

JUILLET - AOUT 2019

VigipharmAmiens



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

CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

CHU Amiens Picardie Site Sud
1 rond-point du professeur
Christian Cabrol
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. Gilliot
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 et une
fiche de déclaration sont dis-
ponibles sur notre site web :

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

Reflets de la littérature :

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

SOMMAIRE

I- INFORMATIONS DE L'ANSM, de l'EMA, de l'HAS ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	2
<i>A- Risque de malformations congénitales en cas de prise de modafinil (Modiodal®) au cours de la grossesse</i>	
<i>B- Des restrictions pour l'utilisation de nifuroxazide (Ercéfuryl® et ses génériques).....</i>	
<i>C- Tocilizumab (RoActemra®) : risque (rare) d'hépto-toxicité pouvant être sévère</i>	
<i>D- Le fébuxostat (Adénuric® et ses génériques) à éviter chez les patients ayant des antécédents de maladie cardio-vasculaire</i>	
<i>E- Daratumumab (Darzalex®) : risque de réactivation du virus de l'hépatite B.....</i>	
<i>F- Polysulfate de pentosan (Elmiron®) : risque de maculopathie pigmentaire</i>	
II- NE PAS BANALISER L'UTILISATION DES MÉDICAMENTS ANTI-ÉMÉTIQUES	4
III- MÉDICAMENTS ANTICHOLINERGIQUES ET RISQUE DE DÉMENCE. DE NOUVELLES DONNÉES	5
IV – ANTI-ÉPILEPTIQUES ET GROSSESSE : ÉTAT DES CONNAISSANCES ET RECHERCHE DE MESURES POUR RÉDUIRE LES RISQUES DE MALFORMATIONS ET DE TROUBLES NEURO-DÉVELOPPEMENTAUX	6
V- RISQUE HÉPATOTOXIQUE DU PARACÉTAMOL NÉCESSITÉ DE RAPPELER CE RISQUE. MESSAGE D'ALERTE SUR LES BOITES	7
VI- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	8

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- Risque de malformations congénitales en cas de prise de modafinil (Modiodal®) au cours de la grossesse

Des informations tirées d'une part d'une analyse de données du registre de suivi des grossesses exposées au modafinil aux USA et d'autre part de cas notifiés en pharmacovigilance de l'EMA et l'ANSM font état d'un risque potentiel de malformations avec ce médicament indiqué chez l'adulte dans le traitement de la somnolence diurne excessive associée à une narcolepsie avec ou sans cataplexie. Celui-ci ne doit être utilisé à aucun moment de la grossesse. Dans le RCP du médicament, il était simplement indiqué jusque maintenant que la prise de modafinil n'était pas recommandée au cours de la grossesse. Il est par ailleurs rappelé le risque de perte d'efficacité (par induction enzymatique) des contraceptifs oraux.

ANSM. Modafinil (Modiodal® et génériques) : risque potentiel de malformation congénitale en cas d'utilisation pendant la grossesse. Lettre aux professionnels de santé. Juillet 2019.

B- Des restrictions pour l'utilisation de nifuroxazide (Ercéfuryl® et ses génériques)

Celles-ci ont été décidées par l'ANSM dans les suites d'une révision du rapport bénéfice-risque de cet agent anti-infectieux à visée intestinale commercialisé depuis les années 1960. Son indication est le traitement des **diarrhées aiguës présumées d'origine bactérienne en l'absence de suspicion, de signes généraux** (dits invasifs comme l'altération de l'état général, la fièvre ou les signes toxi-infectieux).

En pratique, en fait, la majorité des diarrhées infectieuses sont d'origine virale et non bactérienne.

Des effets indésirables graves peuvent survenir lors du traitement par nifuroxazide : **choc anaphylactique, œdème de Quincke** (cas observés en particulier chez l'enfant). Ont également été rapportées des atteintes cutanées à type

d'eczéma et de photosensibilité, des thrombopénies, des leucopénies ainsi que des anémies hémolytiques.

Compte-tenu de ces éléments (dont par ailleurs, l'absence d'études cliniques chez l'enfant), il a été décidé :

- 1- de faire passer le nifuroxazide parmi les **médicaments à prescription obligatoire** (de liste 1)
- 2- de désormais, **le contre-indiquer chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Il est rappelé la nécessité chez le petit enfant de l'administration de solutés de réhydratation orale.**

A noter que plusieurs laboratoires de génériques ont cessé la commercialisation de ce médicament.

