

Bulletin commun des Centres Régionaux de Pharmacovigilance d'Angers et de Nantes



N° 4
12.
2018

Cas Clinique

*Interaction médicamenteuse Selincro® (nalméfène) -
méthadone : risque de syndrome de sevrage*

2

Médicaments et population à risque

Antipsychotiques et allaitement

3

Pharmacologie

*Les incrétinomimétiques : mécanisme d'action
et effets indésirables*

4

En direct des agences

5

Bilan d'activité 2017 *du réseau français
des centres régionaux de pharmacovigilance*

6

Revue de la littérature

7

Cas Clinique

Interaction médicamenteuse Selincro® (nalméfène) - méthadone : risque de syndrome de sevrage

Le nalméfène (Selincro®) est indiqué, en association avec un suivi psychosocial continu, dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé.

Malgré une DCI ressemblant au baclofène ces deux médicaments ont des mécanismes d'action très différents. Leur mode d'utilisation et leurs interactions médicamenteuses ne sont pas les mêmes en particulier avec les opiacés. Comme illustré dans le cas clinique présenté ci-dessous il existe en effet un risque de syndrome de sevrage en cas d'administration de nalméfène chez un patient sous opiacé.

CAS CLINIQUE

Patient âgée de 42 ans porteuse d'une polyarthrite rhumatoïde, séropositive pour le VIH et l'hépatite C et traitée par méthadone depuis près de 2 ans. Son traitement habituel comporte également hydroxychloroquine, bromure de tiotropium, paracétamol, zolpidem, cholecalciférol, emtricitabine, ténofovir disoproxil et dolutégravir. En raison d'un trouble lié à l'usage de l'alcool, il lui est prescrit du Selincro®.

Une heure après la prise du 1^{er} comprimé de nalméfène la patiente présente un syndrome de sevrage avec sueurs, diarrhées profuses, myalgies et crampes très douloureuses motivant la reprise de méthadone sans amélioration immédiate des symptômes. L'évolution a été favorable en 48h avec poursuite du traitement par méthadone sans reprise du nalméfène.

DISCUSSION

Tout comme la naltrexone, le nalméfène est un modulateur du système opioïde et agit en bloquant le renforcement positif de la prise d'alcool médiée par les opioïdes endogènes. Le nalméfène est antagoniste des récepteurs opioïdes μ et δ et agoniste partiel des récepteurs κ . Son affinité pour ces récepteurs est plus importante que celle de la méthadone et de la buprénorphine pour les récepteurs μ . Le nalméfène va donc prendre la place de ces opiacés sur les récepteurs μ et exercer son action antagoniste ce qui va entraîner le syndrome de sevrage (cf figure 1). Celui-ci survient rapidement après la prise (Cmax du nalméfène atteinte en 1,5h) et dure plusieurs heures en raison de la $\frac{1}{2}$ vie terminale d'élimination du nalméfène qui est estimée à 12,5h.

Suite au signalement aux CEIP-A (Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et l'Addictovigilance) de plusieurs cas de syndrome de sevrage aux opiacés après prise de nalméfène chez des patients substitués par méthadone ou buprénorphine, l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé) a transmis ce

signal au niveau européen. Cela a conduit en mars 2015 à la modification de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) du Selincro® avec mention explicite de cette interaction et **contre-indication du nalméfène en association avec les agonistes opioïdes.**

Une étude menée sur la base nationale de pharmacovigilance entre septembre 2014 et août 2017 retrouve une diminution des signalements de syndrome de sevrage imputable à la prise

ment substitutif aux opiacés. Chez certains patients le nalméfène et l'opiacé ne sont pas prescrits par le même médecin. Le nalméfène peut par exemple, être prescrit par un médecin généraliste qui ignore le traitement substitutif aux opiacés du patient.

Le risque de survenue de syndrome de sevrage après prise de nalméfène n'est pas limité aux patients traités par méthadone ou buprénorphine. Il peut survenir chez tout patient traité par dérivés opiacés (morphine, fentanyl). Un cas a également été décrit avec le lopéramide qui est un agoniste des récepteurs μ intestinaux pouvant induire des effets centraux à forte dose.

Le syndrome de sevrage survient uniquement chez les patients traités par opioïdes qui prennent un comprimé de nalméfène. A l'inverse, si un opiacé est ajouté chez un patient déjà traité de manière régulière par nalméfène, le risque n'est pas celui d'un syndrome de sevrage mais d'une moindre efficacité de

