

# Echos de Pharmacovigilance

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



N ° 7

AVRIL 2014

## DANS CE NUMÉRO :

Alertes des autorités de  
Santé p 1-3

La carbamazépine, la  
génétique en plus p 2

Pilules et accidents  
thrombo-emboliques : à  
propos de l'étude natio-  
nale menée par les  
CRPV 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

Une nouvelle vague de médiatisation a lieu contre la vaccination contre le papillomavirus (HPV). Ces attaques mettent en cause, au-delà de la question de la vaccination anti-HPV, la vaccination en France en général. Les « informations » reposent sur un mélange de méfiance, de contre-vérités, d'impressions personnelles etc. Ces communications émanant d'une certaine presse, d'associations, d'avocats etc, ne font jamais référence aux actualisations des données de sécurité présentées et publiées au niveau international par différentes instances réglementaires. Elles font encore moins référence aux données d'efficacité. Pourquoi ?

Il est difficile de communiquer sur le risque en médecine mais plus encore dans le domaine du vaccin où existe, outre un bénéfice personnel, un bénéfice populationnel.

Les nouvelles données internationales ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque favorable de cette vaccination. Cette information sera-t-elle divulguée par les anti-vaccinaux ? C'est pourtant ce qu'on dénomme la communication scientifique.

Le CRPV d'Alsace

## Alertes des Autorités de Santé

### Olmésartan – Entéropathies sévères

L'olmésartan multiplie le risque d'entéropathies sévères par 2,27 par rapport aux IEC. Ce risque augmente avec la durée d'exposition. Le risque absolu reste toutefois faible. Il s'agit d'un effet propre à l'olmésartan, et non d'un effet de classe. Dans l'attente d'une modification des RCP au niveau européen, l'ANSM rappelle de :

- Préférer un ARA2 autre que l'olmésartan, si l'initiation d'un ARA2 est nécessaire,
- Prendre avis auprès d'un gastroentérologue devant des signes cliniques évocateurs d'entéropathie,
- Considérer l'arrêt de l'olmésartan, si aucune autre cause ne semble être à l'origine de ce tableau clinique.

### Dompéridone – Mise en garde de l'ANSM

- Reconsidérer l'utilité de toute nouvelle prescription,
- Pour les patients actuellement traités et en l'absence de troubles cardiaques, poursuivre la dompéridone et éventuellement reconsidérer le traitement lors d'une prochaine consultation,
- Respecter strictement les indications et prendre en compte le risque cardiaque, dont l'allongement du QT,

limiter la prescription à la durée de traitement la plus courte (usuellement 7 jours maximum) et à la posologie la plus faible possible (maximum 30 mg/j chez l'adulte).

### Métoclopramide - Actualisation des indications et de la posologie

Afin de limiter le risque d'effets indésirables notamment neurologiques, prescription pour une courte durée (maximum 5 jours) dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements, avec des indications limitées. Réservé en seconde intention chez les enfants de plus d'un an.

### Baclofène - Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

Prescription après échec des autres traitements disponibles chez les patients alcoolodépendants dans :

- L'aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez des patients dépendants à l'alcool,
  - La réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de consommation tel que défini par l'OMS chez des patients alcoolodépendants à haut risque.
- Dans ces indications, les effets indésirables neuropsychiatriques sont les plus fréquemment rapportés.

### Contraceptifs hormonaux combinés – Risque thromboembolique

Risque plus faible pour les contraceptifs faiblement dosés (moins de 50 µg d'éthinylestradiol) et pour les progestatifs lévonorgestrel, noréthistérone et norgestimate. Identifier les facteurs de risque individuels de thrombose veineuse et rester attentif à leur manifestation clinique.

### Lénograstim (Granocyte®) - Syndrome de fuite capillaire (SFC)

Des SFC ont été observés, comme pour les autres G-CSF, chez les patients traités par chimiothérapie et chez un donneur sain dans le cadre d'une mobilisation des cellules souches progénitrices dans le sang circulant. La sévérité et la fréquence sont variables, parfois d'évolution fatale. Le SFC est caractérisé par une hypotension, une hypoalbuminémie, un œdème et une hémococoncentration.

### Insuline glargine - Risque de cancer non prouvé

Une possible augmentation du risque de survenue de cancer chez les patients diabétiques traités par insuline glargine a été suggérée en 2009. Des résultats récents n'ont pas confirmé ce risque. Aussi, le rapport bénéfice/risque de ce médicament reste toujours favorable.

