

Echos de Pharmacovigilance

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



N ° 9

OCTOBRE
2014

DANS CE NUMÉRO :

Alertes des autorités de
Santé p 1-3

Evènements throm-
boemboliques et neuro-
leptiques p 2

Anticoagulants oraux
directs versus antivita-
mines K p3

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

Chers lecteurs,

Il semble que notre bulletin interrégional vous plaise et nous en sommes fort aise... Nous vous proposons cette fois un bulletin de pharmacovigilance très orienté vers l'hémostasie et la coagulation ! Tout d'abord une mise au point sur le risque thrombotique associé aux neuroleptiques, un effet connu, souvent négligé et encore mal compris. Puis la synthèse de deux études récentes sur le risque hémorragique des anticoagulants oraux qu'ils soient anti-vitamine K ou à action directe ; à lire et surtout à suivre... Enfin, un cas clinique de ménorragies chez une patiente traitée par un inhibiteur de recapture de la sérotonine pour nous rappeler les effets de ces médicaments sur l'agrégation plaquettaire. Sans oublier une sélection des alertes qui ont retenu notre attention.

Mais assez parlé, lisez maintenant !
CRPV de Lorraine

PS : n'oubliez pas... Session de Pharmacovigilance le 17 novembre 2014 à 14h30, au cours de la semaine Médicale de Lorraine, faculté de Médecine de Nancy !

Alertes des Autorités de Santé

Bromocriptine (Parlodel®, Bromocriptine Zentiva®) : Inhibition de la lactation pour raison médicale.

Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) recommande de restreindre d'indication de la bromocriptine à **l'arrêt de l'allaitement pour raison médicale** notamment fausse couche, interruption thérapeutique de grossesse, décès du nouveau-né, infection VIH de la mère.

La bromocriptine est déconseillée en routine dans l'inhibition de la lactation, dans la prise en charge de l'engorgement ou des douleurs en post-partum. La bromocriptine est contre-indiquée chez les patientes ayant une HTA quelle soit non équilibrée, du post-partum ou puerpérale, des troubles hypertensifs de la grossesse (éclampsie, pré-éclampsie et hypertension gravidique), des antécédents de maladie coronarienne ou autre antécédent cardiovasculaire grave et chez les patientes ayant des troubles ou des antécédents de troubles psychiatriques sévères.

Valproate : Réévaluation du rapport bénéfique/risque.

La tératogénicité du valproate de sodium est connue depuis de nombreuses années. Des études plus récentes suggèrent que les troubles psychomoteurs, incluant l'autisme, peuvent survenir et persister chez ces enfants exposés *in utero*. Une évaluation européenne est en cours.

Dans l'attente des résultats, ce médicament **ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer**, sauf en cas de réelle nécessité. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Si une grossesse est envisagée, et que le valproate doit être utilisé (en cas d'absence d'alternative), administrer la dose minimale efficace. Pendant la grossesse, si un traitement par valproate devait absolument être maintenu, il conviendrait d'administrer la posologie minimale efficace et une surveillance prénatale spécialisée serait requise en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural voire d'autres malformations.

Alertes suites...

Testostérone : Réévaluation du rapport bénéfice/risque.

Des études publiées suggèrent un risque augmenté d'effets cardiovasculaires, notamment infarctus du myocarde ou chez des patients ayant des pathologies cardiaques préexistantes. Une réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque est en cours. Dans l'attente des résultats, chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévère, un traitement par testostérone pourrait entraîner une complication sévère caractérisée par un œdème, accompagné ou non d'insuffisance cardiaque congestive. Dans ce cas, le traitement doit être arrêté immédiatement. Par ailleurs, la testostérone peut entraîner une élévation de la pression artérielle et doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant d'hypertension.

Fentanyl transdermique :

Risque d'exposition accidentelle pouvant mettre en jeu le pronostic vital notamment chez l'enfant.

Précautions à prendre :

- Privilégier des sites d'application couverts.
- S'assurer régulièrement de la bonne adhésion du patch.
- Replier le patch usagé sur lui-même. Placer le patch dans le système de récupération fourni.
- Ne pas découper, diviser ou endommager les patches.

Evènements thromboemboliques et neuroleptiques : Risque connu mais sous-estimé

Les Evènements ThromboEmboliques (ETE) tels que Thrombose Veineuse Profonde (TVP) et Embolie Pulmonaire (EP) sont des évènements graves associés à une morbi-mortalité élevée. L'âge, l'immobilisation, la grossesse, les thrombophilies et le tabac font partie des principaux facteurs de risque recherchés en pratique courante.