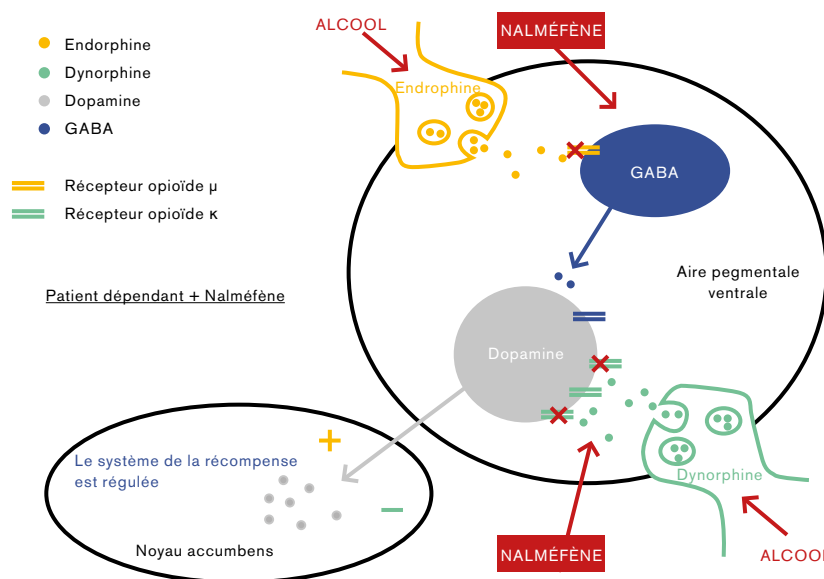


Figure 1 : Mécanisme d'action du nalméfène (Brust J.C. M. Aspects neurologiques de l'addiction à l'alcool. 2007 ; p 385, Edition Elsevier Masson.)

de nalméfène chez des patients sous opiacés. Cependant des cas sont toujours actuellement rapportés. Cela peut s'expliquer dans certains cas, par la confusion entre le nalméfène et le baclofène en raison de leur suffixe commun (le baclofène est un agoniste des récepteurs GABA-B). Dans d'autres cas le nalméfène est pris en automédication par les patients qui ignorent sa contre-indication avec leur traite-

ment substitutif aux opiacés. Quand l'opioïde est prescrit dans un second temps cette interaction fait alors l'objet d'une précaution d'emploi et non pas d'une contre-indication.

La prise de nalméfène est contre-indiquée chez les patients déjà sous opiacés. Afin d'éviter la survenue d'un syndrome de sevrage brutal, il est important de rechercher un traitement par opiacés lors de la prescription de nalméfène et de mettre en garde les patients sous opiacés afin qu'ils ne prennent pas de nalméfène.

Références bibliographiques : Favrelière S et al. *Thérapie* 2018 In Press doi: 10.1016/j.therap.2018.06.004

Yélhéh-Okouma M et al. *Fund Clin Pharmacol* 2017;31:574-9

Guerzoni S et al *Pharmacol Res.* 2018;133:65-76

Franchitto N et al *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13(6):669-677.

Brust J.C. M. *Aspects neurologiques de l'addiction à l'alcool.* 2007 ; p 385, Edition Elsevier Masson.

Médicaments et population à risque

Antipsychotiques et allaitement

Le traitement d'un antipsychotique (AP) durant l'allaitement, sera prescrit seulement après évaluation du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère. Il conviendra de surveiller l'enfant allaité afin de détecter les éventuels effets indésirables (EIs) du médicament reçu par le lait maternel. La poursuite de l'allaitement sera à réévaluer si des EIs surviennent chez l'enfant allaité. Il sera également indispensable de contrôler la prise d'autres médicaments sédatifs chez la mère allaitante, afin de prévenir la survenue d'interaction pharmacodynamique potentialisant certains EIs.

L'ensemble des AP commercialisés sont excrétés dans le lait maternel compte tenu de leur faible poids moléculaire, auquel se rajoute une demi-vie plus ou moins longue, ce qui constitue un facteur de risque d'accumulation chez l'enfant. En effet, le lait maternel étant très riche en lipides, les AP, médicaments très lipophiles, vont facilement être retenus dans le lait. En raison d'un nombre limité de données, voire de l'absence de données pour certains, la majorité des AP sont déconseillés durant l'allaitement. Par ailleurs, une RID <10% est un élément rassurant en faveur d'une exposition faible de l'enfant allaité. **Les propositions faites ci-dessous sont données à titre indicatif pour des nouveaux nés à terme en bonne santé mais la prise en charge des patientes nécessitant un traitement AP et désireuses d'allaiter devra être individualisée et décidée de manière collégiale.**

OLANZAPINE : [L]/[P]* : 0,38 et RID : 0,3 à 4%.** Molécule la plus étudiée, pour laquelle les données sont les plus rassurantes. Pas d'EIs rapportés parmi une centaine d'enfants exposés pour des posologies variant de 0,2 à 10 mg/j. Goldstein *et al.* publient les résultats du suivi d'une cohorte (n=23) évoquant la survenue d'EIs immédiats rapportés chez 4 enfants à type de somnolence, diarrhée, rash cutané, léthargie, difficultés de succion et syndrome de type parkinsonien (tremblements) chez un enfant post-mature. Brunner *et al.* rapportent les résultats d'une étude portant sur le suivi de 102 patientes traitées par olanzapine durant l'allaitement. Pour des doses comprises entre 2,5 à 20 mg/j, pour une durée médiane d'exposition de 30 jours, 15,6% des nouveau-nés ont présenté un EI, à type de somnolence, irritabilité, tremblements et insomnie, dont l'évolution a été favorable dans 40% des cas. La demi-vie longue (35h) constitue un facteur de risque d'accumulation.

Utilisation envisageable en respectant une dose maximale de 10mg/j. 1^{ère} ligne de traitement durant l'allaitement. Surveillance néonatale : somnolence.

