



SOMMAIRE

RÉSISTANCE AU CLOPIDOGREL : UNE PLACE EN PHARMACOGÉNÉTIQUE ?

SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES SOUS AMISULPRIDE

DÉFICIT EN DIHYDROPYRIMIDINE DÉSHYDROGÉNASE ET TRAITEMENT PAR FLUOROPYRIMIDINE

SYNDROME DE RAYNAUD D'ORIGINE MÉDICAMENTEUSE

ACOUPHÈNES ET MOXIFLOXACINE

SOFOBUVIR ET SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON

HIC ! LE TRAMADOL... CAUSE POSSIBLE DE HOQUET !

NOUVELLE CONTRE-INDICATION POUR L'ULTRA-LEVURE

DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES DE NICOTINE UTILISÉS DANS LE SEVRAGE TABAGIQUE

RÉÉVALUATION EUROPÉENNE DU RAPPORT BÉNÉFICE / RISQUE DE L'ESMYA (ULIPRISTAL)



*Vous permet
de retourner
au sommaire*



RÉSISTANCE AU CLOPIDOGREL : UNE PLACE EN PHARMACOGÉNÉTIQUE ?

FABIEN LAMOUREUX ET CHARLÈNE BOULAY

L'unité de Pharmacogénétique rapporte le cas d'un patient de 65 ans, hypertendu, hypercholestérolémique, aux antécédents de cardiopathie ischémique avec pose de plusieurs stents, traité au long cours par Crestor, Aténolol et Duoplavin 75 mg /75 mg (Clopidogrel + Acide acétylsalicylique). Après un 1^{er} infarctus de l'artère cérébrale postérieure droite en 2016 au cours duquel le bilan avait permis de conclure à une origine athéromateuse, le même traitement était reconduit devant un bon équilibre tensionnel.

Ré-hospitalisé un an plus tard pour un infarctus de l'artère cérébrale postérieure gauche, toujours en l'absence d'anomalie cardiaque, **un test de pharmaco-génétique à la recherche d'une résistance au Clopidogrel était réalisé qui retrouvait un génotype homozygote muté** (2 variants alléliques non-fonctionnels), conduisant à l'arrêt du Duoplavin et à l'augmentation de la posologie de l'Acide acétylsalicylique.

Le Clopidogrel est une prodrogue. Le cytochrome 2C19 intervient dans 2 étapes de sa métabolisation en métabolite actif : un dérivé thiol responsable de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Or, **le cytochrome 2C19 est soumis à un polymorphisme génétique**. Plusieurs variants génétiques ont été identifiés dans le gène du CYP_{2C19}. **Le + fréquent est le variant délétère CYP_{2C19}*2** associé à une diminution d'activité CYP_{2C19}, intermédiaire chez les hétérozygotes mutés et totale chez les homozygotes mutés avec *in vitro* une exposition au métabolite actif du Clopidogrel et une inhibition de l'agrégation plaquettaire diminuées.

La fréquence de ce polymorphisme génétique est élevée (≈33%), + encore dans la population asiatique. D'autres variants génétiques associés à une perte de fonction du CYP_{2C19} existent mais sont beaucoup plus rares.

Les effets en clinique ?

Le RCP du Plavix précise à ce jour qu'*aucune étude n'a inclus suffisamment de patients pour permettre de détecter des différences sur les événements cliniques chez les métaboliseurs lents*, au regard de publications suggérant une augmentation du risque cardiovasculaire chez les métaboliseurs lents ou intermédiaires.

Les sociétés savantes (le Réseau National de Pharmacogénétique (RNPGx) et le Consortium international pour l'implantation de la pharmacogénétique en pratique clinique (CPIC)) ont cependant statué que le **génotypage du CYP_{2C19}** devait être :

- ❖ **fortement recommandé avant introduction du Plavix chez des patients ayant présenté un syndrome coronaire aigu et devant bénéficier d'une angioplastie**
- ❖ **recommandé en cas de récurrence d'accidents thrombotiques chez des patients traités par Clopidogrel, à visée étiologique,**
- ❖ **possible dans les autres indications du Plavix.**

Il faut cependant rappeler que la variabilité de la réponse au Clopidogrel n'est pas que génétique. D'autres facteurs interviennent : le syndrome coronaire aigu, l'alimentation, le tabac, l'existence ou non d'un diabète, l'IMC, des interactions médicamenteuses comme les inhibiteurs du CYP_{2C19}.