Le risque de survenue d'ETE sous contraceptifs oraux est bien connu mais d'autres classes pharmacologiques peuvent être également impliquées (héparines, neuroleptiques, autres traitements hormonaux, chimiothérapies, érythropoïétines, interférons...). En effet les médicaments peuvent être responsables de thrombose par lésion directe de l'endothélium veineux, ou indirectement en augmentant l'agrégation plaquettaire, la viscosité sanguine ou en agissant sur les facteurs de la coagulation.¹

Le risque encouru avec les neuroleptiques est bien décrit dans la littérature mais pourtant sous-estimé en pratique courante par les praticiens. De nombreuses études témoignent d'une augmentation du risque de survenue d'ETE chez les utilisateurs de neuroleptiques^{3,4,5}. Certaines molécules comme la clozapine, l'olanzapine, le zuclopenthixol sont préférentiellement impliquées et l'existence d'un effet dose a été évoquée^{3,5}. Une étude portant sur 2 162 cas rapportés sur une période de 10 ans dans la population Taïwanaise a démontré que le risque de survenue d'ETE était plus important en début de traitement.⁴

Une nouvelle étude suggère que l'exposition aux neuroleptiques peut être associée à une augmentation de 50% du risque de développer une TVP. Cette augmentation de risque semble s'appliquer de façon similaire aux premières et secondes générations de neuroleptiques. Selon leurs résultats, le risque de survenue de TVP sous neuroleptiques semble plus important chez le sujet jeune par rapport au sujet âgé. Concernant l'EP, les résultats sont moins clairs et il n'a pas été mis en évidence d'augmentation statistiquement significative du risque de survenue d'EP associée à la prise de neuroleptiques.²

En ce qui concerne les mécanismes de survenue d'ETE, de nombreuses hypothèses ont été évoquées : les neuroleptiques peuvent induire une sédation et une prise de poids favorisant indirectement les ETE par diminution de la mobilisation ; ils peuvent également être responsables d'une augmentation des taux d'anticorps anti-phospholipides, d'une agrégation plaquettaire accrue, d'une hyperhomocystéinémie, d'une augmentation des taux de sérotonine et de prolactine ainsi que d'une vasodilatation périphérique (responsable d'une stase veineuse) favorisant ainsi la survenue d'ETE.^{1,2,3,5}

Bien que les études soient très hétérogènes (en terme de puissance statistique, d'exposition, de population ...), rendant les résultats quelquefois difficiles à interpréter, il existe un risque avéré de survenue d'ETE sous neuroleptiques. Alors pensez-y !

CRPV de Franche Comté

1. Ramot Y, Nyska A, Spectre G. Drug-Induced Thrombosis: An Update. *Drug Safety* 2013 Aug;36(8):585-603
2. Barbui C, Conti V, Cipriani A. Antipsychotic drug exposure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Drug Safety* 2014 Feb;37(2):79-90
3. Hägg S, Bate A, Stahl M, Spigset O. Associations Between Venous Thromboembolism and Antipsychotics A Study of the WHO Database of Adverse Drug Reactions. *Drug Safety* 2008;31 (8):685-694
4. Wu CS, Lin CC, Chang CM, Wu KY, Liang HY, Huang YW, Tsai HJ. Antipsychotic treatment and the occurrence of venous thromboembolism: a 10-year nationwide registry study. *J Clin Psychiatry*. 2013 Sep;74(9):918-24.
5. Jönsson AKI, Spigset O, Hägg S. Venous thromboembolism in recipients of antipsychotics: incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs*. 2012 Aug 1;26(8):649-62

En bref

- Augmentation du risque d'évènements thromboemboliques chez les utilisateurs de neuroleptiques.
- Augmentation du risque de thrombose veineuse profonde évaluée à 50% chez ces patients.
- Mécanismes physiopathologiques multiples et plurifactoriels.

Alertes suites...

Étifoxine (Stresam®) :
Modification du RCP
 Stresam® est désormais indiqué pour le traitement des " Manifestations psychosomatiques de l'anxiété". Les données de pharmacovigilance mettent en évidence des effets indésirables graves mais d'incidence très faible : toxidermies sévères, vascularites ou réactions de type maladie sérique, choc anaphylactique, cytolyse hépatique, hépatite, hémorragies inter-menstruelles chez les femmes sous contraception orale, colite lymphocytaire et risque de somnolence lors de surdosage. L'étifoxine doit être arrêté en cas de réactions cutanées ou allergiques ou de troubles hépatiques graves.