QUÉTIAPINE : Faible passage lacté [L]/[P] : 0,29 et RID : 0,09 à 0,43%. En monothérapie, à posologie élevée (400 mg/j), aucune étude n'a montré d'EIs immédiats, ni de retard du développement. Demi-vie de 7 heures pour la quétiapine et 12 heures pour la norquétiapine (métabolite actif).

Utilisation envisageable en respectant la dose minimale efficace.

RISPERIDONE : [L]/[P] : 0,42 et RID : 2,3 à 4,7%. Pas d'EIs toxiques immédiats rapportés, ni de retard de développement pour la rispéridone prescrite en monothérapie pendant l'allaitement. La rispéridone est métabolisée par le CYP2D6 en 9-hydroxy-rispéridone, dont l'activité pharmacologique est similaire à celle de la rispéridone. L'ensemble rispéridone plus 9-hydroxy-rispéridone constitue la fraction AP active. Le CYP2D6 est soumis au polymorphisme génétique. Les métaboliseurs rapides du CYP2D6 métabolisent rapidement la rispéridone en 9-hydroxy-rispéridone, alors que les métaboliseurs lents du CYP2D6 la métabolisent beaucoup plus lentement. Bien que les métaboliseurs rapides aient des concentrations plus faibles en rispéridone et plus élevées en 9-hydroxy-rispéridone que les métaboliseurs lents, la pharmacocinétique de l'ensemble rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone, après administrations uniques et répétées, est similaire chez les métaboliseurs rapides et lents du CYP2D6. La demi-vie longue du métabolite actif, 9-hydroxy-rispéridone (24h) constitue un facteur de risque d'accumulation.

Utilisation envisageable en respectant la dose maximale de 6mg/j.

ARIPIRAZOLE : [L]/[P] : 0,2 et RID : 1-8%. Demi-vie longue : 75h (métaboliseurs rapides) et 146h (métaboliseurs lents), constituant un facteur de risque d'accumulation. Des cas de somnolence ont été rapportés mais les données sont limitées.

Non recommandé.

AMISULPRIDE : [L]/[P] : non renseigné et RID : 6-10,7%. Demi-vie longue : 12h. Pas d'effets indésirables collectés. Données limitées. L'amisulpride est contre-indiqué selon le RCP.

A éviter.

CLOZAPINE : [L]/[P] : 2,8 à 4,3 et RID : 1,33 à 1,4%. Demi-vie variable de 6 à 26h. Un état de somnolence et une agranulocytose, réversibles à l'arrêt de l'allaitement ont été rapportés. Un retard d'acquisition du langage a également été décrit. Le risque potentiel de l'allaitement après une exposition pendant la grossesse est soulevé, compte tenu de la persistance d'une concentration élevée de la substance dans le sérum maternel.

Compte tenu du risque d'EI sévère et d'une demi-vie longue chez le nourrisson (>72h), la clozapine ne doit pas être utilisée durant l'allaitement.

HALOPÉRIDOL : [L]/[P] : 0,58 à 0,81 et RID : 0,2 à 12%. Demi-vie variable de 15 à 37h. Aucun EI retenu chez une douzaine d'enfants nés de mères traitées et allaités.

Envisageable à posologie ≤ 10 mg/j si pas d'autres traitements sédatifs associés avec surveillance de l'état d'éveil et de la survenue d'effets extrapyramidaux chez l'enfant allaité.

CHLORPROMAZINE : [L]/[P] <0,5 et RID : 0,3%. Des cas de somnolence et léthargie, et un risque d'effet anticholinergique ont été rapportés. La demi-vie longue (30h) de la chlorpromazine et de ses métabolites (plus de 4 semaines) constitue un facteur de risque d'accumulation.

Utilisation envisageable sous surveillance néonatale : somnolence et signes atropiniques en particulier le risque de tachycardie, les troubles digestifs et neurologiques.

La fluphénazine, le pimozide, la pipampérone, la loxapine, la pipotiazine, la cyamémazine, la lévomépromazine, le tiapride, doivent être évités durant l'allaitement compte tenu de l'absence de données et de RID non évalué. Au même titre que le zuclopenthixol, le flupentixol, le sulpiride pour lesquels, la RID a été évaluée, respectivement à 0,3 à 0,8%, 0,6% et 2,7 à 20,7% mais dont les données restent limitées.

*** [L]/[P] :**
rapport concentration
lactée/concentration
plasmatique

**** RID :** dose relative
reçue par l'enfant
par rapport à celle
administrée à sa mère

Références bibliographiques : Ferreira E, *et al.* Grossesse et allaitement guide thérapeutique 2ème ed 2013, ed du CHU Sainte Justine, Montréal ISBN 978-2-89619-606-7, Hale TW, *et al.* Medications and mothers' milk 16ème ed 2014; Hale Publishing L.P. Plano. ISBN 978-1-9398473-8-6, CRAT : Centre de référence sur les agents tératogènes. <https://lecrat.fr/>, (consulté le 3/12/2018), GG.Briggs, *et al.* Drug in pregnancy and lactation 10th edition. Philadelphia : Wolters Kluwer Health; 2015, Drugs and Lactation Database (LactMed) <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm> (consulté le 3/12/2018), Apter G *et al.* 2009 ; 85 : 833-35, Bascoul C *et al.* Presse Med. 2015 ; 44 : 271-283, Brunner E *et al.* BMC. Pharmacology and Toxicology. 2013 ; 14-38, Goldstein DJ *et al.* 2000. 20 : 399-403, Klinger G *et al.* Pediatr Endocrin Rev. 2013 ; 10 : 308-17, Pacchiarotti I *et al.* European Neuropsychopharmacology. 2016 ; 26 : 1562-1578, Uguz *et al.* J Clin Psychopharmacol. 2016. 36 : 244-52, Withworth A *et al.* Curr Opin Psychiatry. 2017 ; 30 : 184-190