ANSM : le nifuroxazide (Ercéfuryl et ses génériques) ne doit plus être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans et est désormais délivré uniquement sur ordonnance. Point d'information 10.07.2019

C- Tocilizumab (RoActemra®) : risque (rare) d'hépto-toxicité pouvant être sévère

Le tocilizumab (RoActemra®) est un anticorps monoclonal dirigé contre les récepteurs de l'interleukine 6 (impliqués dans les mécanismes de l'inflammation en particulier au cours de la **polyarthrite rhumatoïde**). Il est également indiqué dans **l'artérite à cellules géantes de l'adulte**.

En raison de cas graves d'atteintes hépatiques dont certains ont été à l'origine d'insuffisance hépato-cellulaire nécessitant dans 2 cas la greffe hépatique, l'ANSM demande à ce que les patients soient informés de ce risque, et consultent immédiatement en cas de signe pouvant être liés à une atteinte hépatique et qu'une surveillance des transaminases soit systématiquement réalisée : ASAT et ALAT toutes les 4 à 8 semaines les 6 premiers mois de traitement, puis toutes les 12 semaines avec

les recommandations d'adaptation de dose, d'interruptions ou d'arrêt définitif de traitements selon les niveaux d'ALAT et d'ASAT.

ANSM : RoActemra® (tocilizumab) : risque rare d'atteintes hépatiques graves, y compris d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une greffe. Lettre aux professionnels de santé (10/07/2019).

D- Le fébuxostat (Adénuric® et ses génériques) à éviter chez les patients ayant des antécédents de maladie cardio-vasculaire

Le fébuxostat est un agent bloqueur de la xanthine-oxydase utilisé pour diminuer l'uricémie indiqué d'une part dans le traitement de l'hyperuricémie chronique dans des cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit (antécédents et/ou présence de tophus et/ou d'arthrite goutteuse), d'autre part dans la prévention et le traitement de l'hyperuricémie chez les patients adultes sous chimiothérapie pour hémopathies malignes et à risque intermédiaire ou à haut risque de syndrome de lyse tumorale.

Dans une étude randomisée de phase IV (CARES) réalisée chez 60% des patients présentant une maladie goutteuse et des antécédents cardiovasculaires (infarctus du myocarde, AVC, angor instable) et visant à comparer la sécurité cardiovasculaire du fébuxostat et de l'allopurinol (étude réalisée aux USA, au Canada et au Mexique), le traitement par fébuxostat est à l'origine d'un sur-risque de mortalité cardiovasculaire (+34% sous fébuxostat par rapport à l'allopurinol) ainsi que de mortalité toutes causes (+22%). Une autre étude est en cours en Europe avec des objectifs et une méthodologie proches, les résultats sont attendus en 2020 (étude FAST).

L'ANSM demande dès maintenant que soit évitée l'utilisation de fébuxostat chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire majeure (par exemple : infarctus du myocarde, AVC ou angor instable) sauf si aucune autre option thérapeutique n'est appropriée.

ANSM : Fébuxostat : risque accru, chez les patients traités par fébuxostat et présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire majeure, de mortalité cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues (étude CARES) (12/07/2019).

White WB and Coll, CARES investigators, Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. N Engl J Med 2018 ; 378 : 1200-1210.

E- Daratumumab (Darzalex®) : risque de réactivation du virus de l'hépatite B

L'EMA et l'ANSM font état de ce risque avec cette thérapie ciblée, indiquée dans le myélome multiple (cas rapportés le plus souvent au cours des 6 premiers mois de traitement, dont plusieurs d'évolution fatale). Les patients recevant ce traitement étaient, du fait de leur pathologie, immunodéprimés. Il est donc difficile de faire la part entre le rôle du traitement et celui de la pathologie traitée.

Il est demandé à ce que tous les patients chez qui ce traitement est prescrit bénéficient d'un dépistage d'infection par le VHB (dépistage également à réaliser chez les patients actuellement en cours de traitement).

En cas de sérologie positive au VHB, une surveillance clinique et biologique à la recherche de signes de réactivation doit être réalisée pendant le traitement et pendant au moins six mois après l'arrêt.

En cas de réactivation du VHB, le traitement par daratumumab doit être interrompu et un médecin spécialisé dans le traitement de ce type d'infections doit être consulté.

