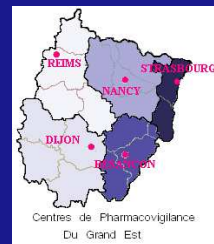


# Echos de Pharmacovigilance

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



N° 14

MARS 2016

## DANS CE NUMÉRO :

Alertes des autorités de Santé

PI-3

Toxicité rénale des préparations coliques à base de phosphate de sodium.

P 2

Méningiomes et progestatifs.

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

Chers lecteurs,

Savez-vous que la Pharmacovigilance porte également sur les effets indésirables résultant du mésusage d'un médicament ? Petit rappel... Le mésusage est une « utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques ».

Ainsi, dans ce numéro, un article et un cas marquant sont consacrés aux effets indésirables survenant au cours du mésusage des produits pour préparation colique, malheureusement fréquent.

Vous trouverez également une mise au point sur le rôle des progestatifs dans la survenue des méningiomes et bien sûr, la revue des alertes sanitaires récentes.

Et souvenez-vous que votre Centre Régional de Pharmacovigilance est une source d'informations sur les médicaments, indépendante de toute pression médiatique ou financière.

N'hésitez pas à le contacter ! Un praticien vous répondra, vous orientera dans la prise en charge et vous guidera si vous souhaitez déclarer un effet indésirable médicamenteux.

Le CRPV de Lorraine

<sup>1</sup> Article R5121-152 du CSP modifié par Décret n°2013-923 du 16 octobre 2013 - art.2

## Alertes des Autorités de Santé

### Profil de sécurité des quinolones administrées par voie générale.

Le signalement d'effets indésirables connus avec les quinolones persiste. Pour cette raison, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé a publié un point d'information pour rappeler les risques liés à leur utilisation et identifier les situations à restriction d'utilisation telles que l'allongement de l'intervalle QT, la survenue de neuropathie périphérique, les réactions de photosensibilisation, la survenue de troubles de la vision. L'apparition de ces symptômes nécessite une prise en charge rapide et adéquate.

### Isotrétinoïne orale et grossesse : Actualisation des documents destinés aux professionnels de santé.

Suite à la restriction de prescription initiale d'isotrétinoïne aux dermatologues, les documents de minimisation des risques ont été actualisés. De nouveaux outils sont désormais disponibles tels qu'un courrier de liaison entre le dermatologue et le médecin traitant pour l'informer de la mise sous traitement du patient et rappeler les règles de bon usage ; un outil

d'aide au dialogue entre prescripteur et patient concernant le risque potentiel de troubles psychiatriques ; une fiche destinée aux pharmaciens d'officine et deux brochures à destination des patients.

### Nouvelles restrictions d'utilisation de la codéine dans le traitement de la toux.

Le comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a désormais contre-indiqué l'utilisation de la codéine chez les enfants de moins de 12 ans compte tenu d'un risque accru de dépression respiratoire. Il est décidé également que l'utilisation de la codéine dans le traitement de la toux n'était pas recommandée chez les enfants et les adolescents âgés de 12 à 18 ans présentant une fonction respiratoire altérée. La codéine est également contre-indiquée chez les femmes qui allaitent et chez les patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du cytochrome CYP2D6.

## Toxicité rénale des préparations coliques à base de phosphate de sodium.

### Alertes suites...

#### **Mycophénolate (Cellcept® et génériques et Myfortic®) : nouvelles contre-indications et mesures de prévention de la grossesse.**

Le mycophénolate est un tératogène majeur chez l'Homme. Il est désormais contre-indiqué pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée, chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives hautement efficaces et en l'absence d'un test de grossesse négatif à l'initiation du traitement.

#### **Bromhydrate de galantamine (Reminyl® et génériques) - Nouvelle mise en garde : réactions cutanées graves.**

La galantamine est indiquée dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères. Des réactions cutanées graves (Syndrome de Stevens-Johnson et pustulose exanthématique aiguë généralisée) ont été observées avec ce traitement. Les patients doivent être informés du risque de survenue de ces réactions cutanées graves et de la nécessité d'arrêter le traitement dès l'apparition des premiers signes cutanés.