Pharmacologie

Les incrétinomimétiques : mécanisme d'action et effets indésirables

Les incrétinomimétiques correspondent à la classe d'antidiabétiques la plus récente à ce jour sur le marché ; la première commercialisation datant de 2008. Elles sont recommandées dans le diabète de type 2 en 2^{ème} intention. Comment fonctionnent ces médicaments ? Comment ont évolué leurs effets indésirables en 10 ans ?

MÉCANISME D'ACTION

Les incrétines sont des hormones sécrétées par les cellules intestinales endocrines suite à une prise alimentaire (en présence de glucose et d'acides gras dans le tube digestif). Deux incrétines physiologiques existent : le Glucose dependent Insulintropic Polypeptide (GIP) sécrété par les cellules K du duodénum et le Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) de nature polypeptidique sécrété par les cellules L du jéjunum et de l'iléon. Le GLP-1 est dégradé rapidement par la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), enzyme transmembranaire, ubiquitaire exprimée dans de nombreux tissus à la surface des cellules épithéliales, endothéliales et du système immunitaire.

Les incrétines (principalement le GLP-1) permettent de réguler l'homéostasie glucidique par différents mécanismes (figure 1) :

- la stimulation de la sécrétion d'insuline dépendante du glucose par les cellules bêta et l'inhibition de la sécrétion post-prandiale de glucagon par les cellules alpha au niveau pancréatique
- la diminution de la néoglucogénèse hépatique
- l'augmentation de la sensibilité à l'insuline et l'augmentation de la captation du glucagon au niveau musculaire

- le ralentissement de la vidange et de la sécrétion d'acide gastrique, ce qui a pour conséquence de diminuer le pic glycémique post-prandial, de provoquer une sensation de satiété et donc de limiter la prise de poids.
- la diminution de l'appétit et l'augmentation de la satiété par un effet au niveau du système nerveux central.

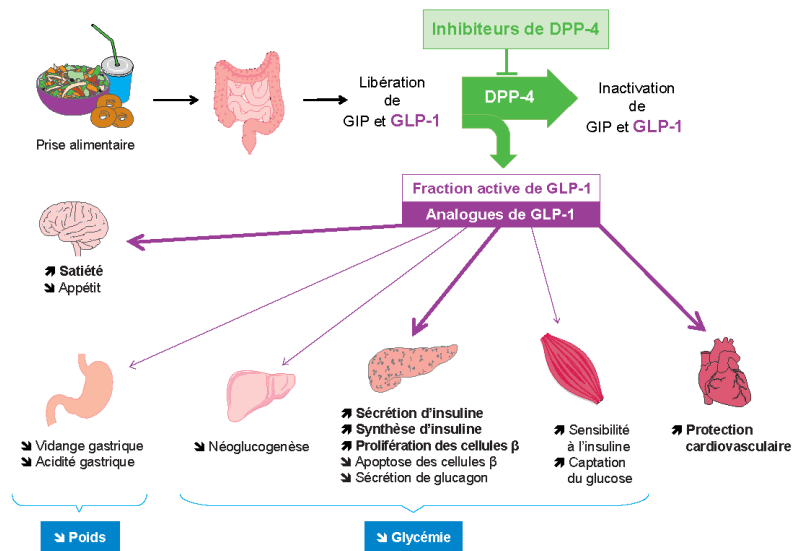


Figure 1 : Mode d'action et propriétés pharmacologiques des incrétinomimétiques.
S.Faure. Actualités pharmaceutiques 2017 Suppl formation n° 571

Deux stratégies thérapeutiques ciblant le système incrétine ont été développées pour le traitement du diabète de type 2 (figure 1) :

- Les analogues stables de GLP-1, représentés en France par l'exénatide, le liraglutide et le dulaglutide sont administrés par voie sous cutanée, en raison de leurs structures peptidiques. Suite à des réarrangements au niveau des séquences d'acides aminés ou à l'ajout d'une chaîne d'acide gras, ils sont devenus insensibles à l'action de la DPP-4.
- Les inhibiteurs de la DPP-4 ou gliptines, représentés en France par la saxagliptine, la sitagliptine et la vildagliptine sont administrés par voie orale. Des associations fixes avec la metformine sont commercialisées avec chacune de ces gliptines afin d'améliorer l'observance des patients¹.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents communs à la classe des incrétinomimétiques sont le risque de majoration des hypoglycémies (en particulier avec les gliptines) notamment lors-

qu'ils sont co-prescrits avec les sulfamides hypoglycémisants, et les troubles digestifs à type de nausées, vomissements et diarrhées, parfois sévères, survenant en début de traitement. D'autres troubles digestifs comme les dyspepsies et un risque d'obstruction intestinale sont décrits.

