



Augmentation du
risque de
lymphome sous
anti-TNF α

P.2

Et si l'état
dépressif était lié
au finastéride !

P.2

Les récits de la
Pharmacovigilance :
le CETHOCAL
(poudre, pâte,
ovules)

P.3

Abonnez-vous à notre bulletin sur
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/bulletin-dinformation>



S'ABONNER

Editorial

Pr Marie-Laure Laroche

La notification des effets indésirables n'est plus le seul moyen d'améliorer les connaissances sur les risques des médicaments. Deux récentes études pharmaco-épidémiologiques nous renseignent sur le risque des médicaments : augmentation du risque de lymphome sous anti-TNF α et risque de dépression sous inhibiteur de la 5- α réductase (comme le finastéride). Ces résultats conduisent à modifier l'information du résumé des caractéristiques des produits. Toutefois, ces études ne sont produites qu'après de nombreuses années de commercialisation des médicaments pour avoir des tailles d'étude suffisantes. Aussi, la notification immédiate de tout problème avec les médicaments reste encore le moyen le plus efficace pour agir rapidement.

Et si **garder en mémoire** d'anciens problèmes de pharmacovigilance permettait d'être **proactif** ? Cette mémoire doit nous permettre d'anticiper le risque que pourrait induire la réapparition de médicaments aux propriétés pharmacologiques peu éloignées. Nous vous proposons pour l'année 2018 une série d'articles, « **Les récits de la Pharmacovigilance** », rédigés par le Pr Louis Merle, ancien responsable du Centre Régional de Pharmacovigilance de Limoges. L'exploration de tiroirs contenant de vieux médicaments lui a inspiré la rédaction de ces courts billets, et permet de faire des découvertes intéressantes sur le plan pharmacologique et de comprendre les raisons de certains retraits du marché.

Enfin, s'informer régulièrement sur l'actualité des médicaments et leurs risques permet de sécuriser l'emploi des médicaments. Nous vous invitons donc à nos **5^{èmes} Rencontres de Pharmacovigilance**, le **29 mars 2018** à la faculté de Médecine et Pharmacie de Limoges avec pour thème cette année « **les interactions médicamenteuses** ».

L'énigme du mois :

Quel est le point commun entre ces 4 molécules : Disulfiram, Métronidazole, Glibenclamide et Céfamandole ?

Dr Hélène Géniaux



Augmentation du risque de lymphome chez les patients traités par anti TNF α

Dr Hélène Géniaux

La prise en charge thérapeutique des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) comme la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn a considérablement évolue en 20 ans. L'utilisation des **anti-TNF α , seuls ou associ es aux thiopurines** (azathioprine et 6-mercaptopurine) est désormais classique. Si, les thiopurines sont associ es à un risque accru de lymphome, ce risque était jusqu'à présent moins clair pour les anti-TNF α .

En croisant les données du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) et les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), Lemaitre *et al.* a pu évaluer le **risque de lymphome associ e aux thiopurines et aux anti-TNF α (adalimumab/Humira  ou infliximab/Remicade ) utilis es seuls ou de façon combinée** (1). Cette étude incluait près de 190 000 patients souffrant d'une MICI, majoritairement de genre féminin (54 %), d'âge moyen 43 ans et suivis pendant 6,7 ans. Dans la cohorte, 123 069 n'avaient jamais  ete expos es aux anti-TNF et aux thiopurines au cours du suivi, 50 405 avaient  ete expos es aux thiopurines en monothérapie, 30 294 aux anti-TNF et 14 229 à l'association des deux.

Les résultats montrent une augmentation comparable du risque de survenue d'un lymphome avec les anti-TNF α ou les thiopurines, de l'ordre d'un **facteur 2 à 3**. En revanche, l'**association thiopurine/anti-TNF α multipliait le risque de lymphome par 6**. Ces lymphomes survenaient en moyenne 8,5 ans après le diagnostic de MICI.

Ces résultats doivent être mis en balance avec le **bénéfice des traitements** et ne doivent pas faire perdre de vue qu'à l'échelle individuelle, le **risque de développer un lymphome reste faible** (< 1 pour 1000 patient-année). Le taux d'incidence est estim e à 0,26 pour 1000 patient-année chez les sujets non expos es à ces molécules et passait  a 0,95 pour 1000 patient-année en cas d'association thiopurine/anti-TNF α .

Au total, ces données incitent à la prudence lorsque des anti-TNF sont envisag es chez les patients avec ant ecedents de tumeur maligne ou lors de la poursuite du traitement chez des patients qui développent une tumeur maligne. Ce risque devrait figurer prochainement dans les monographies de ces médicaments puisque les résultats ont  ete transmis à l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).

Références

- (1) Lemaitre M *et al.* Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA* 2017;318 : 1679-1686

Et si l'état dépressif était li e au finastéride !