Suite





RÉSISTANCE AU CLOPIDOGREL : UNE PLACE EN PHARMACOGÉNÉTIQUE ?

FABIEN LAMOUREUX ET CHARLÈNE BOULAY

À retenir :

- ❖ Plusieurs facteurs peuvent expliquer une récurrence d'évènements thrombo-emboliques en cours de traitement par Clopidogrel : la présence d'allèle(s) « délétère(s) » du CYP2C19 en fait partie.
- ❖ **Des tests génétiques existent pour prédire l'existence d'un faible métabolisme du Clopidogrel** et un risque de résistance au Clopidogrel.
- ❖ Ces tests sont **rapides** et relativement **peu coûteux** (60€).
- ❖ Possible dans toutes les indications du Clopidogrel, le **génotypage du CYP2C19 est recommandé** par le RNPgX et le CPIC « avant introduction du Plavix chez des patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu et devant bénéficier d'une angioplastie et en cas de récurrence d'accidents thrombotiques en cours de traitement par Clopidogrel ».
- ❖ **Il n'est pas recommandé, en l'état actuel des connaissances, d'augmenter les doses de Clopidogrel chez les porteurs d'allèle(s) délétère(s).**

A ce jour, la FDA préconise d'envisager l'utilisation d'un autre inhibiteur plaquettaire P2Y₁₂ chez les patients identifiés comme métaboliseurs lents du CYP2C19.

Le RNPgX et le CPIC recommandent, si le patient est porteur d'au moins un allèle délétère, de recourir à un autre antiagrégant plaquettaire (Prasugrel, Ticagrélor).

Vous êtes professionnel de santé en Haute-Normandie et vous avez une interrogation quant au génotypage d'un patient ?

N'hésitez pas à contacter le laboratoire de pharmacologie – toxicologie et pharmacogénétique du CHU Rouen au 02.32.88.90.34.

[Voir la fiche de consentement](#)

[Voir l'ordonnance pour le génotypage](#)

[Voir la fiche explicative du service de pharmacogénétique du CHU de Rouen](#)





SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES (SMN) SOUS AMISULPRIDE

ÉMILIE TERRO

Cas rapporté dans la Presse Médicale en 2018¹

Patiente de 27 ans traitée par Olanzapine 10mg/j suite à un 1^{er} épisode psychotique, traitement arrêté après 18 mois devant une bonne évolution. A J10 de cet arrêt: 2^{ème} épisode délirant nécessitant la réinstauration de l'Olanzapine 10mg/j pendant 1 mois.

Inefficace, ce traitement est remplacé par Amisulpride en solution buvable à 100mg/j puis 200mg/j.

À J3 de l'introduction de l'Amisulpride : survenue d'un tableau associant asthénie, polypnée, rigidité musculaire généralisée, confusion, instabilité hémodynamique et fièvre à 39°C.

Bilan biologique standard :

- CPK à 2838 UI/L (0–195 UI/L)
- GB à 16,3 G/L (4–10 G/L)
- PNN à 12,9 G/L (1,5–7 G/L)
- CRP à 37,62 mg/L (0,00–5,00 mg/L)
- ASAT à 79 UI/L (5–34 UI/L)
- le reste du bilan est normal.



Suspicion d'un SMN avec arrêt de l'Amisulpride et transfert de la patiente en service de réanimation, avec réhydratation sérum salé 9%, oxygénothérapie, surveillances clinique et biologique strictes.

À J3, amélioration clinico-biologique de la patiente permettant le retour en psychiatrie avec fenêtre thérapeutique + 1 semaine sous benzodiazépine.

L'Olanzapine est réintroduite très progressivement, permettant l'amélioration de la patiente sur le plan psychiatrique.

Le SMN a été décrit en 1960 par Delay & Denker^{1,2}.