Parmi les autres effets de classe des incrétinomimétiques, on peut citer : les pancréatites aiguës dont le risque est faible mais pouvant être grave², les atteintes hépatiques, majoritairement des cholestases, et les insuffisances rénales aiguës consécutives aux troubles digestifs doses dépendants³.

Plusieurs études ont montré que le risque de cancer n'est pas augmenté avec les incrétinomimétiques excepté pour 2 types de cancer : i) le cancer de la thyroïde principalement décrit avec les analogues de GLP-1⁴, ii) le cancer du pancréas pour lequel les données de la littérature sont controversées. L'ANSM a réalisé en 2016 une étude pharmaco-épidémiologie à partir des données du SNIIRAM (Système national d'Information Inter-Régimes de l'Assurance maladie) dont le résultat « ne fournit pas d'argument en faveur d'un risque spécifique des incrétinomimétiques vis-à-vis du cancer du pancréas ». L'ANSM précise qu'un « suivi plus long sera nécessaire pour estimer le risque à plus long terme »⁵.

L'administration d'analogues de GLP-1 peut s'accompagner de la production d'anticorps anti GLP1 plus décrits avec l'exénatide qu'avec le liraglutide ou le dulaglutide¹. Les données de la littérature manquent quant au risque d'inefficacité associé à un taux d'anticorps élevés³.

Les effets indésirables principalement décrits avec les gliptines sont :

- l'angioedème bradykinique principalement lorsque les gliptines sont associées à un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un sartan ou en cas d'antécédent d'angioedème⁶.
- les pemphigoïdes bulleuses dont le risque est plus important avec la vildagliptine⁷⁻¹⁰.
- les arthralgies et les myalgies dont le risque serait augmenté en présence de statines².
- un risque infectieux notamment au niveau des voies aériennes supérieures probablement dû à la répartition ubiquitaire des DPP-4.

Références bibliographiques : ¹ Faure S. Actualités pharmaceutiques 2017 Suppl formation n° 571, ² Scheen AJ. Expert opinion on Drug safety 2018; 17 (4) :387-405, ³ Hilaire-Buys D. Effets indésirables des nouveaux antidiabétiques-2^{ème} journée régionale sur les produits de santé, bon usage et bonnes pratiques d'utilisation, OMEDIT- Crpv val de Loire-02/10/2018, ⁴ Tseng C-H, et al. Environmental carcinogenesis and ecotoxicology reviews 2015, 33 : 1 : 67-124, ⁵ Avenin G, et al. Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique Volume 64, Supplément 1, March 2016, Page S11, ⁶ Brown NJ, et al. Hypertension 2009; 54(3):516-523, ⁷ Kridin K and Cohen AD. JAAD 2018, in press, doi : <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.09.048>, ⁸ Béné J, et al. Br J Dermatol 2016; 175 (2) : 296-301, ⁹ Garcia M, et al. Journal of clinical pharmacy and therapeutics 2016; 41 : 368-370, ¹⁰ Arai M, et al. Diabetes care 2018;41 : e130-e132

En direct des agences

En cliquant sur le nom du médicament, vous serez automatiquement dirigé vers la page du site A.N.S.M concernée avec toutes les informations.

...
[Traitement par antivitamines K \(AVK\)](#) : nouvelles informations

La spécialité PREVISCAN® (fluindione) est réservée au renouvellement du traitement des patients équilibrés par fluindione, en raison du risque immuno-allergique présent le plus souvent au cours des 6 premiers mois. L'initiation de traitement par PREVISCAN n'est plus autorisée à partir du 1^{er} décembre 2018.

L'utilisation des antivitamines K (warfarine, fluindione, acénocoumarol) est désormais contre-indiquée au cours de la grossesse, sauf chez les femmes enceintes portant une valve cardiaque mécanique qui présentent un risque thromboembolique élevé et pour lesquelles les bénéfices potentiels du traitement l'emportent sur les risques. En cas de poursuite d'un traitement par antivitamine K pendant la grossesse, la patiente doit être pleinement informée des risques pour le fœtus.

...
Risque de cancers de la peau associés aux médicaments contenant de l'[hydrochlorothiazide](#)
La publication récente de deux études pharmacolo-épidémiologiques danoises montrant un risque accru de cancer de la peau non mélanocytaire lors de l'exposition à des doses cumulées croissantes d'hydrochlorothiazide (HCTZ), a conduit à l'ouverture d'un signal Européen (*Pedersen et al. 2018 ; Pottegard A, et al. 2017*). Le comité Européen en charge de l'évaluation du risque en matière de pharmacovigilance, le PRAC, a conclu que les patients prenant de l'HCTZ seul ou en association doivent vérifier régulièrement l'état de leur peau afin de détecter toute nouvelle lésion ou modification de lésion existante et faire examiner les lésions cutanées suspectes par leur médecin. Le recours à la biopsie peut être nécessaire pour le diagnostic histologique. Il est également demandé aux patients de limiter leur exposition au soleil et aux rayons UV et d'avoir une protection adéquate en cas d'exposition solaire. Enfin, l'utilisation d'HCTZ doit aussi être réexaminée avec attention chez les patients présentant un antécédent de cancer de la peau. Le Résumé des Caractéristiques du Produit et la notice de tous les produits concernés seront révisés.

