïne Adrénaline*)

Réaction d'hypersensibilité retardée - Dermatologie

Chez une patiente âgée de 48 ans dans les 24 h suivant une anesthésie locale, érythème et œdème près de la zone où la xylocaïne avait été injectée pour l'excision d'un « grain de beauté ». Eruption eczématiforme généralisée dans les jours qui ont suivi. Evolution favorable ensuite sous anti-histaminiques. Rôle d'une sensibilisation liée à la profession (coiffeuse esthéticienne) ? Patch-tests positifs pour le métabisulfite de sodium, excipient à effet notoire présent dans la xylocaïne adrénaline.

Guha-Niyogi B et al. An unusual case of a systemic delayed hypersensitivity reaction to sodium metabisulfite. *Contact Dermatitis*. oct 2018;79(4):246 -247. DOI :10.1111/cod.13037

LISINOPRIL (Prinivil*, Zestril*...)

Diarrhée - Hépatogastroentérologie

Patiente de 68 ans prise en charge depuis un mois pour diarrhée liquidienne avec hypotension, insuffisance rénale aiguë et perte de poids. Inefficacité des différents traitements instaurés pour cette diarrhée avec coprocultures négatives. Au scanner abdominal, distension diffuse de l'intestin grêle sans obstruction. Coloscopie non contributive. Il est alors évoqué le rôle possible du lisinopril que la patiente prend depuis près de 2 ans. Disparition totale des troubles digestifs dans les 3 semaines qui suivent l'arrêt du médicament.

Trois ans plus tard, reprise d'un traitement par lisinopril avec réapparition de diarrhée qui va cesser lorsque l'IEC est remplacé par du losartan. Savoir évoquer le rôle d'un IEC devant une diarrhée liquidienne (angioedème intestinal).

Gabriel J et al. Recognizing a Rare Phenomenon of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors : Visceral Angioedema Pre-

senting with Chronic Diarrhea—A Case Report. *The Permanente Journal* [Internet]. 2017 [cité 21 août 2018];22. Disponible sur: <http://www.thepermanentejournal.org/issues/2018/winter/6607-chronic-diarrhea.html> DOI :10.7812/TPP/17-030

PARACETAMOL (Doliprane*, Efferalgan*...)

Fermeture prématurée du canal artériel - Gynécologie Obstétrique

Série de deux cas de fermeture prématurée du canal artériel chez des foetus exposés in utero au paracétamol du fait de la prise par la mère dans un cas pour céphalée dans l'autre pour douleurs musculaires. A noter que le paracétamol ne fait l'objet d'aucune contre-indication au cours de la grossesse (mention du RCP : « le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse s'il est cliniquement nécessaire, cependant, il doit être utilisé à la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible au cours de la grossesse »). Rôle probable d'une inhibition (plus modérée qu'avec les AINS) de la synthèse de prostaglandines. A noter que plusieurs études cliniques récentes ont montré l'efficacité du paracétamol chez le nouveau-né prématuré avec persistance du canal artériel.

Becquet O et al. Paracetamol/Acetaminophen During Pregnancy Induces Prenatal Ductus Arteriosus Closure. *Pediatrics*. juill 2018;142(1):e20174021. DOI :10.1542/peds.2017-4021