

Echos de Pharmacovigilance

Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance du Grand-Est vous informent...



N ° 2

D É C E M B R E
2 0 1 2

DANS CE NUMÉRO :

Alertes des autorités de
santé p 1-3

Prise en charge des
rhinites non infectieuses
chez la femme enceinte
p 2

Revue de la littérature
rapide et non exhaus-
sive sur 2 idées reçues
concernant la vaccina-
tion p 3

Vous nous avez rappor-
té... p 4

Annexe p 5

COMITÉ DE RÉDACTION :

Médecins et pharmaciens
des Centres Régionaux de
Pharmacovigilance
d'Alsace, de Bourgogne,
de Champagne-Ardenne,
de Franche-Comté et de
Lorraine.

EDITO

Les Nouveaux Anticoagulants Oraux (NAO) (dabigatran, rivaroxaban) ont été développés afin d'obtenir un meilleur rapport bénéfice/risque par rapport aux antivitamines K (AVK) et une utilisation plus aisée (limiter l'importance des variations de l'INR, éviter un suivi biologique). Si dans les essais cliniques, le risque hémorragique est globalement similaire à celui des AVK, après obtention de leur autorisation de mise sur le marché (AMM) la prise en charge des patients présentant des saignements pose actuellement de réels problèmes en raison de l'expérience clinique encore limitée, de l'impossibilité de mesurer le niveau d'anticoagulation et de l'absence d'antidote spécifique.

Les études cliniques ont été menées sans suivi biologique. Lors de la commercialisation, cette absence de suivi biologique est présentée comme un avantage des NAO dans la conduite thérapeutique anticoagulante. Néanmoins dans la gestion des hémorragies, l'impossibilité de disposer d'un test biologique est un énorme inconvénient et pose problème. L'approche pragmatique de la prise en charge de ces saignements est difficile. A suivre...

Le CRPV d'Alsace

Alertes des autorités de Santé

Restriction des indications de lévofloxacine (Tavanic®). Dorénavant, pour le traitement des infections respiratoires (sinusites aiguës bactériennes, exacerbations aiguës de bronchite chronique et pneumonies communautaires) et cutanées, la lévofloxacine ne doit être utilisée **que lorsque les antibiotiques recommandés dans les traitements initiaux de ces infections sont jugés inappropriés.**

Des effets indésirables ont été ajoutés à la rubrique 'effets indésirables' du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) : rupture ligamentaire, coma hypoglycémique, hypertension intracrânienne bénigne, tachycardie ventriculaire pouvant entraîner un arrêt cardiaque et des cas fatals d'hépatotoxicité.

Retrait de commercialisation d'Aldalix® (Laboratoires Pfizer). Ce retrait fait suite à un mésusage important lié à un non-respect de ses indications (prescription hors AMM dans le cadre d'hypertension artérielle), entraînant un risque d'hyperkaliémie sévère. L'arrêt de commercialisation sera effectif au 1^{er} février 2013.

Cardiotoxicité des Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS). Une revue des données récemment publiées a été réalisée par l'European Medicines Agency (EMA). Il

apparaît une légère augmentation du risque cardiovasculaire avec le diclofénac par rapport aux autres AINS. Une nouvelle évaluation incluant toutes les données doit être réalisée.

Rappel des conditions de prescription, de délivrance, d'utilisation et de surveillance des effets indésirables des médicaments contenant du chlorhydrate de méthylphénidate. Le suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance mis en place en 2006 a mis en évidence la survenue d'effets indésirables nécessitant une surveillance particulière (effets cardiovasculaires, cérébrovasculaires, neuropsychiatriques, la croissance et risque de dépendance), l'existence d'un mésusage et d'un usage détourné, ainsi que le non-respect fréquent des règles de prescription et de délivrance.

Nouveaux cas graves d'hépatotoxicité rapportés sous agomélatine (Valdoxan®). Plusieurs cas graves ont été rapportés depuis la commercialisation du produit, dont 6 cas d'insuffisance hépatique. L'ANSM rappelle l'importance d'une surveillance hépatique régulière.