C'est une complication rare parfois mortelle liée à la prise d'antipsychotiques de 1^{ère} ou de 2^{nde} génération et de médicaments altérant la neurotransmission dopaminergique¹.

- incidence de 0,02% à 3%
- mortalité entre 10 à 20%^{1,2},
- sexe ratio de 2H pour 1F
- les jeunes sont + souvent atteints².

Diagnostic de SMN après introduction d'un traitement dopaminergique (selon le DSM-5) :

- ✓ fièvre >38°C
- ✓ rigidité musculaire sévère
- ✓ troubles de la conscience
- ✓ signes paracliniques d'atteinte musculaire (élévation des CPK >4N)
- ✓ troubles du système nerveux sympathique avec présence d'au moins 2 signes (tension artérielle labile, tension artérielle élevée, dysphagie, incontinence urinaire), d'un hyper-métabolisme (tachypnée ou tachycardie), d'une absence de causes infectieuses, toxiques, métaboliques et neurologiques.



Diagnostiques différentiels : syndrome sérotoninergique, étiologies infectieuses et toxiques d'atteinte nerveuse centrale.

Apparition d'un SMN en général dans les 2 semaines suivant l'instauration d'un neuroleptique ou d'une majoration rapide de sa posologie¹.

Une amélioration clinique est observée dans les 2 à 4 jours suivant l'arrêt du médicament en cause¹.

Il s'agit d'une urgence diagnostic nécessitant un transfert en unité de soins intensifs.



¹ BarrimiM et al. Syndrome malin des neuroleptiques sous Amisulpride chez une patiente lors d'un deuxième accès psychotique. Presse Med. (2018)

² Toufik Jouali et al. Syndrome malin des neuroleptiques compliqué d'hémorragie méningée et révélant une vascularite cérébrale. The Pan African Medical Journal ISSN1937-8688.





DÉFICIT EN DIHYDROPYRIMIDINE DÉSHYDROGÉNASE (DPD) ET TRAITEMENT PAR FLUOROPYRIMIDINES PRÉVENIR LA TOXICITÉ GRAVE ?

FABIEN LAMOUREUX ET CHARLÈNE BOULAY

Le **5-Fluorouracile (5FU)** et son analogue, la **Capécitabine** sont largement prescrits dans nombre de tumeurs solides (cancers digestifs, sein, ORL). Ils induisent des toxicités sévères chez 10% à 40% des patients, létales chez 0,3 à 0,8% des patients.

Le 5-FU est catabolisé en métabolites inactifs *via* la **dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)**. L'activité DPD présente une variabilité inter-individuelle en partie expliquée par des facteurs génétiques ; si les déficits complets sont rares (0,1-0,5%), **les déficits partiels concernent 3 à 15% des patients.**

En cas de déficit enzymatique en DPD, une dose standard de fluoropyrimidine expose à un surdosage et une augmentation de la toxicité du 5-FU, **notamment hématologique, digestive et cutanéomuqueuse.**

La recherche de ce déficit est réalisée par phénotypage (mesure directe ou indirecte de l'activité enzymatique) ou par génotypage (recherche des principaux polymorphismes fonctionnels du gène *DPD*). Le phénotypage de la DPD associé au génotypage améliore la sensibilité du dépistage des patients à risque de toxicité sévère.

Dans l'attente des résultats de travaux en cours, l'ANSM suit les conclusions du Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO) - Unicancer et du Réseau National de Pharmacogénétique Hospitalière, qui recommandent :

- **de rechercher un déficit en DPD avant introduction de 5-FU ou de Capécitabine.**
- **de réaliser ce dépistage par phénotypage en dosant en 1^{ère} intention l'uracile plasmatique (U) (+/- le rapport dihydrouracile/U) en y associant le génotypage des variants *2A, *13, p.D949V et HapB3.**
- **en fonction des résultats, de réduire si nécessaire la posologie dès la première cure et d'envisager une augmentation de dose aux cures suivantes en fonction de la tolérance.**

Suite





DÉFICIT EN DIHYDROPYRIMIDINE DÉSHYDROGÉNASE (DPD) ET TRAITEMENT PAR FLUOROPYRIMIDINES PRÉVENIR LA TOXICITÉ GRAVE ?