...
[Valsartan](#) : conduite à tenir dans un contexte de tensions d'approvisionnement [et nouveaux retraits de lots en raison d'une nouvelle substance cancérogène](#).

...
[ANDROCUR®](#) (acétate de cyprotérone) et risque de méningiome : l'ANSM précise de nouvelles recommandations pour la prise en charge des patients

...
[Fluoroquinolones](#) par voie systémique ou inhalée : risque de survenue d'anévrisme et de dissection aortique

...
[Kétamine](#) : risque d'atteintes uro-néphrologiques, endocriniennes et hépatiques graves lors d'utilisations prolongées et/ou à doses élevées

...
Risques liés à l'utilisation des [préparations coliques](#)

...
[THERALENE®](#) : restriction des indications et actualisation des informations relatives au profil de sécurité. Médicaments désormais soumis à prescription médicale obligatoire

...
[ZELBORAF®/COTELLIC®](#) : Rappel du risque d'atteintes ophtalmiques et de leur prise en charge

...
Rappel du bon usage du [diclofenac](#) après la publication d'une nouvelle étude relative au risque cardiovasculaire

...
Rappels sur le Syndrome de perfusion du [propofol](#)

...
[Antipsychotiques](#) : rappel des mesures de suivi cardio-métabolique

...
[DIAMOX®](#) et [DEFILTRAN®](#) (acétazolamide) : nouvelle contre-indication pendant la grossesse
Nouvelle contre-indication pendant la grossesse pour les [rétinoïdes](#) utilisés par voie cutanée dans le traitement de l'acné

...
Consignes d'utilisation des [vaccins anti-grip-paux](#) chez les enfants

Des erreurs de délivrance et d'injection du vaccin Influvac Tetra® à des enfants de moins de 18 ans alors que ce vaccin n'était pas indiqué pour cette tranche d'âge, ont été rapportées. Seuls les vaccins VaxigripTetra®, Fluarix Tetra® ou Influvac® sont indiqués chez l'enfant entre 6 mois et 17 ans. Le vaccin Influvac Tetra®, initialement réservé à l'adulte, est maintenant indiqué chez l'enfant à partir de 3 ans.

...
[OZURDEX®](#) (dexaméthasone) 700 microgrammes implant intravitréen avec applicateur: recommandations suite à la détection de particules de silicone sur certains implants

...
Le [sildénafil](#) ne doit pas être utilisé pour traiter le retard de croissance intra-utérin

...
[ARTOTEC®](#) (diclofénac/misoprostol) : arrêt de commercialisation

...
Changement de dénomination de [CREON®](#) [12 000 U](#) en CREON® 10 000 U

...
Arrêt de commercialisation de la lotion anti-poux [PRIODERM®](#) à la suite du renforcement de ses conditions de prescription- Point d'information.

...
[PHOSPHONEUROS®](#) : recommandations de bon usage pour éviter une erreur médicamenteuse - Lettre aux professionnels de santé.

Bilan d'activité 2017

du réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments.

En France, l'organisation de la pharmacovigilance repose notamment sur un réseau de 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) répartis sur l'ensemble du territoire dont les objectifs sont d'être une structure d'appui aux prescripteurs, d'alerter les autorités de santé, d'améliorer la qualité de la prise en charge médicamenteuse et de protéger les patients.

Nous présentons ici un bilan de ce réseau de « pharmacosurveillance ».

En 2017, plus de 70 000 déclarations ont été recueillies et enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance par les CRPV, soit une augmentation de 47% par rapport à l'année précédente due à une forte hausse des déclarations émanant des patients (figure 1).

des fiches d'informations sur les médicaments, leurs effets indésirables, leurs interactions, etc. Ces fiches sont rédigées par des médecins et des pharmaciens des CRPV et sont relues par un comité de lecture comprenant des représentants de France Assos Santé.

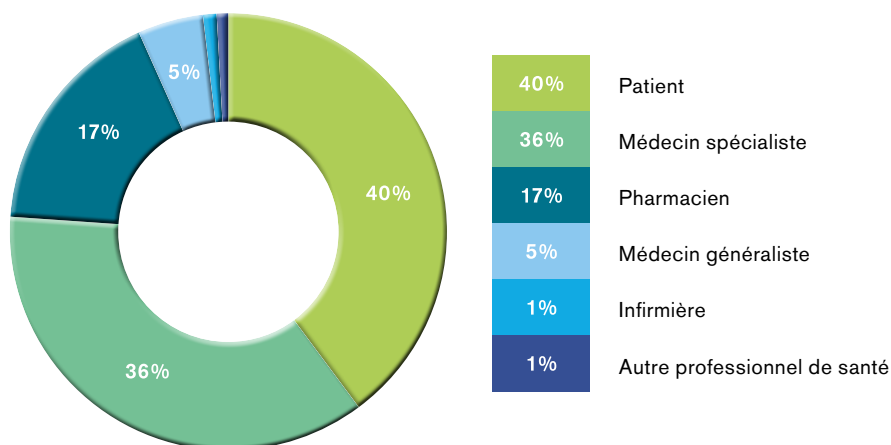


Figure 1 : Profil des déclarants des cas d'effets indésirables enregistrés (Rapport d'activité de l'ANSM 2017)

Ces déclarations de pharmacovigilance sont à l'origine de l'identification de signaux potentiels ou avérés menant à des enquêtes de pharmacovigilance réalisées par un expert d'un CRPV. En 2017, 8 nouvelles enquêtes ont été ouvertes.