Le CRPV de Bourgogne

Alertes suites...

Vaccins pandémiques grippe A (H1N1) et narcolepsie. En août 2010, plusieurs cas de narcolepsie avaient été signalés en Finlande, en Suède et en France chez des patients ayant été vaccinés avec Pandemrix®. En juillet 2011, la réévaluation effectuée par l'EMA concluait que le bénéfice du vaccin restait supérieur au risque. Une étude européenne multicentrique VAESCO était en faveur d'une association entre cette vaccination et la survenue de narcolepsie chez les enfants et les adolescents dans les 2 pays lanceurs de l'alerte, mais pas dans les autres pays. Dans l'étude cas-témoins menée en France, une association significative est apparue, aussi bien chez les adultes, les enfants et les adolescents.

Risque accru de cancers lors de l'utilisation au long cours de spécialités à base de calcitonine. Une réévaluation de l'EMA a conclu que l'usage au long cours de calcitonine entraîne un risque accru de cancer. Par conséquent, le traitement est désormais limité à la durée la plus courte possible et à la dose efficace minimale.

Prise en charge des rhinites non infectieuses chez la femme enceinte

La rhinite chronique est une pathologie fréquente dans la population générale et sa fréquence augmente pendant la grossesse (environ 30% des femmes enceintes) (1). La prise en charge classique comporte les lavages de nez, l'administration d'antihistaminiques H₁, de cromoglicatate de sodium ou de corticoïdes par voie nasale, et le recours aux décongestionnants (par voie nasale ou orale).

Cependant, chez la femme enceinte, certains produits seront à privilégier :

Lavage de nez : il est préconisé comme **traitement de première intention des rhinites aiguës ou chroniques** (2). Une étude randomisée (vs absence de traitement) chez la femme enceinte a montré l'efficacité des lavages effectués avec une solution saline hypertonique, objectivée par diminution de la consommation d'antihistaminiques et amélioration de la respiration nasale (3).

Cromoglicatate de sodium (voie nasale) : avec un recul de 30 ans, aucun argument en faveur d'une foetotoxicité ou d'une tératogénicité n'est mis en évidence. Son efficacité reste modeste mais il permet d'éviter la prise d'antihistaminiques H₁ lors d'une rhinite modérée. Il est volontiers utilisé en complément de la cétirizine ou des corticoïdes inhalés lors de rhinites sévères (4).

Corticoïdes par voie nasale : s'ils ne sont pas toujours utilisés en première intention, compte tenu de leur absorption systémique (1, 4), l'utilisation du **budésonide** est la plus documentée et les données sont rassurantes (5). Dans une cohorte danoise de 832 636 naissances, comprenant 11245 expositions au budésonide pendant le premier trimestre de grossesse, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du risque de fente palatine (6).

Antihistaminiques H₁ (AH₁) par voie orale : certains AH₁ de deuxième génération, non sédatifs, sont utilisables quel que soit le terme de la grossesse, bien qu'aucun ne soit classé en catégorie A (cf tableau en annexe) par la Food and Drug Administration (2, 7). La **cétirizine**, peu sédatrice et non atropinique, présente des données animales rassurantes. Elle n'est que faiblement métabolisée et se trouve être le mé-

tabolite actif de l'hydroxyzine, qui a un recul satisfaisant chez la femme enceinte (4). Une étude d'utilisation rassurante publiée en 1997 n'a pas été remise en question à ce jour (8).

La loratadine avait été associée à un risque d'hypospadias, non confirmé au terme d'études multiples. De ce fait elle a été bien évaluée et les informations sont à ce jour rassurantes, de même que pour son métabolite la desloratadine (5).

D'autres traitements sont à éviter :

Décongestionnants par voie orale : en raison de leur puissant effet vasoconstricteur, tous sont **déconseillés** tout au long de la grossesse, qu'ils soient seuls ou associés. Ils sont suspectés d'être tératogènes en cas d'utilisation au premier trimestre, avec un risque accru de malformations cardiovasculaires et d'agénésie des membres (4). Leur prescription n'est justifiable, ni pendant la grossesse, ni pendant l'allaitement (4).

