

Echos de Pharmacovigilance

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



N ° 5

NOVEMBRE
2013

DANS CE NUMÉRO :

Alertes des autorités de
Santé p 1-3

Hypersensibilité
aux biothérapies p 2

Le tendon d'Achille
des
fluoroquinolones 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

La colchicine est un médicament dangereux quand il est mal utilisé comme en témoignent les cas d'effets indésirables graves, parfois mortels, régulièrement déclarés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

La colchicine est un **poison du fuseau** bloquant la mitose. Si son bénéfice n'est pas à remettre en cause, elle peut être très toxique en raison d'une marge thérapeutique étroite, de son métabolisme (impliquant la P-glycoprotéine et le cytochrome P450 3A4) et de son excrétion rénale responsables de nombreuses interactions médicamenteuses et contre-indications (notamment macrolides et PYOSTACINE®). Rappelons qu'il n'y a pas d'antidote spécifique. Ainsi, des situations sont particulièrement à risque de surdosage : le grand âge, l'insuffisance rénale et la prescription d'un médicament interagissant avec la colchicine. La diarrhée peut être l'un des premiers signes de surdosage et peut être masquée par la prise d'un ou plusieurs anti-diarrhéiques que ce soit dans une association libre ou fixe (COLCHIMAX®). Toute survenue de diarrhée ne cédant pas rapidement doit donc faire arrêter immédiatement le traitement.

Il est donc indispensable que chacun, professionnel de santé et patient, ait conscience de ces risques. En adaptant les posologies aux facteurs de risque, en respectant les contre-indications et en interdisant l'automédication, nous pouvons tous contribuer à prévenir ces effets indésirables.

Le CRPV de Bourgogne

Alertes des Autorités de Santé

Suspension des autorisations de mise sur le marché des spécialités à base de dihydroergotamine, dihydroergocristine, dihydroergocryptine et nicergoline.

En Janvier 2012, une évaluation européenne des médicaments contenant de la dihydroergocryptine-caféine, de la dihydroergocristine, de la dihydroergotamine ou de la nicergoline a été initiée par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du médicament (EMA). Cette évaluation a été réalisée suite à la survenue de cas graves de fibrose et d'ergotisme avec certains dérivés de l'ergot de seigle identifiés par les autorités sanitaires françaises. Le CHMP a analysé toutes les données disponibles concernant les bénéfices et les risques de ces médicaments, incluant les données des études cliniques, les cas de pharmacovigilance rapportés depuis la commercialisation et les données de la littérature. Le CHMP a conclu qu'une possible association entre la survenue de réactions fibrotiques ou d'ergotisme et la prise de ces médicaments ne peut être exclue. La gravité de tels effets indésirables et la possibilité d'une issue fatale sont soulignées. Un mécanisme pharmacologique plausible a été décrit pour ces réactions. Le Comité a noté que, compte tenu de l'apparition tardive des symptômes, le diagnostic de fibrose est difficile à établir, et que ces fibroses ne sont pas toujours réversibles. Par ailleurs, le Comité a considéré que les preuves d'un bénéfice cliniquement significatif de ces médicaments étaient très limitées. En conclusion, le CHMP a estimé que, compte tenu des données d'efficacité limitées dans ces indications, il n'est pas justifié d'exposer les patients aux risques de fibrose et d'ergotisme, les bénéfices de ces médicaments ne contrebalançant plus leurs risques. Il a recommandé que les Autori-

sations de Mise sur le Marché (AMM) de ces médicaments ne soient pas maintenues. Ces médicaments feront prochainement l'objet d'une suspension d'AMM et d'un rappel des lots présents sur le marché.

Fentanyl transmuqueux - Rappel de ses effets indésirables et de la nécessité de bien respecter ses indications.

Du fait de leurs risques d'effets indésirables et de mésusage, les spécialités de fentanyl par voie transmuqueuse à action rapide sont soumises à un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance. Des données récentes issues du suivi de pharmacovigilance font toujours état d'effets secondaires liés aux opioïdes mais aussi de réactions au niveau du site d'administration (buccal ou nasal). Une augmentation des cas de mésusage est également constatée (utilisations hors indication cancéreuse, traitement de fond inexistant ou insuffisant, doses prescrites excessives, abus et pharmacodépendance).