Une dizaine de médicaments sont actuellement disponibles sur le marché pour la préparation colique, avant une coloscopie ou une chirurgie colique. Si leur effet sur la vacuité colique est comparable, leur composition diffère. Certains sont à base de polyéthylène glycol, d'autres de dérivés anthraquinoniques et certains sont composés de phosphate de sodium (FLEET PHOSPHO SODA®, COLOKIT®, PREPACOL®, NORMACOL LAVEMENT®). Ces produits agissent par hyperosmolarité et forcent l'excrétion de l'eau dans la lumière de l'intestin. La rétention d'eau dans l'intestin provoque le péristaltisme et active l'évacuation du contenu colique. Il a longtemps été considéré que le phosphate de sodium n'était pas absorbé par l'intestin, mais les données collectées depuis plus de 20 ans prouvent le contraire. En effet, le phosphate de sodium est responsable de modifications hydro-électrolytiques transitoires dans les 24h suivant son administration, non seulement par diminution du volume intravasculaire, mais également par augmentation de l'absorption du phosphate et du sodium. L'hyperphosphatémie est la conséquence à la fois d'une augmentation majeure de l'absorption intestinale (la quantité apportée par le médicament est 9 à 16 fois plus importante que l'apport alimentaire de phosphore) et d'une diminution de son excrétion rénale. Chez le sujet sain, le pic de phosphatémie est observé 14h après la première prise et un retour à la normale est constaté en 24h. Ces troubles ioniques sont, chez lui, asymptomatiques et sans conséquence. En revanche, comme l'ont résumé Hoffmanova et al, ces médicaments peuvent être responsables d'une toxicité rénale potentiellement sévère, plus particulièrement chez certains patients à risque. Cette hyperphosphatémie peut être majorée en cas de diminution de la motilité colique physiologique ou induite par des médicaments type anticholinergique (augmentation du temps de présence dans le côlon du médicament et donc de son absorption) ou en cas de défaut d'excrétion rénale. Dans cette seconde situation, de nombreux facteurs de risques ont été identifiés : insuffisance rénale préexistante (pathologique ou liée à l'âge), traitement concomitant par diurétique, inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine, anti-inflammatoire non stéroïdien. Les troubles hydro-électrolytiques observés (hyperphosphatémie, hypocalcémie (en réponse à l'hyperphosphatémie), hyponatrémie, hypokaliémie, hypomagnésémie), s'ils

sont sévères, peuvent être symptomatiques (acidose métabolique, allongement du QT, tétanie, insuffisance rénale). Une autre complication observée avec les phosphates de sodium est la néphrocalcinose par dépôt de cristaux de phosphate dans les tubules rénaux. Cette néphropathie peut se manifester cliniquement dans les 72h suivant la prise du médicament en lien avec l'hyperphosphatémie et l'hypocalcémie. Une hydratation massive et une correction des troubles hydro-électrolytiques permettent généralement une bonne évolution de la fonction rénale. Mais cette néphropathie peut être initialement asymptomatique et être diagnostiquée tardivement (plusieurs semaines voire mois après la prise de la préparation colique). L'absence de prise en charge initiale conduit à une insuffisance rénale potentiellement irréversible avec parfois nécessité de recours à une hémodyalyse voire une transplantation. Les facteurs de risques de ces néphropathies sont : l'âge (certains auteurs vont même jusqu'à déconseiller l'utilisation de ces produits à partir de 55 ans), le sexe féminin, un état de déshydratation préexistant, une maladie rénale chronique, des antécédents de néphrolithiase ou d'infections urinaires, le diabète, les maladies intestinales, certains médicaments, notamment ceux suscités et d'autres, très concentrés dans les urines, ce qui favorise leur propre précipitation dans les tubules rénaux et celle du phosphate.

#### Le CRPV de Bourgogne

Hoffmanová I, Kraml P, Anděl M. Renal risk associated with sodium phosphate medication: safe in healthy individuals, potentially dangerous in others. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(7):1097-110

- Préparations coliques à base de phosphate de sodium = purgatifs osmotiques responsables de surcharge sodée et phosphate.
- Utilisation associée à des troubles hydro-électrolytiques avec ou sans insuffisance rénale, symptomatique chez certains patients à risque.
- Autre complication potentielle = néphrocalcinose, initialement asymptomatique, mais pouvant être responsable d'une insuffisance rénale chronique
- Facteurs de risque de ces 2 types d'effets indésirables = essentiellement l'âge (>55ans), une fonction rénale altérée, un état de déshydratation (notamment favorisé par des médicaments).
- Respect primordial de l'indication de préparation colique et des contre-indications dans le traitement de la constipation.

# Méningiomes et progestatifs.

## Alertes suites...

### Valproate et dérivés - nouvelles conditions de délivrance.

Le valproate (et dérivés) est un principe actif qui expose à un risque élevé de malformations congénitales ainsi qu'à un risque accru de troubles neuro-développementaux. Ces spécialités ne doivent pas être prescrites chez les femmes en âge de procréer, les femmes enceintes, les filles et adolescentes susceptibles de l'être un jour, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. A compter du 31 décembre 2015, aucune délivrance de ces spécialités ne pourra se faire aux patientes sans présentation de la prescription initiale annuelle par un spécialiste et du formulaire d'accord de soins signé.