La carbamazépine est un anticonvulsivant. Elle est utilisée, en monothérapie ou en association, dans le traitement des épilepsies partielles, avec ou sans généralisation secondaire et dans les épilepsies généralisées. En psychiatrie, elle est utilisée dans la prévention des rechutes des troubles bipolaires, notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium ainsi que dans le traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque. Elle est indiquée, en neurologie, dans le traitement des névralgies du trijumeau, du glossopharyngien et des douleurs neuropathiques de l'adulte.

Son mécanisme d'action se situe principalement au niveau des canaux sodiques voltage-dépendants, les autres mécanismes étant partiellement élucidés. Par ailleurs, la diminution de la libération du glutamate et la stabilisation des membranes neuronales peuvent essentiellement expliquer les effets antiépileptiques. Les propriétés antimaniaques de la carbamazépine semblent être dues à l'effet dépressif sur la régénération de la dopamine et de la noradrénaline. Ses concentrations plasmatiques thérapeutiques chez l'adulte doivent être comprises entre 4 et 12 µg/ml. Elle est métabolisée par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450.

### C'est un inducteur enzymatique.

Ses effets indésirables les plus fréquents sont des étourdissements, une somnolence, une fatigue et des troubles ataxiques et corticaux. Des atteintes hépatiques sont également fréquentes mais généralement sans retentissement clinique. Les atteintes cutanées sont peu fréquentes mais elle peut être responsable de diverses formes de réactions d'hypersensibilité, allant de l'exanthème maculopapuleux à des réactions cutanées sévères. Il est connu que des patients avec un phénotype particulier sont plus à risque de développer ce type de pathologie. Dans les populations chinoises d'origine Han et d'autres populations asiatiques, il existe une forte corrélation entre le HLA-B1502, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (SJS-TEN) chez des patients traités par carbamazépine. Cette corrélation n'a pas été mise en évidence dans les populations européennes exprimant le HLA-B1502.

D'autres typages HLA sont maintenant mis en cause. Il a été évoqué ces dernières années, que, chez les populations d'origine européenne et japonaise, l'allèle HLA-A3101 serait associé à une augmentation du risque de réactions cutanées induites par la carbamazépine. Ces atteintes cutanées décrites correspondent à des SJS-TEN, des syndromes d'hypersensibilité médicamenteux avec éosinophilie et symptômes sys-

témiques (DRESS syndrome), des pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG) ou plus simplement à des éruptions maculopapulaires chez les populations d'origine européenne et japonaise. Toutefois, les données sont insuffisantes pour recommander un dépistage de l'allèle HLA-A3101 avant l'instauration du traitement. L'étude (1) publiée dans "The New England Journal of Medicine" en 2011 porte sur 22 patients ayant présenté un syndrome d'hypersensibilité, 43 patients, un exanthème maculopapuleux et 3987 patients contrôles. La présence de l'allèle HLA-A3101 a été associée à des réactions d'hypersensibilité chez les sujets d'ascendance nord-européenne. La présence de l'allèle HLA-A3101 peut augmenter le risque de réactions cutanées de 5,0% dans la population générale à 26,0% chez les sujets originaires du nord de l'Europe, alors que son absence peut réduire le risque de 5,0% à 3,8%.

La fréquence de l'allèle HLA-A3101 varie considérablement selon les populations. L'allèle HLA-A3101 a une prévalence de 2 à 5% dans les populations du nord de l'Europe et environ 10% dans la population japonaise. Si les patients d'origine européenne ou japonaise sont connus pour être positifs pour l'allèle HLA-A3101, l'utilisation de la carbamazépine peut être envisagée si le bénéfice prévaut sur le risque encouru.

Une recherche des allèles HLA-B1502 et HLA-A3101 doit être effectuée autant que possible avant instauration d'un traitement par la carbamazépine chez certains patients.

Reste le débat éthique sur l'identification des populations concernées en pratique courante puis à réaliser une évaluation pharmaco-clinico-économique d'un test de prédisposition génétique...