ANSM : DARZALEX (daratumumab) : risque de réactivation du virus de l'hépatite B - Lettre aux professionnels de santé (02/07/2019)

F- Polysulfate de pentosan (Elmiron®) : risque de maculopathie pigmentaire

Ce médicament est indiqué dans le traitement du syndrome de la vessie douloureuse avec glomérulation ou avec des ulcères de Hunner. Des cas, rares mais graves, parfois irréversibles de maculopathie pigmentaire ont été rapportés avec ce médicament.

Il est de ce fait recommandé de réaliser des examens ophtalmologiques réguliers sous ce traitement lorsqu'il est prescrit au long cours. Les patients doivent, de plus, être informés de ce risque et de la nécessité d'une consultation médicale rapide en cas de changements visuels

(en particulier difficultés de lecture, lenteur d'adaptation à une luminosité faible).

Lettre aux professionnels de santé
(17/07/2019).

ANSM : Elmiron (polysulfate de pentosan sodique) : risque de maculopathie pigmentaire.

II- NE PAS BANALISER L'UTILISATION DES MÉDICAMENTS ANTI-ÉMÉTIQUES

C'est le message qui ressort d'une fiche de bon usage du médicament publiée récemment par la Haute Autorité de Santé.

Pour rappel, nausées et vomissements sont les conséquences de la mise en jeu d'une boucle réflexe dont le centre effecteur, centre dit du vomissement, se situe au niveau du mésencéphale (noyau du tractus solitaire). Sont mis en jeu lors de la stimulation de cette boucle réflexe des noyaux moteurs éfférents qui provoquent la contraction simultanée du diaphragme et des muscles abdominaux, une contraction rétrograde de l'intestin grêle, de l'estomac et de l'œsophage. Le centre du vomissement est activé par des afférences provenant des organes viscéraux, du système vestibulaire (via acétylcholine et histamine), du cortex frontal (via GABA, histamine, acétylcholine) et de la trigger zone chemoréceptrice (récepteurs D2 et 5HT₃) de l'area postrema.

Il est rappelé que **le traitement des nausées et des vomissements doit d'abord être étiologique**. Il est ensuite précisé la place des médicaments anti-émétiques que sont les trois principes actifs suivants la **dompéridone** (Motilium®, Périidys®, Oropéridys®), le **métoclopramide** (Aناسين®, Primpéran®, Prokinyl LP®) et le **métopimazine** (Vogalène®,...). Il s'agit de médicaments antagonistes des récepteurs dopaminergiques D₂ périphériques pour la dompéridone (qui ne passe pas la barrière hémato-encéphalique) et périphériques + centraux pour le métoclopramide et le métopimazine (mais blocage plus faible qu'avec l'halopéridol qui peut aussi être utilisé pour les nausées et vomissements post radiothérapie).

Ces médicaments ne sont pas destinés en première intention à traiter des symptômes secondaires à des affections graves, comme après un acte opératoire ou dans le cadre d'un traitement anticancéreux (radiothérapie ou chimiothérapie). Pour les vomissements liés à des chimiothérapies émétisantes, il existe des **indications spécifiques cytotoxiques pour les sétrons** (antagonistes des récepteurs 5HT₃ de la sérotonine), les antago-

nistes des récepteurs NK1 de la substance P **et l'aprépitant** (Emend®), le rolapitant (Varuby®), le nétupitant (Akynzéo®).

L'HAS indique que **la prescription de dompéridone, métoclopramide ou métopimazine ne devrait être envisagée que si la prescription d'un antiémétique apparaît indispensable**, c'est-à-dire uniquement en cas de vomissements responsables à court terme des complications graves ou très gênantes.

Ces médicaments peuvent en effet être à l'origine :

- de **troubles neurologiques extrapyramidaux** (rigidité, akinésie, dyskinésies aiguës par exemple sous la forme de dyskinésie bucco-faciale ou tardives). La dompéridone est théoriquement dépourvue de ces effets bien qu'ils aient été décrit lors de prise de fortes doses ou lors de rupture de barrière hémato-encéphalique.

- de **troubles du rythme cardiaque** (de type torsades de pointes) liés à un allongement de l'intervalle QT rapportés en particulier avec la dompéridone conduisant depuis février 2014 à la restriction de son utilisation aux seules indications de nausées et vomissements (auparavant pour gastroparésie, reflux gastro-oesophagien, mais aussi en utilisation de stimulant de la lactation). Ce risque existe aussi avec le métoclopramide (risque non documenté pour le métopimazine). Le risque de troubles du rythme avec ces médicaments est plus particulièrement à envisager en cas d'hypokaliémie, de bradycardie, de surdosage ou d'associations à d'autres médicaments allongeant le QT.