Exemple : Enquête sur le profil de risque du LEVOTHYROX®, enquête sur le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel et le risque d'effets indésirables à type d'asthénie, anxiété et séborrhée.

Le réseau français des CRPV propose sur son site internet (www.rfcrpv.fr/espace-patient/)

Exemple : « Point sur l'allergie aux pénicillines », « L'allergie à l'iode n'existe pas ! », « Interactions entre médicaments et pamplemousse », ...

Le réseau est également présent sur les réseaux sociaux et propose chaque vendredi sur Twitter une question de pharmacologie permettant de tester anonymement ses connaissances. La bonne réponse est détaillée chaque lundi. Suivez nous : @Reseau_CRPV ; #pharmacoQuiz

Exemple : Parmi ces molécules, laquelle est CONTRE-INDIQUEE avec la colchicine ? simvastatine, coumadine, spiramycine, clarithromycine

En 2017

72 915
OBSERVATIONS
d'effets indésirables
médicamenteux recueillies,
dont
36 616
OBSERVATIONS
ayant un critère de gravité

Plus de
30 000
DEMANDES
de renseignement
sur le médicament

La France est
le **5^{ÈME} PAYS**
contributeur
à la pharmacovigilance
internationale

90 ENQUÊTES
nationales
de pharmacovigilance
en cours dont
8 NOUVELLES
ouvertes par l'ANSM



Revue de la littérature

Vial et al. Fundam Clin Pharmacol. 2018 Oct 5.
Bêta-lactamines et neutropénies sévères : étude descriptive.

Une neutropénie sévère est un accident hémato-
 logique rare défini par une valeur absolue des
 polynucléaires neutrophiles inférieure à 500/
 mm³. L'origine médicamenteuse idiosyncra-
 sique est de loin la plus fréquente, représentant
 72 à 97 % des cas. Les anti-infectieux et plus
 particulièrement les bêta-lactamines ont été
 identifiés comme une cause importante de
 survenue de neutropénie médicamenteuse.
 Cette étude avait pour objectif de décrire les
 caractéristiques des neutropénies sévères
 induites par les bêta-lactamines et d'évaluer
 le risque de récurrence ou de réactions croi-
 sées après réadministration d'une molécule
 de cette famille. Les auteurs ont extrait de la
 base nationale de Pharmacovigilance les cas
 de neutropénies sévères survenus en 2010
 et qui étaient associés à une exposition aux
 bêta-lactamines dans les 10 jours précédant
 la neutropénie. Au total, 62 cas ont été retenus
 après exclusion des cas pour lesquels une
 autre cause médicamenteuse ou non médi-
 camenteuse évidente était présente. L'âge
 médian des patients était de 65 ans (4-89).
 La durée médiane du traitement avant neutro-

pénie était de 16 jours (2-40). Dans 47% des
 cas, le diagnostic a été posé sur une numé-
 ration - formule leucocytaire. Le nombre médian
 de neutrophiles au nadir était de 125/mm³ et
 l'examen de la moelle osseuse, quand il était
 réalisé, a mis en évidence des signes d'arrêt de
 maturation ou d'aplasie granulocytaire chez 21
 patients, une hyperplasie de la lignée granulo-
 cytaire chez 3 patients et des résultats normaux
 chez 5 patients. Trois patients ont développé
 une septicémie sévère. L'évolution a été favo-
 rable chez tous les patients, sauf un, dans les 2
 à 56 jours suivant l'arrêt de la bêta-lactamine ;
 le dernier patient est décédé des suites d'un
 choc septique. Aucun effet significatif sur la
 durée moyenne de la récupération hémato-
 logique n'a été retrouvé chez les patients ayant
 bénéficié d'un traitement par G-CSF. Parmi
 les 21 patients qui ont ensuite reçu une autre
 bêta-lactamine, deux ont présenté un nouvel
 épisode de neutropénie. Enfin, les auteurs rap-
 portent, à la différence d'autres études, n'avoir
 pas mis en évidence de lien entre les posolo-
 gies élevées de bêta-lactamines et la survenue
 de neutropénie.

 Cette étude confirme que
 les bêta-lactamines sont une cause
 commune de neutropénies sévères
 induites par les médicaments, notamment
 lors d'un traitement prolongé.
 Les complications sévères sont rares
 et l'évolution est rapidement favorable
 à l'arrêt de l'antibiotique avec ou sans
 G-CSF. Chez la plupart des patients,
 un traitement ultérieur par une autre
 bêta-lactamine était bien toléré.

Béné J. et al. Thérapie (2018).
Nicorandil and cutaneous ulcerations, their misdiagnosis and consequences:
illustration by five cases reports and a review of the French pharmacovigilance database.