Agomélatine (Valdoxan®) :

Renforcement des mesures de mini-misation de risque. L'agomélatine est indiquée dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs chez l'adulte. Le PRAC propose un renforcement des mesures de minimisation de risque :

- Proposition de contre-indication chez les patients > 75 ans en raison d'une efficacité non démontrée et du risque accru d'hépatotoxicité. Cette recommandation n'a pas été suivie par le comité des médicaments à usage humain européen (CHMP).
- Recommandations concernant le suivi de la fonction hépatique.

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

CRPV d'Alsace

Dans le cadre du plan d'actions mis en place pour sécuriser l'utilisation des anticoagulants oraux, deux études de pharmaco-épidémiologie menées par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ont été menées courant 2014 dont les résultats ont été rendus publics sur le site internet de l'ANSM le 2 juillet 2014. Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO), désormais appelés anticoagulants oraux directs (AOD), ont été commercialisés en France, fin 2008, en prévention des événements thromboemboliques veineux après chirurgie pour prothèse totale de hanche ou de genou. Depuis 2012, les AOD sont de nouvelles alternatives aux antivitamines K (AVK) pour la prévention des événements thrombotiques dans la fibrillation auriculaire non valvulaire. Trois spécialités sont disponibles : Xarelto® (rivaroxaban), Pradaxa® (dabigatran éxetilate) et Eliquis® (apixaban). Seul le rivaroxaban est également indiqué dans le traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires. La première étude, réalisée par l'ANSM, a comparé le risque d'hémorragie majeure entre les individus qui changent de traitement anticoagulant (AVK puis AOD) (groupe « switch ») et ceux qui restent sous AVK (groupe « non switch ») dans les conditions réelles d'utilisation de ces médicaments. Les risques d'AVC ischémique/embolies systémiques (ES), d'infarctus du myocarde (IDM) et de décès toutes causes étaient également étudiés. Les données ont été extraites de la base de données médico-administrative du SNIIR-AM (Système national d'informations inter régimes d'assurance maladie) chaînées aux données d'hospitalisation du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information). La population d'étude comportait 9 520 individus « switch » et 15 300 individus « non-switch ». A 4 mois de suivi et après ajustement sur les facteurs de confusion, le risque d'hémorragie majeure dans le groupe « switch » n'était pas significativement différent de celui du groupe « non-switch » (HR=0,91 [0,60-1,39] ; p=0,66). Il ne ressortait aucune différence significative du risque de survenue d'AVC ischémique/ES (HR=0,91 [0,50-1,66] ; p=0,76) ni du risque de survenue d'IDM initial/récidive (HR=1,21 [0,79-1,85] ; p=0,38).

La seconde étude, réalisée par la CNAMTS, a comparé le risque d'hémorragie majeure

entre les nouveaux utilisateurs d'AOD (rivaroxaban et dabigatran) et les nouveaux utilisateurs d'AVK, tous deux naïfs d'anticoagulant oral, dans les 90 premiers jours de traitement, quelle que soit l'indication. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de l'efficacité des AOD vs AVK en comparant le risque d'événements artériels thrombotiques, chez les patients traités dans le cadre d'une fibrillation auriculaire (FA). Les données étaient également issues des bases médico-administratives françaises (SNIIRAM et PMSI). Après exclusion des patients présentant une contre-indication ou une non indication au traitement anticoagulant, 12 403, 10 436 et 48 750 patients ont été respectivement inclus dans les cohortes dabigatran, rivaroxaban et AVK. Cette étude a montré que les patients débutant un traitement par faibles dosages d'AOD étaient plus âgés et globalement plus à risque (hémorragique ou thrombotique artériel) que ceux débutant un AVK ou un fort dosage d'AOD. Il n'a pas été retrouvé, chez les patients initiants un AOD vs AVK dans les 90 premiers jours de traitement, dans une analyse en intention de traiter, d'excès de risque hémorragique quelle que soit l'indication considérée ou d'excès de risque thrombotique artériel dans l'indication de traitement chronique de la FA, chez les patients initiant un AOD versus AVK dans les 90 premiers jours de traitement.

Ces études portent sur une très courte période de suivi et ne reflètent que ce qui s'est passé au début de la commercialisation des AOD ; il se peut, par exemple, que le comportement de prescription et d'utilisation des AOD change au cours du temps. Plusieurs études sont d'ores et déjà prévues afin de mieux cerner l'observance en vie réelle de ces traitements sur une durée plus longue et d'approfondir la connaissance des conditions de prescription, de leur efficacité et de leur profil de sécurité.