Décongestionnants par voie nasale : le passage systémique des vasoconstricteurs administrés par voie nasale n'est pas négligeable et ne doit pas être banalisé en cours de grossesse (2). Dans certains cas, **l'éphédrine** et la **phényléphrine** peuvent être utilisées, en respectant soigneusement les posologies et une **durée courte de traitement**.

(1) Vlastarakos PV et al. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008; 265:139-45.

(2) <http://www.lecrat.org/>

(3) Garavello W et al. Int Arch Allergy Immunol. 2010; 151:137

(4) Demoly P et al. Drugs 2003; 63:1813-20.0

(5) Jonville Bera AP et Vial T. Médicaments et grossesse. Elsevier, Masson, 2012.

(6) Hviid A et al. CMAJ. 2011; 183:796-804.

(7) Kar S et al. J Pharmacol Pharmacother 2012; 3:105-8.

(8) Einarson A et al. Ann Allergy Asthma Immunol 1997; 78:183

Le CRPV de Lorraine

En bref :

**Lavage de nez en traitement de première intention ;
Cromoglicatate de sodium lors de rhinites sévères ;
Antihistaminiques H₁ : préférer la cétirizine
Et d'une manière générale, éviter les décongestionnants par voie orale.**

Alertes suites

... et des autres pays

Canada : Nouvelle information sur une interaction méthotrexate/inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP). La section 'Mises en garde et précautions' de l'étiquetage du méthotrexate et des IPP a été modifiée afin d'y inclure une information sur une interaction possible entre ces produits. L'utilisation concomitante du méthotrexate à des doses élevées et des IPP pourrait augmenter les concentrations sanguines de méthotrexate.

Etats-Unis : Risque de brûlures graves après utilisation de produits topiques à base de menthol, salicylate de méthyle et capsaïcine dans le traitement des douleurs musculaires et articulaires. La majorité des cas de brûlures aux 2^{ème} et 3^{ème} degrés concernaient des produits à base de menthol seul (> 3%) ou en association avec le salicylate de méthyle (> 10%).

Retrouvez toutes les alertes de l'ANSM sur

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite>

Le CRPV de Bourgogne

Revue de littérature rapide et non exhaustive sur 2 idées reçues concernant la vaccination

1 - En 1998, le Dr Wakefield, dans le Lancet décrivait, au Royaume-Uni, 12 cas d'enfants atteints d'autisme après avoir été vaccinés par le vaccin anti-rougeoleux, anti-oreillons et anti-rubéoleux (1). A cette époque, l'information a été reprise dans les médias en précisant qu'un lien était possible entre autisme et vaccination. Quelques années et de nombreuses publications plus tard, ce lien a été largement remis en question (2). Les différents auteurs ont conclu en l'absence de preuve. En 2010, une instance disciplinaire du "General Medical Council" britannique (Equivalent de l'Ordre des Médecins) précisait que les travaux du chercheur n'étaient pas éthiques. Le rapport mentionnait que les dossiers médicaux hospitaliers des enfants atteints ne contenaient pas les éléments de preuve nécessaires et que les dossiers hospitaliers différaient de l'article publié. Un article du British Medical Journal révèle en 2011 les erreurs et incohérences de l'article du Dr Wakefield (3,4). Cet article a été supprimé des archives du Lancet.

En 2002, suite aux informations publiées dans la presse sur la vaccination antirougeoleuse au Royaume-Uni, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) précisait différents rappels et informations. "En 1998, au Royaume-Uni, un rapport suggérait l'hypothèse selon laquelle l'administration du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole aux jeunes enfants pourrait favoriser l'apparition d'une maladie inflammatoire de l'intestin et des cas d'autisme. Depuis cette publication, les études conduites dans plusieurs pays n'ont pas mis en évidence un lien entre la vaccination et l'apparition d'autisme. En France, aucun signal de pharmacovigilance de cette nature n'a été identifié à ce jour. Une nouvelle étude britannique, qui doit être publiée prochainement, met en évidence la présence de virus de la rougeole dans des prélèvements intestinaux chez des enfants souffrant de troubles du développement et de maladies de l'intestin. Les premières analyses des données britanniques ne démontrent ni l'origine vaccinale du virus retrouvé, ni une relation de causalité entre le virus de la rougeole (d'origine vaccinale ou non) et la survenue d'autisme. En l'état des connaissances actuelles, ces données ne remettent pas en cause le profil de sécurité d'emploi des vaccins contre la rougeole."