FABIEN LAMOUREUX ET CHARLÈNE BOULAY

Le coût de ces tests de dépistage est pris en charge par les établissements de santé dans le cadre de leur inscription sur la liste des actes complémentaires.

En cas de survenue d'une intoxication à une fluoropyrimidine, l'ANSM rappelle qu'il existe un **antidote : Vistogard® (Uridine triacétate), disponible en France au travers d'une ATU nominative octroyée par l'ANSM**, indiqué dans le traitement d'urgence de surdosage (indépendamment de la présence de symptômes) ou devant une toxicité grave et/ou inhabituelle dans les 96 heures suivant la fin de l'administration d'une fluoropyrimidine.

L'efficacité de ce produit au-delà des 96 heures n'a pas été démontrée.

L'accès à ce médicament implique un délai d'acheminement depuis les Etats-Unis de 24 à 48 heures sans possibilité à ce jour de mise en place de stock avancé en France et en Europe.

La réduction des EI graves liés à un déficit en DPD repose donc sur leur prévention (dépistage notamment), leurs diagnostic et traitement précoces.

En pratique, à Rouen

Au CHU, le laboratoire de Pharmacologie-toxicologie et Pharmacogénétique réalise en routine, chaque semaine, ces tests de génotypage à partir d'un prélèvement sanguin sur tube de sang EDTA après consentement du patient.

Vous êtes professionnel de santé en Haute-Normandie et vous avez une interrogation quant au génotypage d'un patient ?

N'hésitez pas à contacter le laboratoire de pharmacologie – toxicologie et pharmacogénétique du CHU Rouen au 02.32.88.90.34.

[Voir la fiche de consentement](#)

[Voir l'ordonnance pour le génotypage](#)





SYNDROME DE RAYNAUD D'ORIGINE MÉDICAMENTEUSE HÉLÈNE BARBIER

Thérapie publie en 2017 une étude dont l'objectif est d'identifier des médicaments non connus comme pourvoyeurs de syndrome de Raynaud. L'étude repose sur les notifications enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance entre 1995 et 2012.

La méthode cas / non cas a été utilisée dans cette étude : les « cas » correspondant à l'ensemble des cas de phénomènes de Raynaud et les « non cas » correspondant à l'ensemble des effets indésirables autres pendant la même période.

42,3 % des cas étaient exposés à un médicament connu pour induire des phénomènes de Raynaud (mention au RCP).

Pour les autres cas, c-à-d concernant des médicaments non connus pour donner ce type d'atteinte, certains ont fait l'objet de publications (interférons, ribavirine, gemcitabine), d'autres non comme les vaccins contre l'hépatite B, isotrétinoïne, léflunomide, hydroxycarbamide, rofécoxib, telmisartan, zolmitriptan.

Parmi les 307 128 effets indésirables médicamenteux sélectionnés, 175 correspondaient à des phénomènes de Raynaud.

La plupart d'entre eux :

- concernaient des femmes (61,1 %)
- L'âge moyen était de 50,1 ans
- 8 % avaient un antécédent de phénomène de Raynaud.



Bouquet E. and col. Unexpected drug-induced Raynaud phenomenon: Analysis from the French national pharmacovigilance database. *Thérapie* (2017) 72



ACOUPHÈNES ET MOXIFLOXACINE MARIE-HORTENSE COMMIN

Onoh A. et col rapporte le cas d'une femme de 76 ans traitée pour une diverticulite par Moxifloxacine 400mg/j en raison d'une allergie à la Pénicilline et au Métronidazole.

Après sa 3^{ème} dose de Moxifloxacine, elle se plaint d'acouphènes débutant 2 à 3h après chaque dose, et persistant plusieurs heures.

Les acouphènes ont définitivement stoppé 8h après la dernière prise de Moxifloxacine.

L'auteur hypothèse que la survenue de cet EI serait lié à la distribution tissulaire importante de la Moxifloxacine dans les sinus.

Les acouphènes sont des EI rares mais rapportés dans le RCP de l'Ofloxacine, Ciprofloxacine, Levofloxacine et Moxifloxacine. Ils ne sont pas associés à un surdosage, et peuvent survenir en dehors de tout antécédent ORL.

