

# Echos de Pharmacovigilance

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



N ° 3

AVRIL  
2013

## DANS CE NUMÉRO :

Alertes des autorités de  
Santé p 1-

Médicaments et évènements thrombo-  
emboliques : œstropro-  
gestatifs mais aussi  
immunoglobulines,  
anticancéreux et acide  
tranéxamique p 2

Effets indésirables du  
misoprostol utilisé hors  
AMM en gynécologie-  
obstétrique p 3

Vous nous avez rappor-  
té... 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

Communiquons...

Nos patients sont inquiets. Des informations contradictoires concernant leur santé et la prise en charge médicamenteuse de leurs problèmes médicaux circulent sur tous les supports de communication. Afin d'être rassurés, ils se tournent, à juste titre, vers les professionnels de santé qu'ils côtoient. Nous nous devons de leur donner des réponses claires et adaptées. Ce n'est pas toujours si simple. Bien sûr nous sommes tous convaincus que seule une réponse scientifiquement validée, claire, précise est acceptable. Parfois, nous possédons déjà les réponses, mais parfois non, ou de façon parcellaire. Et reste ce désagréable sentiment d'être sous influence médiatique... Il nous faut croiser nos informations, synthétiser nos données. Nous devons communiquer. Le réseau des CRPV existe déjà, utilisons le, perfectionnons et développons les outils d'information médicale modernes, pratiques, valables et adaptés. Dans chaque CRPV vous pouvez trouver des professionnels de santé à votre disposition pour une aide au diagnostic des effets indésirables, un renseignement ou une expertise et des outils bibliographiques. Enfin notifiez-nous les cas d'effets indésirables graves que vous suspectez, c'est de vous que vient l'alerte que nous avons la possibilité de vérifier, de valider et de transmettre à l'ANSM pour améliorer la sécurité des produits de santé.

Le CRPV de Champagne-Ardenne

## Alertes des autorités de Santé

**Mise en garde concernant les décongestionnants de la sphère ORL renfermant un vasoconstricteur.** Devant la persistance d'effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques malgré les différentes mesures entreprises, l'ANSM rappelle les règles de sécurité et de bon usage relatives à ces produits. Il convient de respecter la posologie maximale journalière, une durée maximale de traitement de 5 jours, et de ne pas associer entre eux ces médicaments (même administrés par des voies différentes). Ils ne doivent pas être utilisés chez l'enfant de moins de 15 ans, ni en cas d'hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée, d'antécédents ou de facteurs de risque d'AVC, d'insuffisance coronarienne sévère ou d'antécédents de convulsion.

**Contraceptifs oraux combinés (COC) et risque de thrombose. Suspension de l'AMM de Diane 35®.** Il existe un risque plus élevé de thrombose veineuse chez les femmes utilisant un COC de 3<sup>ème</sup> génération et un risque de thrombose artérielle augmenté chez les femmes sous COC quelle que soit la génération de pilule utilisée. Compte tenu de ce risque, l'ANSM recommande de privilégier la prescription de COC de 2<sup>ème</sup> génération contenant du lévonorges-

trel, de rechercher les facteurs de risque lors de toute nouvelle prescription d'un COC, d'informer les femmes du risque de thrombose, de les alerter quant aux signes cliniques évocateurs et d'effectuer un suivi clinique de tolérance au traitement contraceptif.

De plus, l'ANSM engage une procédure de suspension de l'AMM de Diane 35® et de ses génériques. N'ayant pas l'AMM en tant que contraceptifs, ils ne doivent plus être utilisés comme tel. Compte tenu du risque thromboembolique, l'ANSM estime que le rapport bénéfice/risque de Diane 35 est défavorable dans le traitement de l'acné. La suspension prendra effet le 21 mai 2013.

**Pradaxa® (dabigatran éxetilate) : contre-indication chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques.** Cette contre-indication fait suite à la mise en évidence d'un risque plus important d'évènements thromboemboliques et hémorragiques chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie pour prothèse valvulaire cardiaque mécanique et traités par dabigatran éxetilate comparés aux patients traités par AVK.

## Alertes suites...

**Revlimid® (lénalidomide) et risque d'effets indésirables hépatiques.** Suite à l'examen récent des données de sécurité de Revlimid®, des cas graves d'atteintes hépatiques ont été rapportés (insuffisance hépatique aiguë, hépatite toxique, hépatite cytolitique, hépatite cholestatique et hépatite mixte cytolitique/cholestatique). Ceux-ci sont survenus chez des patients présentant d'autres facteurs de risque tels que des antécédents de troubles hépatiques ou rénaux, la présence d'infection hépatique ou la prise concomitante de médicaments hépatotoxiques.

