

Echos de Pharmacovigilance

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



N° 11

MAI 2015

DANS CE NUMÉRO :

Alertes des autorités de Santé p 1-3

Focus sur l'ivabradine (PROCORALAN®) p 2

Tendinopathie d'origine médicamenteuse : physiopathologie p 3

Vous nous avez rapporté p 4

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

Voici le second numéro de l'année 2015 du Bulletin InterRégional de Pharmacovigilance. Ce début d'année est une fois de plus marqué par de nombreuses alertes relayées par les médias et plus ou moins validées scientifiquement. En mars dernier, une revue de la littérature concernant la sécurité d'emploi du paracétamol a fait grand bruit dans la presse en effrayant les patients et a surtout fait l'objet de nombreuses critiques méthodologiques de la part des professionnels de santé. Encore plus récemment, c'est un article concernant les décès associés à la prise de dompéridone qui émeut le monde journalistique. Parallèlement, nous communiquons et recommandons sur des risques avérés, validés scientifiquement, mais qui ne semblent pas faire écho auprès de nos prescripteurs. Nous citerons pour l'exemple, le risque d'atrophie villositaire et olmesartan dont nous discutons dans ce bulletin. Comme le dit l'adage : « La vie est un éternel recommencement... Tant et aussi longtemps que l'on sait recommencer, rien n'est totalement perdu ». Vous pouvez compter sur vos Centres Régionaux de Pharmacovigilance pour relayer encore et encore une information sûre et indépendante.

En cas de doute, n'hésitez pas à nous contacter pour une discussion éclairée et sans conflit d'intérêt.

CRPV de Franche-Comté

Alertes des Autorités de Santé

Codéine chez l'enfant : réévaluation du rapport bénéfice/risque (B/R).

La codéine est métabolisée en morphine par le cytochrome CYP2D6. Chez les « métaboliseurs ultra-rapides CYP2D6 », les taux sanguins en morphine sont plus élevés, avec donc un risque plus élevé de dépression respiratoire. La réévaluation européenne du B/R dans les indications antalgiques et antitussives chez l'enfant a conclu à la contre-indication de la codéine chez les moins de 12 ans, chez les « métaboliseurs ultra-rapides CYP2D6 » et au cours de l'allaitement. Désormais, la codéine est également non recommandée chez les 12-18 ans présentant des troubles respiratoires.

Ambroxol / bromhexine : risque de réactions d'hypersensibilité et de réactions cutanées sévères.

Le rapport B/R reste positif mais le risque de réaction d'hypersensibilité immédiate potentiellement grave et de réaction cutanée sévère (érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson...) a été particulièrement étudié et fait désormais l'objet d'une mention dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Kétoconazole HRA : risque d'atteinte hépatique.

Ce médicament, en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative, est indiqué dans le traitement du syndrome de Cushing endogène chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans. Il est contre-indiqué en cas d'atteinte hépatique préexistante et/ou si le taux de transaminases est 2 fois supérieur à la normale. Le bilan hépatique doit être surveillé périodiquement pendant le traitement qui doit être immédiatement arrêté en présence de signes cliniques d'atteinte hépatique.

Bévacizumab (AVASTIN®) : bientôt une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) dans la DMLA.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) de forme néovasculaire est une maladie dégénérative de la rétine traitée par des injections intra-vitréennes d'anti-VEGF. Actuellement, seuls le ranibizumab (LUCENTIS®) et l'aflibercept (EYLEA®) ont cette indication dans leur autorisation de mise sur le marché (AMM). Le bévacizumab (AVASTIN®) vient d'obtenir un avis favorable de la commission B/R pour l'évaluation d'une RTU.

Alertes suites...

Sofosbuvir (SOVALDI® HARVONI®) et daclatasvir (DAKLINZA®): arythmie cardiaque.

Des cas de bradycardie sinusale et de trouble de la conduction auriculo-ventriculaire ont été rapportés depuis la commercialisation, notamment chez des patients traités par amiodarone.

Il est recommandé de limiter l'association à l'amiodarone, uniquement en cas d'intolérance aux autres anti-arythmiques et de surveiller le rythme cardiaque des patients à risque de bradycardie lors de l'instauration d'un de ces traitements. Les patients doivent être informés des signes de bradycardie ou de troubles de conduction cardiaque.

Fluindione (PREVISCAN®): le choix du rose !