Il est rappelé que lorsque ces médicaments sont utilisés, ils doivent l'être avec :

- la **posologie le plus faible possible**
- la **durée de traitement la plus courte possible**, habituellement moins d'une semaine

- le respect des contre-indications en fonction des comorbidités et des interactions médicamenteuses.

HAS. Bon usage du médicament. Médicaments antiémétiques dans le traitement symptomatique des nausées et vomissements. Avril 2019

III- MÉDICAMENTS ANTICHOLINERGIQUES ET RISQUE DE DÉMENCE. DE NOUVELLES DONNÉES

Un lien entre prise au long cours de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques et le risque de développement d'une démence est suspecté de longue date sans que cependant une relation de cause à effet ne soit indiscutablement établie.

En juillet dernier, était publiée dans le JAMA Internal Medicine une nouvelle étude pharmacologique épidémiologique apportant des arguments en faveur d'une telle relation (1).

Les auteurs de cette étude ont utilisé les données d'une importante cohorte représentative de la population britannique issue de la base Q Research (qui regroupe les informations médicales de plus de 30 millions de patients suivis de façon prospective dans 1500 cabinets de médecine générale).

Étaient inclus des patients de 55 ans ou plus sans diagnostic de démence en 2004 et pour lesquels le suivi des données était assuré jusqu'en 2016. Les patients chez qui un diagnostic de démence était posé ont été sélectionnés (cas) et ont été comparés à 5 témoins par patient, appariés en fonction de l'âge, du sexe, du type de pratique médicale et de la période de recours aux soins. La prescription de 56 médicaments ayant d'importants effets anticholinergiques selon les critères BEER de l'American Geriatric Society 2012 était recherchée chez les patients et les témoins.

58 769 patients chez qui avait été porté un diagnostic de démence (cas) ont été appariés à 225 574 patients sans diagnostic de démence (témoins). La durée totale de l'exposition aux médicaments anticholinergiques a été exprimée selon le nombre de doses journalières standardisées.

Il ressort de cette étude que les patients dont le nombre total de doses quotidiennes standardisées d'anticholinergiques a été la plus importante (> 1095 doses journalières, c'est-à-dire d'une dose dite standard en fonction des recommandations pendant au moins 3 ans en continu) ont eu un diagnostic de démence porté avec une fréquence

50 % plus importante par rapport aux patients n'ayant pas pris de médicaments anticholinergiques (odds ratio 1,49 ; IC 95 % : 1,44 – 1,54). Le risque était déjà majoré mais de façon nettement moindre pour les patients ayant une consommation nettement plus faible (90 doses journalières standardisées) : + 6 %, odds ratio 1,06 ; IC 95 % : 1,03 – 1,06. Les médicaments retrouvés le plus souvent en cause dans cette étude sont les antidépresseurs tricycliques, les antiparkinsoniens, les antispasmodiques vésicaux, les antipsychotiques ayant des propriétés anticholinergiques... Le rôle potentiel des anticholinergiques apparaît plus marqué en cas de démence diagnostiquée avant 80 ans et davantage pour les démences vasculaires que pour la maladie d'Alzheimer.

Les résultats de cette étude conforte les résultats d'études précédentes même s'il se pose la question d'un biais (dit protopathique) qui serait celui d'une prise de tels médicaments en raison de symptômes qui pourraient être précurseurs « annonciateurs » de la survenue d'une démence.

Une publication toulousaine très récente (accessible en ligne le 29/08/19) (2) vient de reprendre les 25 études menées sur le sujet et conclut que pour les études de qualité satisfaisantes (mais de taille moindre que celle de l'étude de Coupland), les résultats vont là aussi dans le sens d'une majoration du risque de survenue de troubles cognitifs à long terme après prise de médicaments anticholinergiques.

(1) Coupland CAC, Hill T, Gening T et al. Anticholinergic drug exposure and the risk of dementia. A nested case-control study.

JAMA Intern Med 2019 Jun 24. Doi:10.1001/jamainternmed.2019.0677.