Ces symptômes peuvent parfois passer inaperçus, notamment chez des sujets âgés avec des antécédents ORL.

D'autres médicaments sont potentiellement pourvoyeurs d'acouphènes :

- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens**, dont l'**aspirine** notamment
- **Anti-dépresseurs** tels que l'**imipramine**.

Cet EI rare est à connaître car pouvant compromettre l'observance du patient à son traitement

Amber Onoh, Sunny A. Linnebur and Danielle R Fixen. Moxifloxacin induced tinnitus in a older adult. *Ther Adv Drug Saf.* (Feb) 2018

SOFOSBUVIR ET SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON

ANAÏS PRIGENT ET NATHALIE MASSY

Les RCP des spécialités à base de Sofosbuvir ne rapportent que peu d'effets indésirables cutanés :

- alopecie
- peau sèche
- prurit pour Sovaldi (sofosbuvir) en association à la Ribavirine
- rashes pour Sovaldi en association à l'interféron pégylé
- rashes et angioedèmes pour Harvoni (sofosbuvir + lédipasvir)

Aucun effet indésirable cutané n'est recensé pour Eplclusa (sofosbuvir + velpatasvir).

Cependant, une publication récente parue dans *Hepatology Communications* attire l'attention sur le risque potentiel d'effets cutanés graves.

Verma et Al. rapporte en effet le cas d'un homme de 35 ans, traité par Sofosbuvir et Ribavirine pour une infection à VHC en échec d'une 1^{ère} ligne de traitement par Peginterféron et Ribavirine, et ayant présenté :

- à J10 du traitement, un prurit du tronc
- puis, à J25, un érythème avec papules et vésicules ne régressant pas sous émoulinants, anti-histaminiques et antibiothérapie adaptée.
- dans la semaine suivante, on notait l'apparition de bulles avec décollements cutanés, érosions de la muqueuse buccale et croûtes hémorragiques au niveau des lèvres.

Devant le diagnostic possible de syndrome de Steven-Johnson, le traitement par Sofosbuvir et Ribavirine a été arrêté.

Les lésions ont régressé en 4 semaines.

8 semaines plus tard, la réintroduction de Sofosbuvir seul était suivi de la résurgence des lésions.

Dans le cas de ce patient, le score ALDEN (Algorithm of Drug Causality for Epidermal Necrolysis), score permettant d'évaluer l'imputabilité d'un médicament dans la survenue d'une nécrose épidermique, est maximum.



Patient with decompensated HCV cirrhosis treated with sofosbuvir and ribavirin.

(A) Diffuse erythematous exfoliating rash over the abdomen after 10 days of sofosbuvir.

(B) Crusted erosions over the lips with erythematous rash over the face after 25 days of sofosbuvir.



Patient with decompensated HCV cirrhosis treated with sofosbuvir and ribavirin.

(A) Resolution of rash with some residual hyperpigmentation over the trunk after 4 weeks of sofosbuvir withdrawal.

(B) Complete healing of erosions over the lips after 4 weeks of sofosbuvir withdrawal.

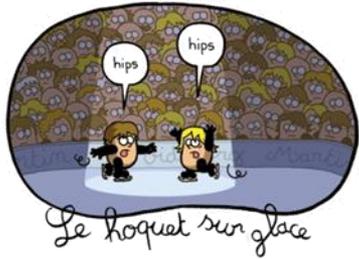


HIC ! LE TRAMADOL... CAUSE POSSIBLE DE HOQUET !

CHARLÈNE BOULAY

La revue Drug Safety Case Report a publié en janvier dernier 2 cas de hoquet induit par Tramadol.¹

Les 2 patients ont présenté un **hoquet ≈1h après chaque prise de Tramadol**, traitement instauré respectivement depuis 5 et 6 j (pas de notion d'un traitement antérieur par Tramadol). La durée du hoquet était variable: ≈3h, avec un cas perdurant toute la nuit lors de la dernière prise. Devant cette chronologie évocatrice du rôle du Tramadol, ce dernier a été arrêté, sans récurrence de hoquet par la suite.