A compter du 13 avril 2015, le comprimé de fluindione quadrisécable en forme de trèfle, passera d'une couleur blanche à rose. Cette modification fait suite à des cas de confusion avec des médicaments de forme galénique similaire. Par ailleurs, n'oublions pas que la fluindione est associée à un risque de néphropathie tubulo-interstitielle aiguë et de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), manifestations survenant habituellement au cours des 3 premiers mois de traitement.

Focus sur l'ivabradine (PROCORALAN®)

Le 21 novembre 2014, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a formulé des recommandations afin de réduire le risque de problèmes cardiaques chez les patients traités par ivabradine (PROCORALAN®). Ces recommandations ont été émises suite à la publication de résultats préliminaires de l'étude SIGNIFY^[1] (Study assessInG the morbidity-mortality beNefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronarY artery disease).

L'ivabradine est un médicament bradycardisant qui inhibe de manière sélective et spécifique le courant pacemaker If dans les cellules du nœud sino-auriculaire. Elle diminue le rythme cardiaque sans affecter les autres fonctions du cœur (contractilité, conduction). Elle est indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA^[2] II à IV avec dysfonction systolique chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque (FC) est supérieure ou égale à 75 battements par minute (bpm) en association au traitement standard ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants. Elle est également indiquée dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte. PROCORALAN® est commercialisé en France depuis le 31 août 2007.

Une première étude importante, l'étude BEAUTIFUL^[3] (morBidity mortality EvAlUation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricULar dysfunction) avait été réalisée afin d'analyser l'effet de l'ivabradine versus placebo sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaire chez les patients avec un angor stable ou une dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) < 40%) et recevant déjà un traitement optimal. Cette étude avait été conduite sur deux ans, de 2004 à 2006, dans 781 centres de 33 pays. Elle n'avait pas permis de mettre en évidence de différence significative de survenue du critère principal combiné entre le groupe ivabradine et le groupe placebo. Les résultats se sont montrés positifs uniquement sur des critères secondaires dans un sous-groupe de patients (FC > 70 bpm), critères positifs mis en avant dans la conclusion de l'article.

Plus récemment, les résultats préliminaires de l'étude SIGNIFY^[1] (Study assessInG the morbidity-mortality beNefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronarY artery disease) ont été publiés. Cette étude regroupant 19 102 patients, réalisée d'octo-

bre 2009 à avril 2012, a comparé l'ivabradine à un placebo chez des patients coronariens stables non insuffisants cardiaques. Ses résultats préliminaires sont en faveur d'une augmentation du risque combiné de décès cardiovasculaire et d'IDM dans un sous-groupe de patients présentant un angor symptomatique sous ivabradine. Cette étude s'est terminée en 2014 et la publication des résultats complets est en attente.

Compte-tenu de ces résultats, l'EMA a conclu que le rapport bénéfice/risque de ces médicaments restait favorable sous réserve du renforcement des précautions d'emploi afin de minimiser les risques cardiovasculaires.

A suivre...

CRPV de Champagne-Ardenne

A retenir :

Ivabradine = bradycardisant indiqué dans l'insuffisance cardiaque et l'angor nécessitant restrictions et précautions d'emploi :

- Dans l'angor stable chronique :
 - Traitement symptomatique uniquement
 - Initiation seulement si fréquence cardiaque de repos \geq 70 bpm
- Arrêt de l'ivabradine si symptômes de l'angor non améliorés dans les trois mois
- Association contre-indiquée avec le vérapamil ou le diltiazem
- Risque augmenté de fibrillation auriculaire.
- Evaluation sur étude BEAUTIFUL avec critère principal négatif mais positif pour un sous-groupe de patients. Attente résultats complets de l'étude SIGNIFY pour évaluation.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Procoralan-ivabradine-risque-d-effets-indesirables-cardiovasculaires-renforcement-des-precautions-d-emploi-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

1. Fox K. et al. Am Heart J 2013;166(4):654-661.

2. New York Heart Association = Classe I : pas de symptômes - Classe II : Symptômes pour effort important - réduction modérée de l'activité physique- Classe III : symptômes à l'effort - réduction marquée de l'activité physique- Classe IV : symptômes au repos - limitation sévère de l'activité physique. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/points_critiques_ic_web.pdf.

3. Fox K. et al. Lancet 2008;372(9641):807-16.

Alertes suites...

Vaccins anti-Rotavirus (ROTARIX® et ROTATEQ®) : risque d'invagination.