**Xagrid® (Chlorhydrate d'anagrélide) et survenue d'effets indésirables cardiovasculaires graves.** Renforcement des mises en garde et précautions d'emploi chez les patients âgés de moins de 50 ans traités par chlorhydrate d'anagrélide. Les effets indésirables graves cardiovasculaires peuvent survenir chez des patients pour lesquels il n'existait pas de suspicion de pathologie cardiaque et dont les examens cardiovasculaires préalables à l'initiation du traitement étaient normaux.

## MÉDICAMENTS ET ÉVÈNEMENTS THROMBOEMBOLIQUES (ETE) : ŒSTROGESTATIFS MAIS AUSSI IMMUNOGLOBULINES, ANTICANCÉREUX ET ACIDE TRANÉXAMIQUE

Le risque thrombotique lié aux **contraceptifs œstroprogestatifs combinés (COC)** figure dans le résumé des caractéristique du produit (RCP) de toutes les spécialités et génériques commercialisés. Historiquement, expliqué par une teneur élevée en œstrogènes (>50µg), ce risque a ensuite été attribué au type de progestatif pour les pilules contenant 20 à 40 µg d'éthinylestradiol (**EE**). Deux publications danoises ont récemment apporté des informations qui éclairent l'actuelle médiatisation du sujet :

La première porte sur une revue des données de la littérature à propos du risque d'ETE veineux<sup>1</sup>. Ce risque serait : (a) 2 fois plus important pour les COC contenant désogestrel, gestodène ou acétate de cyprotérone, en comparaison aux COC contenant noréthisterone, lévonorgestrel ou norgestimate ; (b) 6 fois plus important par rapport à l'absence de traitement par COC ; (c) non augmenté avec les progestatifs seuls.

La deuxième porte sur une cohorte de 1 626 158 femmes danoises, dont 3 311 ont présenté un accident vasculaire cérébral et 1 725 un infarctus du myocarde<sup>2</sup>. Le risque d'ETE artériel augmentait significativement avec l'âge, la dose d'EE mais peu selon le progestatif associé.

Les dernières recommandations de l'ANSM insistent sur la prescription en première intention de COC de 2<sup>ème</sup> génération, comme dans d'autres pays européens. Le recueil des facteurs de risque, en particulier du tabac, reste essentiel et leur présence ne doit pas faire écarter le rôle du contraceptif dans la survenue de l'effet.

**Les anticancéreux** augmentent le risque d'ETE par différents facteurs : toxicité directe au niveau des cellules de l'endothélium vasculaire, diminution des taux de protéines anticoagulantes (AntiThrombine (**AT**), protéines C et S), altération de la fibrinolyse, production de cytokines stimulant l'expression du facteur tissulaire, activation de l'agrégation plaquettaire<sup>3</sup>. Toutes les classes thérapeutiques semblent concernées. Plus précisément, l'incidence des ETE avec les sels de platine varie de 0,9% (oxaliplatine) à 7,8% (cisplatine)<sup>4</sup>. La L-asparaginase induit notamment des déficits sévères en AT. Fluorouracile, bléomycine et mitomycine ont une toxicité endothéliale. Doxorubicine, épírubicine, daunorubi-

cine, cyclophosphamide, gemcitabine et méthotrexate augmentent l'expression de facteurs procoagulants ou diminuent les facteurs anticoagulants.

Concernant l'hormonothérapie, le risque d'ETE veineux semble plus élevé avec le tamoxifène qu'avec les inhibiteurs de l'aromatase dans le cancer du sein, par diminution des taux de protéine S et d'AT et production de radicaux libres par les plaquettes.

Les médicaments anti-angiogéniques (bévacizumab, sunitinib, sorafénib) augmenteraient le risque d'ETE artériel. Thalidomide et lénalidomide sont associés à un risque accru d'ETE veineux<sup>5</sup>.

**Immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) :** une augmentation soudaine du nombre de cas mondiaux d'ETE spontanément rapportés avec Octagam® en 2010 a conduit l'Europe à suspendre temporairement son AMM.

L'analyse rétrospective en Allemagne de 228 cas impliquant différentes Ig IV a mis en évidence, en parallèle de l'élévation de la viscosité sanguine et de la présence de certains anticorps spécifiques, une activité procoagulante de certains lots d'immunoglobulines, révélée par des tests d'hémostase<sup>6</sup>. Les laboratoires concernés ont alors modifié leur procédure de fabrication par l'adjonction d'une étape de purification. S'en est suivi une diminution significative du nombre de cas déclarés en 2011. Une meilleure maîtrise des procédés de fabrication pourrait ainsi diminuer le risque d'ETE lié aux injections d'Ig IV humaines.