2 - Concernant le thiomersal, l'AFSSAPS, l'EMA et l'Organisation Mondiale de la Santé ont évalué, à plusieurs reprises, la question de ces effets indésirables neurologiques sur 10 ans. En 2007, l'EMA a souligné (comme elle l'avait déjà fait en 2004) que les résultats des études épidémiologiques ne montraient pas d'association entre la vaccination avec des vaccins contenant du thiomersal et la survenue de troubles neurologiques, tels que l'autisme ou des troubles du langage (5). L'EMA a également souligné que vis-à-vis de la population générale, y compris des enfants, le bénéfice de l'utilisation des vaccins contenant du thiomersal reste très largement supérieur au risque non démontré, associé aux très faibles doses de thiomersal présentes dans les vaccins. D'un point de vue toxicologique, les vaccins contiennent des doses minimales de thiomersal, entre 0,003% et 0,01%, soit au maximum 25-50 µg/dose. A ces doses, et dans les conditions utilisées actuellement, tout risque de toxicité est *a priori* exclu (6).

(1) Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. Lancet. 1998 Feb 28;351(9103):637-41.

(2) Hornig M, Briesse T, Buie T, Bauman ML, Lauwers G, Siemietzki U, et al. Lack of association between measles virus vaccine and autism with enteropathy: a case-control study. PLoS one. 2008;3(9):e3140.

(3) Maisonneuve H, Floret D. [Wakefield's affair: 12 years of uncertainty whereas no link between autism and MMR vaccine has been proved]. Presse medicale. 2012 Sep;41(9 Pt 1):827-34. "Affaire Wakefield : 12 ans d'errance car aucun lien entre autisme et vaccination ROR n'a été montré".

(4) Godlee F, Smith J, Marcovitch H. Wakefield's article linking MMR vaccine and autism was fraudulent. BMJ. 2011;342:c7452.

(5) Offit PA. Thimerosal and vaccines—a cautionary tale. N. Engl J. Med. 2007 Sep 27;357(13):1278-9.

(6) Immunization safety review: vaccines and autism.: Immunization Safety Review Committee; 2004. Available from: http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=10822 (accessed 26/08/10)

Le CRPV de Champagne-Ardenne

En bref :

- Actuellement, le profil de sécurité d'emploi des vaccins contre la rougeole n'est pas remis en cause

- Les vaccins contiennent des doses minimales de thiomersal d'où un risque de toxicité *a priori* exclu.

Vous nous avez rapporté... Hypolipémiants, restez vigilants !

Une patiente de 68 ans est adressée aux urgences en août 2012 pour lombalgie invalidante avec trouble de la marche évoluant depuis une semaine. Dans ses antécédents on note :

- une hypertension artérielle traitée par association d'amlopipine et olméstartan (Sevikar®) et furosémide,
- une hypercholestérolémie traitée par simvastatine (40 mg/jour) et ézétimibe/simvastatine (Inégy® 10 mg/40 mg/jour) depuis mars 2011 avec l'introduction de gemfibrozil (Lipur® 450 mg x2/jour) en mars 2012.

A l'entrée, l'examen de la patiente retrouve un déficit moteur proximal des membres supérieurs et inférieurs. Le bilan biologique met en évidence un syndrome inflammatoire (CRP à 47.3 mg/L), des CPK à 36 700 UI/L, une fonction rénale normale et les sérologies virales (VHB, VHC et VIH) négatives.

Devant la valeur élevée des CPK, un bilan auto-immun, une IRM musculaire des cuisses et une EMG sont réalisés dans le but d'éliminer une polymyosite. Un scanner médullaire confirme la présence d'une hernie discale sans conflit médullaire. Le reste du bilan est sans particularité.