### Vemurafenib (Zelboraf®) et risque de potentialisation de la toxicité radio-induite.

Zelboraf® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résectable ou métastatique porteur d'une mutation BRAFV600. Des cas de lésions radio-induites sévères, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par radiothérapie avant, pendant ou après un traitement par vemurafenib. Prudence pendant une radiothérapie.

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

Le CRPV de Franche-Comté

Le rôle des progestatifs comme facteur de croissance et/ou comme ayant un rôle inducteur/promoteur dans la survenue de méningiomes dont on sait qu'il existe un déterminisme génétique a fait l'objet de plusieurs travaux. Les facteurs hormonaux sont évoqués par la prévalence féminine qui s'atténue à la ménopause, la décompensation de signes cliniques des méningiomes lors de grossesse, un accroissement plus rapide durant la grossesse lors de méningiome connu, la régression en post-partum, la prise de fortes doses de cyprotérone (AC) à visée féminisante chez des sujets transsexuels rapportée via des case reports. Une augmentation du risque de méningiomes lors d'exposition à de fortes doses d'AC a été discutée à l'EMA en 2009 et retenue chez les patientes traitées par des doses  $\geq 25$  mg par jour d'AC. Les rubriques contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, effets indésirables des spécialités à base AC dosée à plus de 2 mg ont été modifiés en conséquence. Un rapport concernant l'imputabilité des progestatifs dans la survenue et/ou la croissance des méningiomes (représentant 1/3 des tumeurs primitives intracrâniennes en France) à partir des données de la base nationale de pharmacovigilance (44 cas dont 39 sous AC qui possède une action progestative, anti-androgène, antigonatotrope) ainsi qu'une analyse de la littérature réalisée en mars 2014 permet de noter les points suivants :

- Prépondérance des notifications sous AC à doses élevées pendant de longues années,
- Association à des estrogènes dans un certain nombre de cas, âge moyen de diagnostic (46 ans) inférieur à celui rapporté dans la population générale (61 ans),
- Tumeurs essentiellement de grade I (grade également le plus fréquent dans la population générale),
- Absence d'un sous-type histologique particulier lorsqu'il est connu ne permettant pas d'orienter vers une étiologie particulière de même que certains marqueurs immunohistochimiques (Ki67, CD34) lorsqu'ils sont réalisés,
- Diminution de volume tumoral à l'arrêt de l'AC dans 6 cas, récurrences dans 5 cas lors de poursuite du traitement, une stabilité des lésions dans 15 cas à l'arrêt de l'AC,
- Présence de récepteurs à la progestérone (RP) dans 18 cas.

Bernat (2015) retrouve également certaines de ces caractéristiques.

Des cas de mésusage de l'AC sont relevés dans ce rapport et dans la littérature.

Le respect strict des indications ainsi que l'arrêt définitif d'AC doit être réalisé en cas de diagnostic de méningiome. Le risque de méningiome n'est pas démontré lors de prise de contraceptifs oraux oestroprogestatifs et reste controversé lors de traitement hormonal substitutif. Le rôle des hormones sexuelles dans la croissance des méningiomes reste cependant non élucidé. De manière générale, la présence et le rôle des récepteurs à la progestérone (RP), aux estrogènes (RE) et aux androgènes (RA) dans les méningiomes doit être discuté. Les RP ont un taux d'expression faible dans le tissu méningé normal ; dans les méningiomes il s'agit de RP actifs dont la régulation est encore mal connue. Différentes études notent une expression des RP entre 57 et 100 % des cas de méningiomes sans nécessaire exposition préalable à un progestatif ; les RP existent également dans les méningiomes des populations pédiatrique et masculine. Le niveau d'expression des RP est corrélé à un grade tumoral et un taux de récurrence plus bas. Dans les méningiomes, on suggère une surexpression des RP activés de 2 sous-types : RP-A, RP-B dont l'expression est variable et le rôle reste à préciser. La présence de RE est associée à une récurrence et une progression tumorale ; celle des RA est plus abondante chez les femmes que chez les hommes ; ceci doit être discuté en regard de certaines situations d'hyperandrogénie existantes. Le mécanisme exact sous-jacent entre exposition à l'AC et méningiome est inconnu (rôle inducteur et/ou promoteur) et nécessite des études complémentaires.