**L'acide tranexamique** est un antifibrinolytique indiqué lors des accidents hémorragiques en relation avec une fibrinolyse accrue. Une méta-analyse récente a repris l'ensemble des données disponibles sur son administration en période peropératoire et confirme le bénéfice attendu sur la réduction des transfusions sanguines mais n'écarte pas le risque théorique d'ETE qui reste à évaluer<sup>7</sup>.

Le CRPV de Lorraine

[1] Lidgaard Ø Acta Obstet Gynecol Scand. 2012;91:769-78. [2]. Lidgaard Ø N Engl J Med. 2012;366:2257-66. [3] Haddad TC. Thromb Res 2006; 118,555-68. [4] Falanga A. Thromb Res 2012;129:353-9. [5] Elice F. Best Pract Res Clin Haematol. 2009;22:115-28. [6] Funk M. Vox Sang 2013. doi: 10.1111. [7] Ker K. Br Med J. 2012;344:e3054.

## Alertes suites

**Gilenya® (fingolimod) : renforcement des mesures de surveillance cardiovasculaire.** Il est nécessaire de répéter la surveillance cardiovasculaire pratiquée lors de l'administration de la première dose de Gilenya® en cas de réintroduction après une interruption de traitement et lorsque les patients ont déjà présenté une bradyarythmie à son instauration.

... et des autres pays.

**Etats-Unis : Altération de la vigilance et zolpidem, nouvelles informations de La Food and Drug Administration (FDA).** De nouvelles données témoignent d'un risque non négligeable d'altération de la vigilance le matin, suite à la prise de ce type de traitement. Elle recommande que la dose au coucher soit diminuée et incite les professionnels de santé à mettre en garde les patients sur les risques d'altération de la vigilance.

**Retrouvez toutes les alertes de l'ANSM sur**

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

Le CRPV de Franche-Comté

## Effets indésirables du misoprostol utilisé hors AMM en gynécologie-obstétrique

Le 25/02/2013, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a mis en garde les professionnels de santé sur les risques liés à l'utilisation hors AMM de spécialités Cytotec® (misoprostol) et Gymiso® (misoprostol) qui n'ont pas d'indication dans le déclenchement de l'accouchement.

Le misoprostol est un analogue synthétique de la PGEI qui entraîne une contraction des fibres musculaires lisses du myomètre et un relâchement du col utérin. Ses propriétés pharmacocinétiques dépendent de la voie d'administration. Par voie vaginale la biodisponibilité et la variabilité individuelle sont significativement plus importantes<sup>1</sup>, le pic plasmatique est retardé à 72-80 minutes et la C<sub>max</sub> est diminuée de moitié par rapport à la voie orale<sup>1,2</sup>.

En Gynécologie-obstétrique, le misoprostol n'est indiqué **que par voie orale** et uniquement avec la spécialité Gymiso® 200 µg :

- Dans l'interruption médicale de grossesse intra-utérine, en association à la mifépristone, **au plus tard au 49<sup>ème</sup> jour d'aménorrhée**
- Dans la préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre.

Dans les deux indications la posologie est de 400 µg soit 2 comprimés en 1 prise par voie orale.

Le misoprostol est actuellement utilisé hors AMM :

- par voie vaginale
- pour le déclenchement du travail

Dans ces conditions, différents effets indésirables ont été constatés dont :

1/ Des hyperstimulations utérines, même avec la posologie la plus faible par voie vaginale<sup>3</sup>, entraînant généralement des anomalies du rythme cardiaque fœtal (décélérations, bradycardie)<sup>4</sup>. Il peut arriver que cette hyperstimulation soit si violente qu'elle conduise à la rupture utérine, d'où une utilisation fortement déconseillée sur un utérus cicatriciel<sup>5</sup>. Des cas de rupture utérine sur utérus intact ont également été constatés<sup>6</sup>.

2/ Parmi les complications rares, mais graves, sont également dénombrées des hémorragies de la délivrance et des embolies du fluide amniotique<sup>7</sup>.

3/ Par ailleurs une enquête nationale de Pharmacovigilance est actuellement

en cours sur les risques coronariens encourus par les **mères** traitées par misoprostol.

4/ En 2005, aux Etats-Unis, 4 cas mortels de septicémie (dont 2 à Clostridium sordellii) avaient été signalés dans un contexte d'utilisation par voie vaginale de 800 µg de misoprostol hors AMM, associés à 200 mg de mifépristone par voie orale pour IVG<sup>8</sup>.

Enfin, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié, en avril 2008, des recommandations professionnelles qui rappellent les conditions qui permettent un déclenchement artificiel du travail. Parmi ces méthodes figurent le décollement des membranes et le recours à des spécialités (contenant du dinoprostone) approuvées dans cette indication<sup>9</sup>.