Les nouveaux anticoagulants oraux (Pradaxa®, Xarelto®, Eliquis®) - Médicaments sous surveillance renforcée.

Ils font, comme tous les nouveaux médicaments, l'objet d'un suivi renforcé de leur sécurité d'emploi en France et en Europe. Les données de sécurité d'emploi des nouveaux anticoagulants oraux (NACO) ne mettent pas en évidence de risque hémorragique supérieur à celui des anticoagulants de la génération précédente (Antivitamines K). L'ANSM rappelle que la mise en place d'un traitement anticoagulant doit se conformer aux indications, doses et précautions d'emploi spécifiques à chaque médicament. Les patients ne doivent pas arrêter leur traitement sans avis médical.

Alertes suites...

**Rispéridone, Pali -
péridone et syndrome
de l'iris hypotonique
peropératoire (SIHP).**

Le SIHP est associé à un risque accru de complications opératoires. Ainsi, il convient d'interroger les patients devant subir une chirurgie de la cataracte lors de la consultation pré-opératoire afin de se renseigner sur un traitement en cours ou antérieur à base de rispéridone, palipéridone ou palmitate de palipéridone.

Les chirurgiens ophtalmologistes devront aborder cette chirurgie avec prudence. En cas de suspicion de SIHP, des mesures appropriées pourront être nécessaires afin de maîtriser un prolapsus de l'iris pendant la chirurgie.

**Piribédil - Restriction
des indications de ces
spécialités à la maladie
de Parkinson.**

Suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de piribédil par voie orale (Trivastal* 20 mg et Trivastal* 50 mg LP), l'ANSM a conclu que le rapport bénéfice/risque de ces spécialités dans certaines indications est désormais défavorable. Ces deux spécialités sont désormais indiquées uniquement dans le traitement de la maladie de Parkinson, soit en monothérapie, soit en association avec la dopathérapie d'emblée ou secondairement.

**Vismodegib (Erivedge®)
Information impor-
tante pour une utiliza-
tion sûre, comprenant
un programme de pré-
vention de la grossesse.**

Le vismodegib (traitement du cancer baso-cellulaire métastatique ou localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées) peut entraîner la mort embry-foetale ou des anomalies congénitales sévères lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Un Programme de Prévention de la Grossesse (PPG) a été mis en place pour ce médicament. Des mesures de prévention de la grossesse sont obligatoires pendant et après le traitement des femmes en âge de procréer. Des mesures de prévention sont également nécessaires chez les hommes.

Hypersensibilité aux biothérapies

Dans une excellente synthèse, A. Barbaud^{1,2} expose certains cas d'hypersensibilité ou mimant une hypersensibilité induits par différentes biothérapies en soulignant leur possible mécanisme ainsi que la conduite à tenir dans certains cas. La classification de ces effets n'est pas basée sur la classification de Gell et Coombs. Pichler³ propose une classification des effets imputables plus adaptée aux biothérapies: le type alpha est lié à un taux élevé de cytokines, le type bêta est une hypersensibilité (IgE-, IgG- ou T médiée), le type gamma regroupe des syndromes de déséquilibre immunitaire cytokinique pouvant se traduire par une immunodéficience, ou des manifestations auto-immunes ou des manifestations allergiques. Une classification du grade de sévérité allant de 1 à 5 est proposée².

Les réactions lors de la perfusion sont souvent rapportées avec des Ac monoclonaux chimériques de souris anti-cytokine (rituximab, infliximab) ou anti-récepteurs humains (omalizumab, cétuximab, natalizumab, trastuzumab). Une conduite à tenir est proposée et peut se faire en milieu hospitalier spécialisé en fonction du grade de sévérité. Des inductions de tolérance sont également préconisées pour certaines biothérapies.

Les réactions eczémateuses aux anti-TNF α n'empêchent pas la poursuite du traitement sous dermocorticoïdes. Les réactions au point d'injection surviennent assez rapidement et peuvent disparaître lors de la poursuite du traitement. Il n'existe pas de réaction croisée entre les anti-TNF α du fait de leur différence de structure.