Le nicorandil, un activateur des canaux potas-
 siques utilisé dans le traitement de l'angor, est
 connu pour entraîner un risque d'ulcérations
 mucocutanées, retrouvées principalement au
 niveau de la bouche et de la région périana-
 le. Néanmoins, celles-ci sont toujours mal diagnos-
 tiquées, notamment dans le cas de localisation
 inhabituelle ou de survenue tardive après l'in-
 troduction du traitement. Béné et al. ont ainsi
 mené une étude descriptive des cas d'ulcéra-
 tions cutanées à partir de 5 cas rapportés par
 un dermatologue au CRPV de Lille et des cas
 de la base nationale de pharmacovigilance noti-
 fiés entre le 1^{er} janvier 1994 et le 5 janvier 2017.
 Durant la période d'étude, 28 cas ont été noti-
 fiés et retenus. Les patients avaient un âge
 médian de 84 ans [39 ; 96] et 6 d'entre eux
 présentaient un facteur de risque (maladie
 artérielle ou veineuse, traumatisme, cicatrice).
 Les lésions étaient principalement localisées
 au niveau des membres inférieurs, du thorax
 et de la face. Le délai de survenue entre l'in-
 troduction du nicorandil (10 à 40mg/j) et
 l'apparition des ulcérations cutanées était
 connu dans 25 cas et excédait 1 an dans 16

cas avec une médiane de 42 mois [10 ; 78].
 L'arrêt du traitement après la découverte des
 lésions était variable selon la rapidité du dia-
 gnostic mais dépassait en moyenne 4 mois
 (immédiat dans 7 cas jusqu'à 12 ans). L'évo-
 lution après l'arrêt était favorable dans 26 cas
 avec guérison entre 3 jours et 3 mois. Des
 séquelles ont été décrites dans un cas.
 Les données des 5 cas rapportés sont iden-
 tiques à celles des cas de la base nationale
 de Pharmacovigilance. Il faut noter que sur ces
 5 cas rapportés, 3 présentaient un aspect de
 lésion caractéristique avec un bord blanc et
 une desquamation compatible avec un méca-
 nisme chimique. Deux principaux métabolites
 du nicorandil ont été mis en évidence au niveau
 des lésions : le nicotinamide qui augmente le
 flux sanguin sur le bord de la lésion et qui
 induit une prolifération épithéliale, et l'acide
 nicotinique qui entraîne une ulcération de
 l'épithélium en formation. L'association de ces
 2 phénomènes pourrait expliquer le contour
 blanc et desquamatif des lésions.
 Ces 33 cas permettent de mettre en évidence
 la difficulté persistante des professionnels de

santé à associer la survenue d'une ulcération
 cutanée avec la prise de nicorandil. Le nico-
 randil peut également induire des ulcérations
 au niveau des muqueuses digestives, géni-
 tales ou cornéennes. Le retard au diagnostic
 est potentiellement grave car l'évolution des
 lésions se fait vers la survenue d'abcès, de
 perforations, d'hémorragies ou de fistules.
 La question de la balance bénéfice risque
 de ce traitement se pose d'autant plus que le
 nicorandil est indiqué en 2^{ème} intention dans
 le traitement de l'angor stable et qu'il existe
 d'autres alternatives.

 L'information sur le risque
 d'ulcération lié à la prise de nicorandil
 doit diffuser auprès des cliniciens.
 Les patients devraient également en être
 informés. Une bonne connaissance de
 cet effet indésirable permettra de réaliser
 un diagnostic précoce et d'arrêter le plus
 tôt possible le traitement afin de limiter
 le risque de complications graves.



CRPV de Nantes

COMITÉ DE RÉDACTION :

Pr Pascale JOLLIET,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, chef de service de pharmacologie clinique, responsable du CRPV

Dr Gwenaëlle VEYRAC, Praticien Hospitalier

Dr Anne-Lise RUELLAN, Praticien Attaché

Dr Caroline JOYAU, Praticien Attaché

Dr Julien MAHE, Praticien Hospitalier

Mme Justine SAILLARD, Interne en pharmacie

CONTACT :

Vous résidez ou exercez dans les départements

44 ou 85 : **CRPV de Nantes**

Tel : 02 40 08 40 96

Fax : 02 40 08 40 97

Email : pharmacovigilance@chu-nantes.fr

CRPV de Angers

COMITÉ DE RÉDACTION :

Pr Marie BRIET, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, chef de service du laboratoire de pharmacologie-toxicologie-pharmacovigilance, responsable du CRPV

Dr Laurence LAGARCE, Praticien Hospitalier

Dr Delphine BOURNEAU-MARTIN, Praticien Hospitalier Contractuel

Dr Guillaume DRABLIER, Assistant Spécialiste

Dr Marina BABIN, Assistante spécialiste

CONTACT :

Vous résidez ou exercez dans les départements

49, 53 ou 72 : **CRPV d'Angers**

Tel : 02 41 35 45 54

Fax : 02 41 35 55 02

Email : pharmacovigilance@chu-angers.fr



Bonnes fêtes de fin d'année

Vous pouvez aussi notifier la survenue d'un effet indésirable sur le site : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

Le comité rédactionnel de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Suivez nous et testez vos connaissances sur Twitter @reseau_crpv

Dépôt légal à parution
ISSN : 2608-5585

Bulletin rédigé et diffusé par les CRPV d'Angers et de Nantes sans aide de l'industrie pharmaceutique.