Le hoquet est défini par une contraction brutale, incontrôlable et involontaire de tous les muscles inspiratoires et du diaphragme (secondaire à l'activation d'un arc réflexe complexe), rapidement suivie par la fermeture brutale de la glotte générant le "hic" caractéristique.

S'il peut être banal, le hoquet peut également traduire une **pathologie sous-jacente** et peut nuire à la qualité de vie du patient s'il devient chronique (durée > 48h).

Les médicaments ne sont pas une cause fréquente de hoquet.

Néanmoins, ce diagnostic devra être recherché en cas de hoquet persistant. Le hoquet se répète alors à chaque prise du traitement causal.

Dans les différentes études sur la base nationale de pharmacovigilance, la **prédominance masculine** est une caractéristique notable.

Les classes médicamenteuses les plus retrouvées sont les **corticoïdes**, les **antibiotiques**, les **opiacés**, les **agonistes dopaminergiques**, les **anticancéreux** tels que le **cisplatine**, et les **benzodiazépines**.²

Les mécanismes impliqués dans les hoquets iatrogènes ne sont pas clairement élucidés.

Les points à retenir :

- ❖ Le hoquet est un EI rare, probablement sous-notifié en raison d'un diagnostic difficile.
- ❖ Penser à une cause médicamenteuse devant un hoquet chronique en l'absence d'étiologie habituelle.

Principales étiologies du hoquet chronique³

1. **Pathologies abdominales**
 - cancer du rein, cancer du pancréas, lymphome malin, sarcomes, tumeur du mésentère,
 - parasitoses,
 - maladies hépatiques
 - atteinte diaphragmatique
 - péritonite, abcès sous-phrénique
2. **Pathologies thoraciques**
 - tuberculose, suppuration pulmonaire, pleurésie, péricardite,
 - cancer pleural ou pulmonaire
3. **Pathologies cervicales**
 - goitre
 - adénopathies (lymphomes)
 - pathologie pharyngée
4. **Pathologies neurologiques**
 - hypertension intracrânienne de cause tumorale ou vasculaire
 - pathologie de la fosse postérieure (tumeur)
 - méningite, encéphalite
 - traumatisme crânien
 - séquelles de méningite, de malformations vasculaires ou de tumeurs opérées

¹Tramadol-induced hiccups : a report of two cases. Radhika Panchal and Al. Drug Safety Case Report (2018)5:3

²Hoquet : et si c'était médicamenteux ? C. Philibert et Al. La lettre du Pneumologue. Vol. IX-n°1-2011.

³Hoquet rebelle. Pr. J. Cabane. FMC Gastrologie.



NOUVELLE CONTRE-INDICATION POUR L'ULTRA-LEVURE

LAURA LE GUEN

L'ultra-levure constitue une flore intestinale de remplacement disponible sous la forme d'un médicament lyophilisé obtenu par fermentation de la levure *Saccharomyces boulardii*. Elle est indiquée dans le traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée, en complément de la réhydratation. **De rares cas de fongémie à *Saccharomyces boulardii* ont été rapportés chez des patients hospitalisés en état critique ou immunodéprimés ayant reçu des préparations orales d'ultra-levure.**

Le risque de fongémie chez les patients porteurs d'un cathéter veineux central est déjà connu. **Ces spécialités étaient déjà contre-indiquées chez les patients porteurs d'un cathéter veineux central.**

Ultra-Levure 50mg et 200mg gélule, et 100mg sachet sont désormais contre-indiquées chez les patients en état critique ou immunodéprimés.

- Les sachets ou les gélules ne doivent pas être ouverts dans la chambre du patient afin d'éviter toute contamination manu portée ou aéroportée par *Saccharomyces boulardii*.
- Les professionnels de santé doivent porter des gants durant la manipulation de probiotiques, les jeter immédiatement après usage et se laver les mains.



DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES DE NICOTINE UTILISÉS DANS LE SEVRAGE TABAGIQUE

LAURA LE GUEN

En France, 4 spécialités de patchs de nicotine sont actuellement commercialisées dans l'aide à l'arrêt du tabac.