Des réactions de type alpha sont assez fréquentes avec les inhibiteurs de l'EGFR (erlotinib, cétuximab) et sont regroupées sous le nom de PRIDE (papulo-pustules, dysrégulation pileaire, *itching*, *dryness*, eczéma).

Les réactions anaphylactoïdes au cétuximab ont une place particulière du fait de leur relative fréquence, de leur caractère de gravité et de leur pathogénie expliquée par l'existence d'une structure alpha-GAL. Il peut exister une sensibilisation antérieure IgE médiée à l'alpha-GAL, oligosaccharide présent dans de nombreuses protéines de la plupart des mammifères.

Les réactions cutanées aux inhibiteurs multi-kinases (sorénafib, sunitinib) sont fréquentes (exanthème, desquamation, prurit, eczéma) ; leur mécanisme est inconnu.

Parmi les inhibiteurs de tyrosine kinase, l'imatinib est à l'origine de toxidermies, dont

des formes graves (PEAG, DRESS et syndrome de Lyell). Un mécanisme dose-dépendant est évoqué.

Lors de traitement de lymphomes par rituximab, des réactions à la perfusion liées à la lyse brutale de lymphocytes B et à l'activation du complément sont observées. La reprise du traitement sous anti-HI et corticoïdes, à un débit de perfusion de 50 mg/h et en soins intensifs peut être conseillée. Des inductions de tolérance ont également été réalisées.

Lors de réactions au site d'injection de l'interféron, un traitement par dermocorticoïdes permet la poursuite du traitement. Lors d'exanthèmes généralisés avec les interférons, A. Barbaud (2) préconise des tests cutanés et une induction de tolérance.

Les réactions anaphylactiques avec omalizumab (Ac monoclonal anti-IgE), exceptionnelles, semblent se produire chez les patients ayant des antécédents d'anaphylaxie. Des modalités de surveillance des patients après les injections ont été préconisées ainsi qu'une éducation du patient à l'utilisation de stylo d'adrénaline.

Devant une réaction anaphylactoïde avec natalizumab, la présence d'Ac anti-natalizumab fait interrompre le traitement. Lors d'une réaction d'hypersensibilité et en l'absence d'Ac anti-natalizumab, une corticothérapie et une réduction de la vitesse de perfusion sont proposées.

La connaissance de ces effets indésirables d'hypersensibilité mais surtout pseudo-allergiques imputables aux biothérapies est importante pour tous les praticiens. Le recueil et l'analyse de ces cas par les centres de pharmacovigilance et les services de dermatologie et d'allergologie permettront d'affiner les diagnostics et les conduites à tenir.

Le CRPV d'Alsace

1. Rev Fr Allergologie 53 (2013) 174-78

2. Eur j Dermatol 2011 ; 21(5) : 667-74

3. Allergy 2006 ; 61 :912-20

En bref:

- Une nouvelle classification des états d'hypersensibilité imputables aux biothérapies.
- Une réaction évoquant une hypersensibilité n'impose pas obligatoirement un arrêt définitif selon la biothérapie concernée.
- Des protocoles d'induction de tolérance peuvent parfois être réalisés.
- Toute réaction doit être déclarée.

Alertes suites

Panitumumab (Vectibix®) et nouvelle recommandation concernant le statut mutationnel RAS.

La détermination du statut mutationnel *RAS* (exons 2, 3 et 4 de *KRAS* et de *NRAS*) est obligatoire avant d'envisager un traitement par panitumumab (Vectibix®), afin de s'assurer que seuls les patients avec un statut sauvage (non muté) reçoivent le traitement. Cette recherche de mutations sur les échantillons tumoraux doit être effectuée par l'une des 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers soutenues par l'INCa. Pour plus d'informations, consultez la liste des plateformes et des "correspondants *RAS*" disponible sur le site de l'INCa (<http://www.e-cancer.fr/soins/les-traitements/l'accès-aux-therapies-ciblées/les-plateformes-de-génétique-moléculaire-des-cancers>).

Ondansétron et allongement de l'intervalle QT (Zophren® IV).