Le CRPV de Champagne Ardenne

1. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperaviciute D, Carrington M, et al. HLA-A\*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. The New England journal of medicine. 2011 Mar 24;364(12):1134-43

### En bref :

- Risque majoré d'atteintes cutanées potentiellement graves selon l'expression de l'allèle HLA-B1502 connue dans certaines populations.
- Présence de l'allèle HLA-A3101 dans les populations du nord de l'Europe et japonaises également associé à un risque majeur d'atteinte cutanée.
- Recherche des allèles HLA-B1502 et HLA-A3101 avant instauration d'un traitement ?

### Ranélate de strontium (Protelos®) – Nouvelles restrictions d'indication

Le CHMP (Comité des médicaments à usage humain) recommande le maintien sur le marché de PROTELOS® en restreignant l'indication uniquement en cas d'impossibilité d'utilisation d'autres alternatives thérapeutiques (contre-indications et intolérance) chez des patients à risque élevé de fracture atteints d'ostéoporose. Les contre-indications cardiovasculaires restent inchangées.

### Acitrétine (Soriatiane®) - Changement des modalités de prescription

Prescription initiale désormais réservée aux dermatologues, renouvellement non restreint. Bien informer toute femme en âge de procréer qu'un tel traitement est incompatible avec une grossesse, pendant toute la durée du traitement et au cours des 2 années qui suivent l'arrêt, en raison du risque de stockage dans les graisses d'un métabolite tératogène, dont la formation est favorisée par la consommation d'alcool.

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

Le CRPV de Bourgogne

## Pilules et accidents thrombo-emboliques : à propos de l'étude nationale menée par les CRPV...

Suite à la polémique relative aux accidents thrombo-emboliques (AT) survenus chez des patientes recevant un traitement contraceptif oral, le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance a, sur la demande de l'ANSM, mis en place une étude de terrain observationnelle transversale en collaboration avec les Départements d'Information Médicale de leur CHU. Cette étude avait comme objectifs i) de déterminer le nombre de femmes exposées à une contraception hormonale ou à l'acétate de cyprotérone ayant été hospitalisées en 2012 avec un diagnostic d'évènement thrombo-embolique ; ii) d'analyser les facteurs de risque de thrombose veineuse ou artérielle associés et iii) d'évaluer la proportion de notification spontanée de ce type d'évènement (1). L'étude s'est basée sur une requête du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information de 30 centres hospitaliers universitaires sur l'année 2012 et a permis d'identifier 803 cas d'AT (embolie pulmonaire, thrombose veineuse cérébrale, ischémie cérébrale ou infarctus du myocarde) chez des patientes âgées de 15 à 49 ans et exposées à un contraceptif hormonal ou à l'acétate de cyprotérone.

### Nature des accidents thromboemboliques et facteurs de risque

D'un point de vue théorique, les AT se divisent en deux groupes : ceux de nature veineuse (ATV) et ceux de nature artérielle (ATA). Les ATA ont tendance à se produire au niveau des ruptures de plaque artérielle, dans des zones où les contraintes de cisaillement sont élevées, aboutissant à la formation de « thrombus blancs », riches en plaquettes. Les ATV surviennent dans des zones où la paroi est souvent normale et où la vitesse d'écoulement et les contraintes de cisaillement sont basses : elles aboutissent à la formation de « thrombus rouges », riches en hématies (2).

Un peu plus de la moitié des cas identifiés au cours de l'étude étaient **d'origine veineuse** (56,3%) à type d'embolie pulmonaire (43,1% du total) ou de thrombophlébite cérébrale (13,2% du total). Les principaux facteurs de risque identifiés d'ATV\* sont **l'âge supérieur à 40 ans, un facteur de thrombophilie (mis en évidence après l'évènement) et l'obésité**.

Les cas **d'origine artérielle** représentent 43,7% dont les ischémies cérébrales 37,5% du total et les infarctus du myocarde 6,2% du total. Les principaux facteurs de risque identi-

fiés d'ATA\* sont **le tabagisme actif, l'âge supérieur à 40 ans, la présence d'une dyslipidémie, d'un foramen ovale ou d'un anévrisme du septum auriculaire ou d'antécédent de migraine avec aura**.

Les patientes du groupe ATA avaient en moyenne 2,3 facteurs de risque contre 1,1 pour celle du groupe ATV.

A noter que 21,7% des cas ne présentaient aucun facteur de risque.

### Contraceptifs et type d'accident thrombo-embolique

Un contraceptif oral combiné (COC) était présent dans 80% des cas (avec majoritairement des COC de 2<sup>ème</sup> et de 3<sup>ème</sup> génération) alors qu'un contraceptif uniquement progestatif était retrouvé dans 9% des cas, l'acétate de cyprotérone dans 7% des cas et le type de contraceptif était non précisé dans 4% des cas.