(2) Andre L, Gallini A, Montrastruc F et al. Association between anticholinergic (atropinic) drug exposure and cognitive function in longitudinal studies among individuals over 50 years old : a systematic review. Eur J Clin Pharmacol 2019 aug 29. Doi.org/10.1007/s00228-019-02744-8

IV – ANTI-ÉPILEPTIQUES ET GROSSESSE : ÉTAT DES CONNAISSANCES ET RECHERCHE DE MESURES POUR RÉDUIRE LES RISQUES DE MALFORMATIONS ET DE TROUBLES NEURO-DÉVELOPPEMENTAUX

L'ANSM a publié le 24/04 un rapport sur les données disponibles concernant le risque tératogène et de troubles neuro-développementaux associés aux traitements antiépileptiques (1, 2). Les données analysées sont celles tirées de la littérature jusqu'au 1^{er} septembre 2015 ainsi que celles provenant des données de pharmacovigilance des firmes commercialisant ces médicaments. A également été pris en compte un certain nombre d'études publiées jusqu'en juin 2018.

Il ressort de ce rapport que le **valproate** reste l'antiépileptique qui présente le risque le plus important de malformations (risque multiplié par 4 à 5).

Cinq autres principes actifs présentent un risque de malformation élevé par rapport à la fréquence observée dans la population générale, (taux dans la population générale de l'ordre de 3 %) : le **topiramate** (**Epitomax®** et génériques), le **phénobarbital** (**Gardénal®**, **Alepsal®**), la **primidone** (**Mysoline®**), la **carbamazépine** (**Tégrétol®** et génériques) et la **(fos) phénytoïne** (**Dilantin®**, **Prodilantin®**, **Di-hydan®**). Pour ces médicaments, le risque est multiplié par 2 à 3.

L'ANSM appelle par ailleurs à la vigilance concernant la prégabaline (**Lyrica®** et génériques) et la gabapentine (**Neurontin®**) du fait d'un risque malformatif potentiel de cette molécule dont la prescription est importante en France.

Enfin, il est conclu que pour la lamotrigine (**Lamictal®** et génériques), le lévétiracétam (**Keppra®** et génériques) et l'oxcarbazépine (**Tri-leptal®** et génériques), il n'existe pas de signal d'alerte concernant un éventuel risque malformatif. Les données manquent pour les autres antiépileptiques : eslicarbazépine (**Zébinix®**), éthosuximide (**Zarontin®**), lacosamide (**Vimpat®**), pérampanel (**Fycompa®**), rufinamide (**Inovelon®**) et tiagabine (**Gabitril®**).

Presque simultanément, étaient publiées les données du registre international EURAP qui correspond à une cohorte prospective lancée en 1999 dans 42 pays (3). Ces données concernaient 8 antiépileptiques administrés en monothérapie pour lesquels étaient disponibles des informations sur le suivi de 7 355 grossesses avec exposition au

moment de la conception. La prévalence des malformations était de 10,3 % sous valproate, 6,5 % sous phénobarbital, 6,4 % sous (fos)phénytoïne, 5,5 % sous carbamazépine, 3,9 % sous topiramate, 3 % sous oxcarbazépine, 2,9 % sous lamotrigine et 2,8 % sous lévétiracétam (de l'ordre de 3 % dans la population générale).

Dans la suite de son analyse, l'ANSM décidait la réunion d'un comité d'experts indépendants (CSST, Comité Scientifique Spécialisé Temporaire), le 14 mai 2019. Ce comité s'est prononcé en faveur d'un renforcement de l'information pour l'ensemble des anti-épileptiques commercialisés en France et des conditions de prescription et de délivrance pour les anti-épileptiques (hors valproate pour lequel des mesures ont été prises) les plus à risque (topiramate, phénobarbital, primidone, carbamazépine et (fos)phénytoïne) (2).

Par ailleurs, avait été mise en place dès avril en lien avec l'APESAC (Association des Parents d'Enfants souffrant du syndrome de l'Anti-Convulsivant) et le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, un formulaire complémentaire de signalement de pharmacovigilance en cas d'exposition d'enfants à des antiépileptiques au cours de la grossesse, afin de faciliter et d'optimiser le recueil des informations (formulaire disponible sur le portail des signalements : signalement-sante.gouv.fr).

1- ANSM. Antiépileptiques au cours de la grossesse : état actuel des connaissances sur les risques de malformations et de troubles neuro-développementaux. Point d'information 24 avril 2019.

2- ANSM. Rapport antiépileptiques au cours de la grossesse : état actuel des connaissances sur le risque de malformations et de troubles neuro-développementaux. 24 avril 2019.

3- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs : a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*. 2018 Apr 18.

Doi:10.1016/S1474-4422(18)30107-8.