Chez l'adulte, l'ondansétron administré par voie IV entraîne un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT corrigé pouvant être à l'origine de torsades de pointe et d'arythmie cardiaque susceptibles de menacer le pronostic vital. De nouvelles recommandations importantes concernant l'utilisation par voie intraveineuse de l'ondansétron à doses répétées et chez le patient âgé, dans la prise en charge de la prévention et du traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie, sont communiquées aux professionnels de santé.

Toutes les info sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/>
Actualité

Le CRPV de Champagne Ardenne

Le tendon d'Achille des fluoroquinolones...

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques à large spectre ayant une bonne diffusion cellulaire, utilisés pour traiter des infections à localisations diverses. Ces molécules sont associées à un risque accru de tendinopathie. Cet effet indésirable est rare mais grave pouvant aller jusqu'à une rupture du tendon. Tendinite et rupture tendineuse impliquent le plus souvent le tendon d'Achille mais également d'autres tendons comme celui de la coiffe des rotateurs, de la main, des biceps, et du pouce.¹

Stephenson *et al.* ont réalisé une revue de la littérature des différentes études observationnelles évaluant le lien entre tendinopathie et fluoroquinolones. Au total, 16 études ont été retenues parmi lesquelles : 5 étaient spécifiques de la rupture du tendon d'Achille et 3 de la tendinite d'Achille.² Ainsi l'utilisation de fluoroquinolones, comparée aux céphalosporines, est associée à une augmentation du risque de tendinopathie (incluant les tendinites, les ruptures tendineuses et péri-tendinites; RR: 6,3; IC 95% : 2,3-17,5) ainsi qu'à une augmentation du risque de rupture tendineuse (tendon d'Achille et autre tendon). Cet événement peut être considéré comme rare puisque l'incidence retrouvée variait de 0.08% à 0.2%.

Pour les tendinites spécifiques du tendon d'Achille, bien que les études soient controversées, il existerait une augmentation statistiquement significative du risque de tendinite chez les sujets exposés aux fluoroquinolones (OR: 4,4; IC 95%: 3,3-5,9) et plus particulièrement chez les plus de 60 ans (OR: 3,1; IC 95%: 2,0-4,8). Les délais de survenue vont de 15 jours à 18 mois. Le premier mois de traitement semble plus à risque pour la survenue de tendinopathie et de rupture du tendon d'Achille, mais une augmentation du risque existe jusqu'à 6 mois (OR: 2,4; IC 95%: 1,5-3,7). Des cas survenus plusieurs mois après la fin du traitement ont également été rapportés¹.

En ce qui concerne les facteurs de risque, le premier identifié est l'âge. Le sujet de plus de 60 ans a plus de risque de développer une tendinite et/ou une rupture tendineuse. Le second facteur de risque identifié est la prise de corticoïdes avec une augmentation du risque de rupture tendineuse (tendon d'Achille ou autre localisation) par rapport à l'utilisation de fluoroquinolones seules.

En ce qui concerne les différentes molécules, l'utilisation d'ofloxacine est associée à un risque élevé de développer une tendinite (RR: 4,9; IC 95% : 1,6-15,1), une tendinite du tendon d'Achille (RR: 10,1; IC 95% : 2,2-46,0) ainsi qu'une rupture du tendon d'Achille (OR: 28,4; IC 95% :7-115,3).

D'autres facteurs de risque sont identifiés de manière plus anecdotique, tel qu'un potentiel effet-dose avec une augmentation du risque lors de doses élevées ou cumulées. L'obésité serait également associée à une augmentation du risque de rupture du tendon d'Achille (OR: 2; IC 95%: 1,2-3,1). Le diabète et l'insuffisance rénale pourraient également être considérés comme des facteurs de risque. En revanche, en ce qui concerne le sexe, les études sont contradictoires et n'aboutissent à aucun consensus.

Le mécanisme physiopathologique de cet effet n'est pas complètement élucidé mais pourrait s'expliquer par une augmentation de la dégradation de la matrice cellulaire du tendon, une diminution de sa synthèse et une diminution de l'activité des fibroblastes, qui fragiliseraient le tendon et accroîtraient le risque de rupture. Les fluoroquinolones, de par leur propriété chélatrice de cations, pourraient fragiliser le tendon par altération de la stabilité de la structure cellulaire.