Le diagnostic d'une rhabdomyolyse aigüe 'iatrogène' médicamenteuse est alors retenu.

L'évolution est spontanément favorable à l'arrêt du traitement malgré une élévation du taux des CPK à 68 000 UI/L durant l'hospitalisation.

La patiente quitte l'hôpital avec un retour à domicile après 20 jours d'hospitalisation.

La survenue d'effets indésirables musculaires (myalgies, rhabdomyolyse) est mentionnée dans le RCP des fibrates et des statines, ce risque musculaire est dose-dépendant pour les statines.

D'après les recommandations de la Haute Autorité de Santé (1), les associations d'hypolipémiants peuvent être envisagées (une statine et un autre hypolipémiant tel qu'ézétimibe, fibrate, colestyramine) chez les patients à haut risque cardiovasculaire en deuxième intention. Cependant l'ANSM (2) met en garde sur la dangerosité de l'association entre statine et fibrate en raison d'une interaction à la fois pharmacodynamique par addition de la toxicité musculaire et pharmacocinétique avec augmentation des concentrations de simvastatine (3). Dans ce cas une surveillance accrue des CPK doit être envisagée en particulier chez les personnes âgées. Le risque de survenue d'effets indésirables musculaires doit être expliqué au patient et à ses proches.

La vigilance est le mot d'ordre lors de la prescription de ces différentes molécules et le respect du bon usage ne doit pas être sacrifié au nom de certains objectifs biologiques de baisse des chiffres du cholestérol !!!

Le CRPV de Franche-Comté

(1) HAS, Juillet 2010. Efficacité et efficacité des hypolipémiants : une analyse centrée sur les statines

(2) ANSM, 03/06/2008 : Traitement par statines et risque musculaire

(3) Backman J, Kyrklund C, Kivisto K, Wang J, Neuvonen P. Plasma concentrations of active simvastatine acid are increased by gemfibrozil. Clin Pharmacol Ther 2000; 68:122-9.

Coordonnées

Le Centre de Pharmacovigilance de votre région :

- **répond à vos questions sur le médicament** (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),
- **recueille et expertise** les suspicions d'effet indésirable médicamenteux.

Nous vous rappelons que tout **effet indésirable** suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de **surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse** ainsi que les effets indésirables liés à une **exposition professionnelle** doivent être notifiés au CRPV de votre région.

Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.

Pour nous contacter en fonction de votre région

Alsace 03-88-11-64-80
fax : 03-88-11-67-26
pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr

Bourgogne 03-80-29-37-42
fax : 03-80-29-37-23
pharmacovigilance@chu-dijon.fr

Champagne-Ardenne 03-26-78-77-80
fax : 03-26-83-23-79
pharmacovigilance@chu-reims.fr

Franche-Comté 03-81-21-83-99
fax : 03-81-21-83-98
pharmacovigilance@chu-besancon.fr

Lorraine 03-83-85-27-60
fax : 03-83-32-33-44
crpv@chu-nancy.fr

Annexe :

Classification de la FDA des risques tératogènes pour le fœtus

Catégories	Risques
A	<i>Des études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes n'ont pas réussi à démontrer de risque pour le fœtus au premier trimestre de la grossesse.</i>
B	<i>Les études chez l'animal n'ont pas montré de risque pour le fœtus et il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées chez la femme enceinte.</i> Cétirizine, cromoglycate de sodium, loratadine.
C	<i>Les études chez l'animal ont montré des effets indésirables et il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées chez la femme.</i> <i>L'utilisation est possible si le bénéfice potentiel est supérieur au risque.</i> Desloratadine, fexofénadine, phényléphrine, pseudoéphédrine, budésonide.
D	<i>Le risque pour le fœtus est établi, mais le bénéfice du médicament peut être supérieur à ce risque si la maladie est sévère ou met en jeu le pronostic vital.</i>
X	<i>Les études chez l'animal ou la femme ont montré des anomalies fœtales : médicament contre-indiqué.</i>