Dr Claire Filloux

Le finastéride est un médicament aux propriétés antiandrog eniques. C'est un inhibiteur de la 5- α réductase, enzyme qui permet la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone, plus active. Il est utilis e **uniquement chez l'homme** :

- A la dose de 1 mg (PROPECIA  et génériques) dans l'indication « alopecie androgénétique ».
- A la dose de 5 mg (CHIBRO-PROSCAR  et génériques) dans le traitement des symptômes mod er es à sévères de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

En plus des effets indésirables sexuels connus comme une baisse de la libido, des perturbations de l'érection et/ou de l'éjaculation, des **troubles neuropsychiatriques à type de dépression, idées suicidaires, changements d'humeur** ont  ete signal es chez des patients trait es par finastéride. [1]

Une étude pharmaco- pidemiologique canadienne menée sur la p eriod 2003-2013 a montré que le risque d'**automutilation et de dépression** chez les patients trait es par un inhibiteur de la 5- α réductase (finastéride, dulast eride [AVODART ]) était  elev e et presque multipli e par deux (rapport des risques (HR) : 1,88 [IC 95 % : 1,34 - 2,64] et 1,94 [IC 95 % : 1,73 - 2,16]) durant les 18 premiers mois de traitement). Après ces 18 mois, seul le sur-risque de dépression restait significatif. [2]

L'Agence européenne du médicament (EMA) a demand e récemment que figurent ces informations dans les R esum es des Caractéristiques du produit (RCP) et les notices des différentes spécialités contenant du finastéride. [1]

Il est pr ecis e que le **traitement devra être interrompu devant tout symptôme ou changement d'humeur pouvant faire évoquer un état dépressif**.

Références

- (1) ANSM. Finastéride : surveiller le risque de dépression et d'idées suicidaires - Point d'information. 26/10/2017

- (2) Welk B *et al.* Association of suicidality and depression with 5 α -reductase inhibitors. *JAMA Intern Med* 2017 ; 177 : 683-91

Les Récits de la Pharmacovigilance : le CETHOCAL (poudre, pâte, ovules)

Pr Louis Merle

Composition : sulfate de cérium, sulfate de thorium, sulfate de calcium

Notice : La poudre « réunit par sa composition les propriétés oxydante et bactéricide du cérium, radioactive du thorium et cicatrisante du calcium... Elle convient dans les dermatoses microbiennes...ou non microbiennes,...c'est la poudre de choix pour l'hygiène des bébés »

Le thorium est un métal radioactif, faiblement radioactif seulement, du fait de sa longue demie vie (75000 ans environ). C'est un émetteur alpha (noyau d'Hélium). Bien que ce rayonnement ionisant soit de faible intensité et peu pénétrant (quelques microns), il peut créer des dégâts considérables en cas d'inhalation ou d'ingestion, étant alors au contact de muqueuses. Le produit peut dans ce cas être absorbé et transporté vers divers organes. Il se stocke dans le tissu réticuloendothélial, se transforme en descendants (radon, polonium, plomb) émetteurs alpha, et comme sa demie vie biologique dans les tissu est très longue (plusieurs centaines d'années), l'exposition au rayonnement alpha dure toute la vie de l'individu (1,2). Or, ce rayonnement ionisant est cancérogène.

Si la forme poudre pour application cutanée n'était pas remboursée par la Sécurité Sociale, la forme ovules, d'après le Vidal 1959, indiquée dans les ulcères du col, les vulvo-vaginites et métrites, était remboursée. On a remboursé la forme qui conduisait à la plus forte absorption potentielle !

On lit dans le Vidal 1965, que le thorium a, à cette date, heureusement disparu de la composition du CETHOCAL.

On rapprochera des dangers de ce médicament deux autres situations :

- Le thorium a figuré pendant des décennies dans un produit de contraste radiologique, le THOROTRAST. C'était avant l'arrivée des produits iodés actuels. Ce produit se concentrait dans le foie, la moelle osseuse, l'os notamment, sites où il a exercé son action cancérogène pendant des années après l'exposition initiale. (3)
- Dans les années 70, une erreur de fabrication avait conduit à mettre sur le marché le Talc Morhange avec une teneur excessive en hexachlorophène (bactéricide retrouvé aussi à l'époque dans le dentifrice Signal). Ce talc était destiné à calmer l'érythème fessier des nourrissons. Sur une peau fine et enflammée, l'hexachlorophène avait été absorbé et avait tué des dizaines d'enfants. Les ovules de CETHOCAL au thorium ont probablement de manière similaire, conduit à des absorptions bien inutiles de thorium.

Références

- (1) dos Santos Silva I et al. - Mortality after radiological investigation with radioactive Thorotrast: a follow-up study of up to 50 years in Portugal - *Radiat Res*, 2003, 159, 4, 521-534.
- (2) Chelet Y - *La radioactivité - Nucléon*, Paris, 2006.
- (3) Travis LB et al. - Cancer risk following exposure to Thorotrast: overview in relation to a case report. - *Health Phys.*, 1992, 63, 89-97.