Si les COC de 2<sup>ème</sup> génération et les progestatifs sont pourvoyeurs d'une proportion sensiblement identique d'ATA et d'ATV, en revanche, les COC de 1<sup>ère</sup>, de 3<sup>ème</sup> et de 4<sup>ème</sup> génération ainsi que les contraceptifs non oraux sont à l'origine d'une proportion plus importante d'ATV (aux alentours de 75 %).

Par ailleurs, la proportion de patientes sans facteur de risque est plus importante avec les COC de 3<sup>ème</sup> ou de 4<sup>ème</sup> génération, quel que soit le type de thrombose. Ces données sont en accord avec les résultats de précédentes études menées au niveau national.

### Conclusion

L'utilisation en première ligne d'un COC de 2<sup>ème</sup> génération à base de lévonorgestrel est actuellement recommandée. Cette étude a mis en évidence une forte proportion de patientes avec des facteurs de risque de thrombose et souligne ainsi le caractère indispensable d'une évaluation rigoureuse de ces facteurs lors de l'initiation ou du renouvellement d'une contraception hormonale ou d'un traitement par acétate de cyprotérone chez chaque patiente.

\* le tableau des facteurs de risque est disponible dans la publication.

1. Gourbil M et al. Drug Saf. 2014 Mar 15. doi 10.1007/s40264-014-0149-8

2. Lowe G. Sang Thrombose Vaisseaux. 2009;21(1):31-8.

Le CRPV Lorraine

## Vous nous avez rapporté...

### Eruption, attention aux prémédications !

Il s'agit d'une patiente de 64 ans qui présente une hépatite C post transfusionnelle au stade cirrhone. Un traitement associant interféron pégylé (180 µg/semaine) et ribavirine (600 mg matin - 400 mg soir) est instauré en décembre 2012.

Lors de la première cure, elle reçoit interféron pégylé (avec une prémédication par paracétamol) ainsi que ribavirine. Mais à J2 du traitement, la patiente présente une importante éruption érythémato-œdémateuse, touchant 80% de la surface corporelle, associée à une hyperthermie.

A la nouvelle tentative d'introduction d'interféron, la patiente présente les mêmes symptômes. Par crainte d'une réaction cutanée sévère, interféron et ribavirine sont arrêtés.

Des tests allergologiques sont réalisés, un mois après l'évènement. Pricks test et intradermo réaction (IDR) à l'interféron seront négatifs ainsi que les patchs tests aux 3 médicaments. Pour compléter le bilan, un test de réintroduction à l'interféron est réalisé mais celui-ci s'avère négatif. La patiente n'est pas convaincue, c'est pourquoi elle demande la réalisation d'un test de réintroduction au paracétamol. Lors du test de réintroduction de ce dernier, elle présente une symptomatologie identique aux épisodes précédents avec érythème sur la face supérieure du corps et du visage associé à une hyperthermie. Un traitement par corticothérapie est instauré et

l'évolution est satisfaisante en 3 jours. Interféron et ribavirine pourront être repris contrairement au paracétamol qui sera contre indiqué.

Interféron et ribavirine peuvent être responsables d'effets indésirables cutanés rares mais graves pouvant aller jusqu'au syndrome de Stevens-Johnson. Le paracétamol est, quant à lui, de prescription courante et les effets indésirables cutanés mentionnés dans le RCP sont : érythème et urticaire. Par conséquent il est légitime, devant une réaction comme celle-ci, d'imputer la bithérapie en premier lieu et non le paracétamol. Mais la patiente aurait été privée d'un traitement efficace si un test de réintroduction du paracétamol n'avait pas été réalisé. La question se pose également de l'intérêt de la prémédication par paracétamol qui, dans ce cas, a un effet délétère.

Lors de tout signalement de pharmacovigilance, le critère bibliographique est considéré mais ne doit pas être le seul. La chronologie de survenue des faits doit être étudiée afin de ne pas éliminer à tort des médicaments. C'est pourquoi, il est important de tenir compte des prémédications ainsi que des autres traitements pris par le patient.

**Alors soyez vigilant et renseignez la totalité du traitement pris par vos patients !**

Le CRPV de Franche-Comté

## 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>