Les AOD, comme les AVK, doivent être utilisés avec précaution en respectant les contre-indications et les mises en garde et précautions d'emploi afin de réduire au minimum le risque hémorragique ou thrombotique.

CRPV de Bourgogne

Référence : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Surveillance-en-vie-reelle-des-anticoagulants-oraux-Communique>

Vous nous avez rapporté...

Ménorragies sous fluoxétine.

Une patiente de 39 ans, traitée par fluoxétine depuis 5 mois, présente un épisode de ménorragies abondantes pendant 14 jours, spontanément régressif. C'est le premier épisode de ce type, chez une patiente sans moyen de contraception depuis plusieurs années, présentant des cycles réguliers de 28 jours, durant 5 jours qu'elle décrit comme non abondants. Elle n'a pas d'autre traitement ni antécédent particulier en dehors d'un syndrome dépressif réactionnel contrôlé par un traitement par inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (IRS). L'examen clinique est sans particularité, l'échographie pelvienne est sans anomalie. La patiente ne souhaite pas réaliser de bilan biologique. Le traitement par IRS est poursuivi, l'épisode ne récidive pas.

Le médecin généraliste s'interroge sur le mécanisme d'action de cet antidépresseur dans l'apparition de ces ménorragies et s'il existe un risque hémorragique potentiel.

Des anomalies de l'agrégation plaquettaire sont associées à la fluoxétine¹, aux autres IRS et aux inhibiteurs de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)². Elles sont soupçonnées d'être la cause d'ecchymoses, de purpuras chez des patients avec des facteurs de coagulation sans anomalie. Ces effets indésirables ont été rapportés comme étant les plus couramment associés à la fluoxétine, la paroxétine et la sertraline. Des thrombopénies ont également été décrites sous ces trois antidépresseurs³.

L'inhibition de la recapture de la sérotonine dans les plaquettes serait l'hypothèse physiopathologique la plus probable. Ainsi la diminution du stock de sérotonine dans les plaquettes perturberait l'agrégation plaquettaire avec pour conséquence, un dysfonctionnement plaquettaire.

Les patients présentant une légère dysfonction plaquettaire sous jacente sont prédisposés à ce type d'effet indésirable.

Le risque d'hémorragie intracrânienne reste discuté⁴⁻⁶. La preuve directe d'un risque majeur accru d'hémorragie intracrânienne avec les IRS n'a pas été mise en évidence dans plusieurs études, mais une légère augmentation du risque ne peut être complètement exclue. Le risque d'hémorragie gastro-intestinale est également présent mais de façon moins importante⁷. Il augmente si les IRS sont associés à des anti-inflammatoires non stéroïdiens mais sans augmentation du risque de perforation d'ulcère gastrique. Le risque absolu de saignement est estimé à 1 cas pour 8 000 prescriptions. Cet effet est bien décrit dans le résumé des caractéristiques de Prozac® et de ses génériques. La prudence est recommandée avec les IRS et les IRSNA chez les patients présentant des antécédents de troubles de la coagulation ainsi que chez les patients traités par des médicaments anticoagulants ou agissant sur la fonction plaquettaire tels que les antipsychotiques atypiques comme la clozapine, les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l'acide acétylsalicylique et les AINS.

CRPV de Champagne Ardenne

1. Alderman CP et al. Abnormal platelet aggregation associated with fluoxetine therapy. Ann Pharmacother 1992;26:1517-19.

2. Pai VB, Kelly MV. Bruising associated with the use of fluoxetine. Ann Pharmacother 1996;30:786-8.

3. Anonymous. Bruising and bleeding with SSRIs. Aust Adverse Drug React Bull 1998; 17: 10. Also available at: <http://www.tga.gov.au/hp/aadrb-9808.htm#ssri>

4. Layton D et al. Is there an association between selective serotonin reuptake inhibitors and risk of abnormal bleeding? Results from a cohort study based on prescription event monitoring in England. Eur J Clin Pharmacol 2001;57:167-76.

5. de Abajo FJ et al. Intracranial haemorrhage and use of selective serotonin reuptake inhibitors. Br J Clin Pharmacol 2000;50:43-7.

6. Hankey GJ et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of cerebral bleeding. Stroke. 2014 Jul;45(7):2121-3. doi:10.1161/STROKEAHA.114.005302. Epub 2014 Jun 3.

7. de Abajo FJ, et al. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. BMJ 1999;319:1106-9.

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>