Nous vous donnons rendez-vous :

5^{èmes} Rencontres Régionales de Pharmacovigilance

"Les incontournables des interactions médicamenteuses »

Jeudi 29 mars 2018 à 20h

Faculté de Médecine et Pharmacie de LIMOGES

*Inscription gratuite dès maintenant : contactez-nous
05.55.05.67.43 ou pharmacovigilance@chu-limoges.fr*

REPONSE A

QUESTION :

Monsieur X, 52 ans a débuté il y a quelques jours un traitement par amoxicilline 2g 3 fois jour, paracétamol 3g/j et SOLUPRED (prednisolone) 40 mg/j pour une sinusite aiguë récidivante. Il se plaint d'un hoquet persistant depuis 48 h et insomniaant.

Qu'en pensez-vous ?

Dr Hélène Géniaux



REPONSE :

Le hoquet, phénomène physiologique fréquent et banal, correspond à un réflexe moteur respiratoire caractérisé par des contractions du diaphragme et des muscles inspiratoires, suivies d'une constriction de la glotte. L'arrivée d'air est alors freinée et pénètre difficilement dans la trachée et les poumons, ce qui provoque un inconfort et une vibration des cordes vocales au niveau de l'épiglotte, dont le bruit est caractéristique du hoquet(1, 2). Il résulte d'un arc réflexe nerveux complexe et mal connu impliquant des voies afférentes (nerfs vague et phrénique), un centre du hoquet et des fibres efférentes (nerf phrénique et les nerfs accessoires connectés à la glotte et aux muscles inspiratoires intercostaux). En général, le hoquet est bénin, transitoire (quelques secondes à minutes) et cède spontanément. Dans de rares cas, le hoquet peut durer et gêner la vie des patients (insomnie, gêne à la prise de boissons, aliments, etc.) : on parle de hoquet chronique au delà de 48 heures et de hoquet réfractaire au delà d'un mois (1).

Les médicaments ne sont pas une cause fréquente de hoquet et représentent souvent un diagnostic d'élimination. Lorsque le hoquet est lié à la prise d'un médicament, il survient après quelques prises du produit. Il se répète alors à chaque administration, dans un délai de quelques minutes à quelques heures pour une administration par voie parentérale, mais pouvant aller jusqu'à quelques jours pour une prise orale (2). C'est la réapparition des symptômes lors de la reprise du traitement qui permet souvent le diagnostic de iatrogénie.

Parmi les médicaments impliqués, on retrouve dans les données de la littérature, les corticoïdes, les benzodiazépines, certaines chimiothérapies (cisplatine, irinotécan, cyclophosphamide, méthotrexate), des agonistes et antagonistes dopaminergiques, certains antibiotiques (cotrimoxazole, azythromycine, doxycycline) et des opioïdes. Une étude à partir des données françaises de pharmacovigilance jusqu'en 1997 avait retrouvé 53 observations de hoquets médicamenteux (2). En 2009, ce nombre a été multiplié par trois puisque 96 nouvelles observations ont été extraites des données françaises de pharmacovigilance entre 1998 et 2009 (1). La classe médicamenteuse la plus fréquemment retrouvée était les corticoïdes seuls ou en association dans 32% des cas, les antibiotiques dans 12% des cas, les opioïdes (morphiniques ou antalgiques de palier II). La prédominance masculine de cet effet indésirable était notable avec un *sex-ratio* H/F de 11. La moyenne d'âge était de 54 ans pour les hommes et 56 ans pour les femmes. Dans plus d'un cas sur cinq, une réintroduction positive était observée. Parfois, le hoquet était associé à une anorexie et une perte de poids ou a entraîné une hospitalisation.

En ce qui concerne les mécanismes impliqués, ils ne sont pas clairement élucidés. Les corticoïdes se lieraient de façon compétitive aux récepteurs stéroïdiens de l'arc réflexe complexe impliqué dans les phénomènes de hoquet. De plus, les corticoïdes diminueraient le seuil de transmission synaptique au niveau du tronc cérébral. La dopamine apparaît impliquée, mais son rôle exact reste à préciser puisque des antidopaminergiques (chlorpromazine, halopéridol et métoclopramide) sont utilisés dans le traitement mais que des cas de hoquet ont été signalés avec d'autres antidopaminergiques (clozapine, palipéridone, aripiprazole).

Au total, bien que rarement de cause médicamenteuse, la survenue d'un hoquet notamment récidivant ou chronique au cours d'un traitement médicamenteux doit faire évoquer l'hypothèse iatrogène.

Références

1. Philibert C *et al.* Hoquet : et si c'était médicamenteux ? La Lettre du Pneumologue 2011 ; 15 : 28-31
2. Thompson *et al.* DF Drug-induced hiccups. Ann Pharmacother. 1997 ; 31 :367-9
3. Baheri H *et al.* Drug-induced hiccup: a review of the France pharmacologic vigilance database. Thérapie 1999 54 : 35-9

Déclarez-nous vos effets indésirables sur
www.pharmacovigilance-limoges.fr



Le Centre de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments a pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011).

CONTACT

CRPV de Limoges - Hôpital Dupuytren - CHU -
Centre de Biologie et de Recherche en Santé
2, avenue Martin Luther King 87042 Limoges
Cedex

Tél. : 05 55 05 67 43

Fax : 05 55 05 62 98



Courriel :

pharmacovigilance@chu-limoges.fr

NOTRE SITE INTERNET : www.pharmacovigilance-limoges.fr