A noter que des cas de tendinopathie ou de rupture tendineuse ont été rapportés suite à une prise unique et que l'exercice physique reste un facteur de risque!

Les tendinopathies associées aux fluoroquinolones restent des événements indésirables à surveiller et à déclarer à votre Centre Régional de Pharmacovigilance !

Le CRPV de Franche-Comté

1. FDA : Information for Healthcare Professionals: Fluoroquinolone Antimicrobial Drugs.
2. Tendon Injury and Fluoroquinolone Use: A Systematic Review. Stephenson AL, Wu W, Cortes D, Rochon PA. *Drug Saf.* 2013;36: 709-21.

En bref : Fluoroquinolones et tendinite/rupture tendineuse

- Un effet rare mais grave... à déclarer!
- Qui survient plutôt en début de traitement.
- L'âge et les corticoïdes sont les principaux facteurs de risque associés.

Vous nous avez rapporté...

AINS et phlegmon amygdalien, cellulite cervicale, cellulite cervicomédiastinale...

Une femme de 22 ans, présentant une symptomatologie rhinopharyngée depuis un mois, consultait en urgence en ORL en raison de l'apparition depuis la veille d'une fièvre avec aphagie, dysphonie et trismus. Elle avait pris du paracétamol en automédication et depuis 3 jours Rhinadvil® rhume (ibuprofène-pseudoéphédrine) prescrit par son médecin. L'examen mettait en évidence un phlegmon péri-amygdalien droit. Le bilan biologique objectivait 9900 globules blancs/mm³ et la PCR était élevée à 171 mg/l. L'évolution était favorable après antibiothérapie par voie intraveineuse pendant quelques jours puis relais per os.

Une femme de 75 ans, sans antécédent particulier, était hospitalisée en urgence en ORL pour une dysphagie avec dyspnée et trismus. On retrouvait la notion d'une pharyngite depuis quelques jours et la prise d'ibuprofène en automédication (6 comprimés au cours des 2 jours précédant l'hospitalisation). Le scanner mettait en évidence plusieurs collections cervicales. Elle était immédiatement prise en charge chirurgicalement pour une cervicotomie avec trachéotomie. Simultanément, une antibiothérapie intraveineuse était initiée. L'évolution se compliquait quelques jours plus tard d'une extension médiastinale nécessitant une thoracotomie. La durée de l'hospitalisation dépassait finalement 2 mois et la patiente conservait des troubles de la déglutition.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont l'ibuprofène, sont suspectés de favoriser la survenue d'infection ORL sévères, nécessitant une prise en charge parfois multidisciplinaire et un transfert en réanimation.

Les ORL français constatent sur les dernières années une augmentation du nombre d'infections compliquées avec notamment des collections polymicrobiennes.

Ces collections comprennent parfois *Staphylococcus aureus* ou streptocoque A, mais le plus souvent des streptocoques du groupe milleri (*St. constellatus*, *anginosus*...), ainsi que des germes anaérobies (*Prevotella*, *Fusobacterium*...).

Plusieurs études ont dernièrement été publiées à ce sujet et le rôle des AINS, tout comme celui des corticoïdes est évoqué dans les infections d'origine ORL ou dentaire, sans pouvoir être clairement démontré¹⁻³.

Le mécanisme reste mal précisé mais la capacité des AINS à favoriser les infections bactériennes graves avait déjà conduit à une mise en garde de leur utilisation chez les enfants atteints de varicelle⁴.

L'ensemble de ces données doit inciter à la prudence de leur prescription et de leur prise en automédication lors d'une infection bactérienne, en particulier ORL ou dentaire.

Le CRPV de Lorraine

1. Thiebaut S et al. Prise en charge des cellulites cervicales avec ou sans extension médiastinale: à propos de 17 cas. Rev Laryngol Otol Rhinol 2010;13:1-4

2. Righini CA et al. Cellulites cervicales extensives et médiastinite descendante nécrosante. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 2007;124:292-300.

3. Petitpas F et al. Factors associated with the mediastinal spread of cervical necrotizing fasciitis. Ann Thorac Surg 2012;93:234-8.

4. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61902232&typedoc=R>

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
<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>