Le CRPV d'Alsace

ANSM. Compte rendu du CTPV du 18 mars 2014. CT012014033  
Bernat et al, Acta Neurochir (2015) 157 : 1741-6  
Cea-Soriano et al, cancer Epidemiol (2012) 36 : 198-205

- Majoration du risque pour des doses d'AC  $\geq 25$  mg.
- 44 cas identifiés avec prépondérance d'AC à forte dose et au long cours mais association fréquente aux estrogènes.
- Méningiome de grade I le plus souvent.
- Stabilisation ou régression à l'arrêt du traitement dans 22 et 6,5% des cas.
- Relation exacte entre exposition à la cyprotérone et méningiome encore inconnue .

# Vous nous avez rapporté...

## Insuffisance rénale aigüe et troubles électrolytiques après mésusage d'une préparation colique à base de phosphate de sodium

Un patient âgé de 80 ans sans antécédent d'insuffisance rénale et dont le traitement de fond comprend : LASILIX® (furosémide) 20mg/j, TRIATEC® (ramipril) 10 mg j, AMLOR® (amlodipine) 5mg /j, PREVISCAN® (fluidione), ALDACTONE® (spironolactone) 25mg/j, LEVOTHYROX® (lévothyroxine sodique) 100µg/j, JOSIR® (tamsulosine) 0,4mg/j est hospitalisé pour des troubles du comportement. Il présente une constipation opiniâtre, traitée par NORMACOL LAVEMENT® (phosphate de sodium) le 17/02/2015, FLEET PHOSPHO-SODA® (phosphate de sodium) un flacon, le 18/02/2015, puis FORLAX® (macrogol) et LANSOYL® (paraffine liquide).

Alors que la créatinémie était normale à 80 µmol/L le 16/02/2015, la fonction rénale se dégrade rapidement avec une créatinine à 250 µmol/L le 19/02/2015 (clairance selon Cockcroft à 10mL/min) et 727 µmol/L le 21/02/2015. Le ionogramme retrouvait une hyperphosphatémie à 4.83 mmol/L (norme 0,81-1,58), une hypocalcémie à 1.48 mmol/L (norme calcémie corrigée : 2,10-2.55) le 21/02/2015, et une hypokaliémie à 2.6 mmol/L (norme : 3,5-5) le 19/02/2015.

Les traitements par LASILIX®, TRIATEC® ont été suspendus, de même que PREVISCAN® devant un INR à 8 le 20/02/2015 (normal à l'entrée). Le bilan étiologique ne retrouve pas de cause à cette insuffisance rénale organique. La prise en charge a consisté en une hydratation puis le patient a été transféré en néphrologie pour la

réalisation de séances de dialyse. Le 14/08/2015, la créatinine était toujours élevée à 226 µmol/L.

NORMACOL LAVEMENT® et FLEET PHOSPHO-SODA® sont deux spécialités contenant du phosphate de sodium, un laxatif osmotique. Alors que NORMACOL® LAVEMENT est indiqué à la fois dans la préparation aux examens rectosigmoidoscopiques et comme traitement symptomatique de la constipation, FLEET PHOSPHO-SODA® (voie orale) est indiqué uniquement dans la préparation colique (coloscopie totale) et ne doit pas être utilisé pour traiter la constipation ni en association avec d'autres laxatifs contenant du phosphate de sodium. Ces préparations coliques contenant des phosphates peuvent provoquer des insuffisances rénales aiguës et des troubles électrolytiques à type d'hyperphosphatémie, hypocalcémie et hypokaliémie, en particulier chez les sujets à risque (cf article page 2).

Ce patient âgé de 80 ans était traité par un inhibiteur de l'enzyme de conversion et deux diurétiques qui ont pu favoriser la déshydratation et la survenue de ces troubles rénaux et électrolytiques.

L'utilisation de préparation colique expose à des complications rénales et électrolytiques sévères, en particulier chez les patients à risque. Une attention particulière doit être portée aux contre-indications, à une bonne hydratation du patient et au respect du bon usage du médicament. .

Le CRPV de Bourgogne.

## 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](mailto:pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr)

**Bourgogne** 03-80-29-37-42  
fax : 03-80-29-37-23  
[pharmacovigilance@chu-dijon.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-dijon.fr)

**Champagne-Ardenne** 03-26-78-77-80  
fax : 03-26-83-23-79  
[pharmacovigilance@chu-reims.fr](mailto: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](mailto: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](mailto:crpv@chu-nancy.fr)  
<http://crpv.chu-nancy.fr>