### En bref :

- **Aucune spécialité n'a l'AMM pour le déclenchement artificiel du travail.**
- **Suite à cette utilisation, ont été rapportés des cas graves de rupture utérine, d'hémorragies ou d'anomalies du rythme cardiaque fœtal.**
- **Pas d'AMM pour l'utilisation par voie vaginale.**
- **Pas de données d'efficacité, ni de sécurité d'emploi dans l'interruption médicamenteuse de grossesse à des doses supérieures à 400 µg.**

Le CRPV de Bourgogne

[1] Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. *Obstet Gynecol* 1997 ; 90 :88-92. [2] Tang OS, Schweer H, Lee SW, Ho PC. *Reproduction* 2002 ; 17:332-36. [3] Ewert K, Powers B, Robertson S, Alfirovic Z. *Obstetrics and Gynecology* 2006 ; 108 : 1130-7. [4] Ramsey PS, Meyer L, Walkes BA, Harris D, Ogburn PL, Heise RH, et al. *Obstetrics and Gynecology* 2005 ; 105 : 85-90. [5] Wing DA, Lovett K, Paul RH. *Obstetrics and Gynecology* 1998 ; 91 : 828-830. [6] IVG médicamenteuse : rappel des conditions d'utilisation de la mifépristone et du misoprostol : Lettre aux professionnels de santé (18/10/2005). Afssaps. [7] Mise en garde sur les risques potentiels liés à l'utilisation hors AMM du Cytotec (misoprostol) dans le déclenchement de l'accouchement Point d'information (25/02/2013) ANSM. [8] Thomas A, Jophy R, Maskhar A, Thomas RK. *BJOG* 2003 ; 110 : 217-8. [9] Kramer M.S. *The Lancet* 2006 ; 368 : 1444-1448

## Vous nous avez rapporté... Encore et toujours l'amiodarone !

Un patient de 65 ans (FeVG à 15%) présente des troubles du rythme ventriculaire ; un traitement par Cordarone® IV est prescrit (300 mg sur 2 heures). Au bout d'une heure alors qu'il a reçu 100 mg il présente une hypotension sévère (PaS à 40 mmHg) nécessitant l'administration de noradrénaline 6 mg/h de manière prolongée. L'évolution est favorable.

Deux autres cas nous sont rapportés.

Selon les essais cliniques et la littérature, l'hypotension survient chez environ 20% des patients traités.

L'amiodarone a un effet inotrope négatif faible et transitoire et une action vasodilatatrice. La conjonction de ces 2 effets peut à elle seule expliquer une hypotension mineure mais le ralentissement du débit de perfusion corrige l'hypotension. Exceptionnellement, un collapsus cardio-circulatoire, quelquefois d'évolution fatale, survient bien que la reconstitution, la voie d'administration, la posologie, la vitesse de perfusion soient respectées.

Les formes injectables d'amiodarone (Cordarone® et Amiodarone Aguetant®, spécialités disponibles en France) comportent deux solvants : le polysorbate 80 (Tween 80) et l'alcool benzylique. Les effets indésirables de l'alcool benzylique sont bien documentés, particulièrement en Pédiatrie. Outre l'acidose métabolique, l'insuffisance respiratoire et les troubles neurologiques, des hypotensions avec collapsus cardio-circulatoire ont été décrites.

Chez des chiens anesthésiés, l'amiodarone associée au polysorbate 80 entraîne une chute de 60 % de la PA moyenne et une chute du débit cardiaque comparative-ment à l'amiodarone seule<sup>1</sup>. D'autres études animales<sup>2</sup> mais également cliniques<sup>3,4,5</sup> ont confirmé ces résultats.

Dans ce contexte, il est important de sensibiliser réanimateurs, urgentistes et cardiologues au rôle du polysorbate 80 et de l'alcool benzylique. Une formulation d'amiodarone sans solvant ne nécessitant pas de reconstitution a été approuvée en novembre 2010 par la FDA (Nexterone® laboratoires Baxter). Son utilisation pourrait être envisagée en Pédiatrie mais en l'absence d'essais contrôlés elle ne peut être recommandée dans cette population.

Le CRPV d'Alsace

[1] Gough WB, Zeiler RH, Barreca P, El Sherif N. J Cardiovasc Pharmacol 1982 ; 4 : 375-80. [2] Cushing DJ, Cooper WD, Gralinski MR, Lipicky R. Clin Exper Pharmacol Physiol 2010 ; 37 : 358-61. [3] Kowey Pr, Marinchak RA, Rials SJ et al. JACC 1997 ; 29(6) : 1190-8. [4] Somberg JC, Rimar S, Bailin SJ et al. Am J Cardiol 2004 ; 93 : 576-81. [5] Masi S, Clément de Cléty S, Anslot C, Detaille T. Br J Clin Pharmacol 2008 ; 67(6) 691-3.

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.

### Coordonnées

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