V- RISQUE HÉPATOTOXIQUE DU PARACÉTAMOL NÉCESSITÉ DE RAPPELER CE RISQUE. MESSAGE D'ALERTE SUR LES BOITES

Le paracétamol est le principe actif médicamenteux le plus vendu en France avec une consommation qui a augmenté de 53 % au cours des 10 dernières années. Il existe plus de 200 spécialités contenant du paracétamol seul ou en association à d'autres principes actifs (tramadol, caféine, codéine...) disponibles avec ou sans prescription médicale pour traiter les douleurs et la fièvre. Les risques liés à un mésusage à l'origine de la prise de doses excessives de paracétamol sont connues de longue date et peuvent aller jusqu'à des lésions hépatocellulaires irréversibles qui sont la première cause de transplantation hépatique d'origine médicamenteuse. Des mesures ont déjà été prises pour limiter ce risque. Ainsi, dans les années 80, la France était, comme le rappelait l'ANSM, le premier pays européen à limiter la dose de paracétamol par boîte à 8 g.

Une consultation publique a été lancée par l'ANSM sur le message d'alerte qui devrait figurer sur les boîtes de médicaments à base de paracétamol (1) 2300 personnes ont participé à cette consultation. Le but était de chercher à limiter au mieux le mésusage de ce médicament, particulièrement fréquent comme le rappelaient par exemple récemment les conclusions d'une étude menée au CHU de Rennes (2). Dans cette étude, même si la dose maximale de 4 g/j n'était jamais dépassée, les facteurs qui auraient dû amener à réduire cette dose prise par 73,7% des patients n'étaient pas pris en compte dans plus de la moitié des cas (2).

L'ANSM vient à la suite de la consultation publique de demander aux laboratoires qui commercialisent des médicaments à base de paracétamol de modifier dans les 9 mois les boîtes en faisant apparaître de nouveaux messages d'alerte.

Sur la face avant de la boîte d'un médicament dont le seul principe actif est le paracétamol, la mention suivante devra figurer en lettres rouges (associée au pictogramme danger).



La 2^{ème} phrase de cette mention pour les médicaments où le paracétamol est associé à un autre principe actif est :

Ne pas prendre un autre médicament contenant du paracetamol

L'ANSM rappelle enfin les **recommandations de bon usage** : « La dose la plus faible, le moins longtemps possible » :

- Respecter la dose maximale quotidienne et la durée de traitement recommandée
- Vérifier la présence de paracétamol dans les autres médicaments (utilisés pour douleurs, fièvre, allergies, symptômes du rhume ou état grippal)
- Alerter les populations particulières (< 50 kg, insuffisance hépatique légère à modérée, insuffisance rénale sévère, alcoolisme chronique...).

La dose maximale quotidienne recommandée est :

- Chez l'enfant de moins de 40 kg : 60 mg/kg/jour sans dépasser 15 mg/kg par prise
- Chez l'enfant de 41 kg à 50 kg : 3 g par jour sans dépasser 500 mg par prise,
- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg : 3 g par jour en automédication et 4 g par jour sur prescription médicale sans dépasser 1 g par prise,
- A répartir en 4 prises espacées de 6 heures ou en 6 prises espacées de 4 heures.

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 le 20/08/18.

2- Bacle A et coll. Hepatotoxicity risk factors and acetaminophen dose adjustment, do prescribers give this issue adequate consideration ? A French university hospital study. *Eur J Clin Pharmacol* 2019 Apr 10. doi: 10. 1007/s00228-019-02674-5.

3- ANSM : Paracétamol et risque pour le foie : un message d'alerte sur les boîtes de médicaments. Communiqué 09/07/2019

VI- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ADEFOVIR DIPIVOXIL (Hepséra®)

Ostéomalacie

Survenue chez un patient âgé de 60 ans traité depuis 7 ans pour hépatite B chronique. Hospitalisation pour fracture pathologique de la tête du fémur. En fait, mise en évidence de lésions osseuses. Le bilan biologique permet de poser un diagnostic de syndrome de Fanconi responsable d'ostéomalacie : élévation des phosphatases alcalines, hypocalcémie, hypophosphorémie, protéinurie, glycosurie, légère dégradation de la fonction rénale, taux significativement augmentés de bêta2-microglobuline et mise en évidence d'une réduction de la réabsorption tubulaire de phosphate. Diminution très importante de la densité minérale osseuse en ostéodensitométrie par absorption biphonique à rayons X. Pas d'efficacité sur les marqueurs d'ostéomalacie de la réduction posologique. Evolution lentement favorable sous dénosumab (Prolia®).