Selon la spécialité utilisée, ces patchs délivrent une quantité de nicotine de :

- 7 mg, 14 mg ou 21 mg, sur une durée de 24 heures (Niquitin, Nicotinell, Nicopatch),
- 10 mg, 15 mg ou 25 mg, sur une durée de 16 heures (Nicoretteskin).

Il n'y a pas d'étude comparant la biodisponibilité de la nicotine délivrée par ces différentes spécialités, à l'exception de Nicotinell et son générique (Nicopatch).

**C'est pourquoi, pour un même dosage, 2 patchs de nicotine de marque différente peuvent libérer le principe actif plus ou moins rapidement au cours de la période indiquée !
LA BIOÉQUIVALENCE ENTRE LES PATCHS NE PEUT DONC ÊTRE GARANTIE !**

La substitution d'un dispositif transdermique de nicotine par un autre est ainsi susceptible d'entraîner :

- des symptômes de manque (ou sevrage) telles qu'une irritabilité, de l'anxiété, des perturbations du sommeil,
- ou de surdosage, comme des nausées, maux de tête ou palpitations.

L'ANSM rappelle que l'efficacité du sevrage tabagique est généralement améliorée s'il s'accompagne d'un suivi et de conseils délivrés par un professionnel de santé.

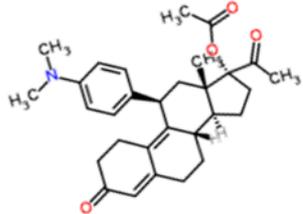




RÉÉVALUATION EUROPÉENNE DU RAPPORT BÉNÉFICE / RISQUE DE L'ESMYA (ULIPRISTAL)

LAURA LE GUEN

L'Ulipristal acétate est indiqué dans le traitement préopératoire et le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer.



Suite à la notification de cas graves d'atteintes hépatiques avec insuffisance hépatique aiguë ayant nécessité une transplantation chez des patientes traitées par Esmya, une réévaluation européenne du rapport bénéfice / risque a été engagée.

Dans l'attente des conclusions, le comité de pharmacovigilance européen (PRAC) vient de recommander de **ne pas initier de nouveaux traitements par Esmya** et de **ne pas débiter de nouveaux cycles de traitement (3 mois) chez des patientes ayant terminé leur précédent cycle** de traitement.

Pour les patientes en cours de traitement :

- Réévaluer le rapport bénéfice / risque individuel de la patiente
- La fonction hépatique doit être surveillée au moins 1 fois par mois lors du traitement, puis 2 à 4 semaines après l'arrêt du traitement
- L'apparition de signes ou symptômes susceptibles de traduire une atteinte hépatique doit conduire à la réalisation d'un bilan hépatique
- Des concentrations des transaminases >2N en cours de traitement doivent conduire à l'arrêt du traitement
- Les patientes doivent être informées des mesures à prendre en cas d'apparition des signes et symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique
- Les médecins et pharmaciens sont invités à remettre à leurs patientes le document d'information sur les précautions d'utilisation d'Esmya lors du renouvellement mensuel.

La substance active de Esmya, l'Ulipristal, est également la substance active d'un médicament utilisé dans la contraception d'urgence : **EllaOne**.
Aucun cas de lésion hépatique grave n'a été signalé avec EllaOne à ce jour.



Vous pouvez vous inscrire à la liste de diffusion électronique 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.



Le CRPV de Rouen-Normandie a son compte twitter # [CRPV Rouen](#) !

Testez vos connaissances avec le PharmacoQuizz twitter du réseau CRPV !



La Pharmacovigilance en chantant

[Take&Tell](#)



N'hésitez pas à nous faire part de vos suggestions
pour les prochains numéros !

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 !

Centre Régional de Pharmacovigilance de Haute-Normandie

Institut de Biologie Clinique 2ème étage
Hôpital Charles Nicolle
1 rue de Germont
76031 Rouen Cedex

Téléphone : 02 32 88 90 79

Fax : 02 32 88 90 49

Mel : pharmacovigilance@chu-rouen.fr

Site : <https://www.chu-rouen.fr/service/pharmacovigilance/>