Indiqués en prévention des gastro-entérites à Rotavirus chez les nourrissons de moins de 6 mois, ils sont associés à un risque d'invagination intestinale aiguë (IIA) dans la semaine ou le mois suivant la vaccination. L'IIA est une urgence médico-chirurgicale dont les premiers symptômes sont : crise douloureuse abdominale, pâleur, vomissement, selle sanglante, rectorragie. Les recommandations de ces vaccins seront prochainement réexaminées.

Ibuprofène à forte dose : risque cardiovasculaire accru.

Une réévaluation du B/R menée au niveau européen confirme l'augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients traités par ibuprofène à forte dose (≥ 2400 mg/j) et de façon prolongée. Par conséquent, ces posologies devront être évitées chez les patients ayant une pathologie cardiaque et discutées chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaires. Les RCP des spécialités contenant de l'ibuprofène devraient être mis à jour prochainement.

Toutes les infos sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite>.

CRPV de Lorraine

Il s'agit d'un effet indésirable rare, méconnu et sous-estimé. Les ténoblastes et les ténocytes représentent 90% des cellules tendineuses. Ils produisent des fibres de collagène, principal composant des tendons, et des composants de la matrice extracellulaire (cytokines, enzymes, glycosaminoglycanes).

Tendinopathie et fluoroquinolones (FQ) :

il s'agit d'un effet de classe, indépendant de la dose administrée et du mode d'administration. Les tendinopathies sont d'apparition assez précoce avec, dans 90% des cas, une localisation au tendon calcanéen, bilatérale dans 44% des cas. Les tendons de la coiffe des rotateurs, le court extenseur radial du carpe, les fléchisseurs des doigts et le tendon quadriceps sont des localisations plus rares. Les contraintes de mise en charge et l'activité physique expliqueraient l'atteinte préférentielle au niveau des membres inférieurs. La majorité des ruptures du tendon calcanéen survient dans une zone moins vascularisée située entre 2 et 6 cm de son insertion sur le calcaneum.

La physiopathologie n'est pas établie mais on évoque une diminution de la prolifération des ténocytes et ténoblastes, de la synthèse de collagène, de glycosaminoglycanes et une augmentation de l'activité protéolytique. Ceci serait due à la production et l'accumulation de dérivés réactifs de l'oxygène et d'autre part un effet cytotoxique direct sur la matrice extracellulaire. L'augmentation de la synthèse de PGE2, d'IL, de COX2 et de métalloprotéases est avancée par certains. Les facteurs de risque associés sont l'âge >60 ans, une tendinopathie préexistante, une corticothérapie associée. L'insuffisance rénale, la transplantation rénale, l'hémodialyse sont également des facteurs de risque. L'évolution, généralement favorable à l'arrêt de la FQ en quelques semaines, peut néanmoins se prolonger jusqu'à 20 mois. Il peut persister des lésions séquellaires.

Avec les statines : il s'agit aussi d'un effet de classe a priori non dose-dépendant avec un délai moyen d'apparition de 8 à 10 mois. On note une rupture dans un tiers des cas ainsi qu'une localisation calcanéenne dans 52% des cas, le plus souvent unilatérale (58,7% des cas). Les localisations similaires à celles rencontrées avec les FQ comprennent en plus le tendon biceps brachial et le moyen fessier. La physiopathologie bien que non établie, reposerait sur une altération de

la composition de la matrice extracellulaire, une majoration de l'activité des métalloprotéases, une action délétère sur la croissance et la différenciation des ténocytes possiblement lié à une modification de leur contenu lipidique intracellulaire et membranaire. Les facteurs de risque sont l'âge avancé, une tendinopathie préexistante, une activité physique intense ainsi que l'association à une FQ.

Et la corticothérapie... : cause classique de rupture tendineuse quel que soit le mode d'administration au long cours. Cet effet concerne principalement les patients atteints de pathologies inflammatoires chroniques. Le délai, variable, s'étend de 4 mois à plusieurs années. Les localisations concernent le tendon calcanéen, le ligament patellaire et le tendon quadriceps.

La voie inhalée a été exceptionnellement imputée.

La physiopathologie, non clairement établie, serait liée à un effet délétère sur le collagène via des propriétés anti-mitotiques et l'activation de collagénases. L'inhibition de la réparation tissulaire est avancée.

Le risque rare de rupture tendineuse dans les suites d'une infiltration est redouté ; maximal lors d'injection intra-tendineuse, il peut survenir lors d'injection péri-tendineuse sur un tendon lésé. La répétition des injections et les formes retardées majoreraient ce risque.