Kunii T et al. Denosumab improves clinical manifestations of hypophosphatemic osteomalacia by adefovir-induced Fanconi syndrome: a case report. J Med Case Reports. déc 2019;13(1):99. DOI:10.1186/s13256-019-2018-7

ALEMTUZUMAB (Lemtrada®)

Embolie pulmonaire

Rapportée chez une jeune patiente traitée pour sclérose en plaques rémittente récidivante. Le lendemain de la

première perfusion, lors de la 3ème cure de traitement par alemtuzumab, la patiente se plaint de palpitations, de sensations de pression dans les poumons et de dyspnée. Mise en évidence à l'angioscanner d'une embolie pulmonaire. Evolution favorable sous traitement anti-thrombotique. *Habek M et al. Pulmonary embolism during the third cycle of alemtuzumab in a patient with relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders. oct 2019;35:5-6. DOI:10.1016/j.msard.2019.06.032*

CIPROFLOXACINE

(Ciflox®, ...)

Phototoxicité

Décrite chez une patiente de 66 ans recevant cette fluoroquinolone depuis 5 mois (750 mg 2/j) en raison d'infections de plaies post-opératoires. Lésions bulleuses après exposition au soleil au niveau des zones de peau exposées. *Manley et al. Phototoxic reaction to ciprofloxacin. BMJ. janv 2019;365:12413.*

CISPLATINE (Cisplatine®)

Insuffisance cardiaque

Chez un patient âgé de 37 ans traité pour tumeur testiculaire à cellules germinales. Après la 2ème cure, dyspnée, douleurs thoraciques, râles crépitants des bases pulmonaires. A l'échocardiographie, fraction d'éjection ventriculaire très diminuée avec mise en évidence d'une hypokinésie diffuse. Pas d'élément en faveur d'une ischémie myocardique.

Amélioration nette de ces anomalies au bout de 3 semaines.

Gill D et al. Nonischemic Cardiomyopathy Due to Cisplatin Therapy: American Journal of Therapeutics. 2018;25(2):e286-e289. DOI:10.1097/MJT.0000000000000522

GEMCITABINE

(Gemzar®)

Syndrôme hémolytique et urémique

Chez une patiente de 70 ans dans le cadre du traitement d'un adénocarcinome métastatique du pancréas. Lors de la 4ème cure de chimiothérapie par gemcitabine et paclitaxel, apparition soudaine de multiples ecchymoses, de pâleur conjonctivale et d'oedème des membres inférieurs. Biologiquement, anémie, signes d'hémolyse, thrombopénie, schizocytose, insuffisance rénale aiguë. Persistance de l'anémie et de la thrombopénie après transfusion globulaire et plaquettaire. Après arrêt de la gemcitabine et corticothérapie, évolution favorable. Traitement ultérieur par paclitaxel seul sans problème.

Das A et al. Gemcitabine-induced haemolytic uraemic syndrome in pancreatic adenocarcinoma. BMJ Case Rep. avr 2019;12(4):e228363. DOI:10.1136/bcr-2018-228363

HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquénil®)

Psoriasis pustuleux généralisé

Rapporté chez une patiente de

34 ans traitée pour lupus 21 jours après ajout à un traitement antérieur par corticoïdes, apparition d'un rash pustuleux avec prurit d'extension rapide à tout le corps. Diagnostic porté histologiquement : pustules développées sous la couche cornée avec infiltration neutrophiles, destruction des kératinocytes. Arrêt de l'hydroxychloroquine et augmentation de la dose de corticoïdes. Evolution ultérieurement favorable.

Shindo E et al. A case of generalized pustular psoriasis caused by hydroxychloroquine in a patient with systemic lupus erythematosus. Lupus. juill 2019;28(8):1017-1020. DOI:10.1177/0961203319854139

MESALAZINE (Pentasa®, Rowasa®, ...)

Myocardite et péricardite

Chez une patiente de 18 ans traitée pour maladie de Crohn (800 mg 4/j avec prednisone). Après 2 semaines de traitement, douleurs thoraciques et sensations de malaise. Tachycardie sinusale, signes de myocardite et péricardite à l'échocardiographie et à l'IRM. Pas de signe d'ischémie myocardite. élévation marquée des taux de troponine I et de CRP. Evolution favorable avec disparition des douleurs thoraciques dans les 48 h de l'arrêt du traitement et normalisation des taux de troponine I. *Taha ME et al. Mesalamine-Induced Myopericarditis: A Case Report and Literature Review. Cardiol Res. 2019;10(1):59-62. DOI:10.14740/cr820*

PEMBROLIZUMAB (Keytruda®)

Myasthénie

Rapportée chez un patient de

73 ans traité pour mélanome récidivant. Survenue de dyspnée, ptosis 3 semaines après administration de cet anti PD-L1. Mise en évidence d'une diminution de la force musculaire. Nécessité d'intubation et de ventilation mécanique. Mise en évidence d'anticorps dirigés contre les récepteurs de l'acetylcholine apparus sous l'effet de cet inhibiteur de point de contrôle immunitaire (anti-PD1).

Algaed MEA. Pearls & Oysters: Pembrolizumab-induced myasthenia gravis. Neurology. 2 oct 2018;91(14):e1365-e1367. DOI:10.1212/WNL.00000000000006278

RIZATRIPTAN (Maxalt®, génériques)

Colite ischémique

Observation chez un patient traité par ailleurs par propranolol pour sa migraine. Dans les suites d'une prise de rizatriptan, douleurs abdominales, constipation, frissons, nausées. Défense de la paroi abdominale à la palpation. Au scanner, présence d'air dans l'abdomen, épaissement muqueux, infiltration de graisse péricolique au niveau du colon ascendant et du caecum. Laparotomie, résection de l'iléon terminal et du colon droit. Colite ischémique aiguë confirmée histologiquement. Conséquence de l'effet vasoconstricteur par stimulation des récepteurs 5HT 1B et 5HT 1D (expliquant l'intérêt clinique des triptans à la phase de vasodilatation des vaisseaux intracrâniens lors de la crise migraineuse).

Dieringer TD et al. Rizatriptan-Induced Colonic Ischemia: A Case Report and Literature Review. American Journal of Gastroenterology.

janv 2018;113(1):148-149. DOI:10.1038/ajg.2017.422

SACUBITRIL/ VALSARTAN (Entresto®) Angioedème

Rapporté chez un patient de 52 ans recevant ce traitement pour une insuffisance cardiaque congestive. Il était auparavant traité par IEC (lisinopril), ce traitement ayant été interrompu depuis 48 h (selon le RCP un arrêt d'au moins 36 h est nécessaire en cas de traitement préalable par un IEC. IEC et sartan ne doivent pas être associés à l'Entresto®). Dyspnée, œdème des lèvres et de la langue dans les 2 jours suivant la mise en route de l'Entresto®. Aggravation clinique rapide avec nécessité d'intubation et de prise en charge en réanimation. Cas caractérisé par la sévérité de l'angioedème et la rapidité de sa survenue chez un patient auparavant traité sans problème par IEC.

Raheja H et al. Life Threatening Angioedema Due to Valsartan/Sacubitril With Previously Well-Tolerated ACE Inhibitor. American Journal of Therapeutics. 2018;25(4):e508-e509. DOI:10.1097/MJT.0000000000000600

VANCOMYCINE (vancomycine MIP, Mylan, Sandoz®)

Dermatose à IgA linéaires

Chez un patient de 80 ans traité pour infection staphylococcique post-opératoire. Survenue au bout de 2 semaines avec apparition des lésions cutanées douloureuses associées à des sensations de brûlures et prurit. A l'examen, lésions vésiculo-bulleuses, érythémateuses. Egalement

érosions de la muqueuse buccale. Diagnostic de dermatose bulleuse confirmé histologiquement. Evolution très lente malgré l'arrêt de la vancomycine i.v. expliquée par la mise en place d'un ciment osseux contenant de la vancomycine lors du geste chirurgical. *Nartker N et al. Linear IgA bullous dermatosis protracted by vancomycin-loaded bone cement. JAAD Case Reports. mars 2019;5(3):234-236.*

DOI:10.1016/j.jdc.2019.01.011

VARENICLINE (Champix®)

Angioedème

Chez une patiente de 64 ans hospitalisée en urgence pour gêne respiratoire associée à un oedème de la face et du cou survenue 1 heure après une seconde prise de varénicline. Disparition de la symptomatologie seulement après 2 jours

de prise en charge en réanimation (corticoïdes, anti-H1, catécholamines et intubation trachéale).

Seak C-J et al. Life-Threatening Angioedema Following Varenicline Administration. Journal of Clinical Psychopharmacology.

2019;39(3):285-287.

DOI:10.1097/JCP.0000000000001036