Mais aussi...

Les inhibiteurs de l'aromatase : imputés très rarement dans des synovites et des ténosynovites qui sont surtout localisées aux doigts. La présence de récepteurs oestrogéniques dans les poulies et les rétinaculum pourrait expliquer cet effet.

Les stéroïdes anabolisants : leur mésusage conduit à un déséquilibre mécanique entre un muscle hypertrophié et un tissu tendineux inchangé, d'où un risque de rupture.

L'isotrétinoïne : des entésopathies ossifiantes et des tendinopathies avec formation d'ostéophytes, voire une ossification des ligaments, sont exceptionnellement rapportées. La majoration de production d'IL1 dans l'os qui stimulerait les ostéoblastes est avancée.

CRPV d'Alsace

Kirchgesner et al. Rev Rhumatisme 2015; 82 (1):18-24

Vous nous avez rapporté...

Entéropathie grave et olmésartan

Une patiente de 84 ans a été hospitalisée durant 10 jours pour le bilan d'une diarrhée évoluant depuis 3 semaines avec une asthénie, un amaigrissement et une déshydratation importante. La clairance de la créatinine à l'arrivée était de 7 ml/min. Elle présentait une hypokaliémie à 2,1 mmoles/l et une acidose métabolique. Son traitement antihypertenseur a été suspendu lors de son hospitalisation à savoir urapidil (MÉDIATENSYL®) et amlodipine + olmésartan (AXELER®), prescrit depuis 2012. Les coprocultures avec recherche de *Clostridium difficile* étaient négatives. Les diarrhées se sont amendées pendant son hospitalisation. A sa sortie, son traitement habituel a été repris, y compris l'olmésartan. Neuf jours plus tard, la patiente a été réhospitalisée pendant 3 semaines pour les mêmes symptômes. La biopsie duodénale a retrouvé une atrophie villositaire. Le traitement antihypertenseur a de nouveau été arrêté à l'entrée et les diarrhées ont progressivement régressé.

Chez un patient de 81 ans, avait été évoquée l'hypothèse d'une maladie cœliaque séronégative devant une atrophie villositaire totale et un tableau de diarrhées profuses alors qu'il bénéficiait d'un traitement par hydrochlorothiazide + olmésartan (CO-OLMETEC®). Ce traitement avait été interrompu et le patient avait débuté un régime sans gluten. La symptomatologie digestive avait totalement régressé en quelques semaines. Le patient a été à nouveau hospitalisé, trois ans plus tard, en Soins Intensifs. Il présentait des vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et une asthénie profonde alors que l'olmésartan avait été réintroduit 15 jours auparavant. Les diarrhées ont régressé à l'arrêt de l'olmésartan. Un trai-

tement par valsartan (80 mg par jour) a été introduit par la suite sans problème.

Ces deux cas permettent de rappeler que l'olmésartan peut être à l'origine d'entéropathies sévères se traduisant par une diarrhée chronique sévère avec perte de poids pouvant entraîner une hospitalisation prolongée. D'autres symptômes peuvent également être observés tels que des vomissements, une déshydratation avec insuffisance rénale fonctionnelle, une hypokaliémie, voire une acidose métabolique. L'entéropathie peut survenir plusieurs mois, voire plusieurs années après le début du traitement. Dans certains cas, les biopsies duodénales montrent une atrophie villositaire simulant une maladie cœliaque. Une atteinte colique et gastrique est également possible.

L'olmésartan est contenu dans plusieurs spécialités : ALTEIS®, ALTEISDUO®, AXELER®, OLMETEC®, COOLMETEC®, SEVIKAR®.

En cas de diarrhée, le traitement par l'olmésartan doit être définitivement arrêté.

Cet effet indésirable, qui peut être grave, n'est pas, *a priori*, un effet de classe et seul l'olmésartan semble associé à une augmentation du risque d'hospitalisation pour malabsorption intestinale. En cas d'indication d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, il est préférable de privilégier une autre molécule.

CRPV de Bourgogne

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-rappelle-le-risque-d-enteropathies-graves-chez-certains-patients-traites-par-l-olmesartan-Point-d-information2>

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
<https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/>

Franche-Comté 03-81-21-83-99
fax : 03-81-21-83-98
pharmacovigilance@chu-besancon.fr
<http://www.pharmacovigilance-fcomte.fr>

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