

# Bulletin Niçois de Pharmacovigilance

2013 n°7

ABONNEZ-VOUS  
GRATUITEMENT :  
pharmacovigilance@chu-nice.fr



Enquête de satisfaction A propos des génériques	Page 1
Toxicité du <b>paracétamol</b> chez le sujet jeune	2
Faut-il adapter la posologie du <b>paracétamol</b> chez le sujet âgé dénutri ?	3
Mise en cause des <b>contraceptifs</b> oestro-progestatifs combinés (suite)	4
<b>Métoclopramide</b> , attention à l'utilisation d'antiémétique neuroleptique	5
Prise de poids sous <b>pramipexole</b> (Sifrol®)	
Une automédication qui aurait pu mal tourner	6
Pourquoi ne peut-on pas prescrire du <b>fénofibrate</b> (Lipanthyl® et génériques) à un patient ayant présenté une réaction de photosensibilité cutanée à un gel de <b>kétoprofène</b> ?	
Quels sont les critères d'attribution du service médical rendu ?	7
Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle	8
Glossaire	9

## ET SI C'ÉTAIT LE MÉDICAMENT ?

# Enquête de satisfaction... Merci !

---

Les résultats montrent que vous êtes plus de 94% à être satisfaits de notre bulletin de pharmacovigilance.

Vos suggestions d'amélioration relatives à son agencement et à sa facilité d'impression ont été prises en compte dès ce numéro, afin de rendre sa lecture encore plus agréable.

---

## MISE AU POINT

## A propos des génériques

On peut reprocher certains éléments aux génériques mais pas leur qualité ni leur provenance. Dans l'effet d'un médicament interviennent l'effet spécifique du principe actif et ce qu'on appelle « l'effet de contexte ». L'effet de contexte comprend :

- l'effet placebo, qui est celui, par exemple, lié à une dragéification parfaite du comprimé, brillant et facile à avaler, ou d'un goût agréable,
- l'effet nocebo, qui fait souvent préférer dans l'insuffisance veineuse, pour prendre un exemple concret, la Veinobiase® au goût sucré de cassis, à l'Intrait de Marron d'Inde®, très amer,
- mais surtout la conviction du prescripteur, qui fait souvent défaut lorsque le patient a reçu une substitution.

En dehors de cet effet de contexte, qui peut être porteur d'une activité du médicament (on l'estime à près de 30% dans l'hypertension) il y a l'activité spécifique liée au principe actif. Celle des génériques est identique à celle des princeps, les deux formes étant réglementairement bioéquivalentes.

Enfin il faut savoir que les génériques sont très souvent des princeps reconditionnés par une filiale du propriétaire du princeps (Biogaran/Servier, Zentiva/Sanofi, Sandoz, /Novartis etc...) quand ils ne sont pas fabriqués par de grands industriels parfois extra-européens comme l'indien Ranbaxy (qui appartient au groupe Daichii) ou indépendants comme l'israélien Téva. Ces groupes peuvent à leur tour faire commercialiser les médicaments par leurs filiales (Théramex, Ratiopharm ou Céphalon pour Téva par exemple).

En aucun cas leur qualité de fabrication n'est à remettre en cause...



Un jeune patient de 19 ans pesant 55 kg a été admis aux urgences pour nausées, vomissements et douleurs épigastriques persistants depuis environ 16 heures et ne cédant pas à la prise de métoprolol (Priméran®). L'interrogatoire a retrouvé la consommation, en moins de 24 h, de 8 comprimés de paracétamol (Doliprane® 1000), la dernière prise remontant à une vingtaine d'heures. En attendant le résultat de la paracétamolémie, une administration en urgence de N-acétyl-cystéine (Fluimucil®) IV était débutée.

Des douleurs lombaires hyperalgiques avaient conduit le patient à s'automédiquer par la prise de paracétamol à dose élevée sans connaissance des posologies maximales autorisées ni de l'intervalle minimum à respecter entre les prises.

L'évolution a été marquée par un trouble de la conscience nécessitant une hospitalisation pour surveillance. A 24h de la dernière prise, la paracétamolémie était non contributive. Les enzymes hépatiques, ASAT et ALAT, étaient à l'entrée respectivement à 3 fois et 3,5 fois la normale. Le TP spontané était à 57%, les facteurs VII et X à 62%, le facteur V à 97%.

Deux jours plus tard les enzymes hépatiques étaient à plus de 134 fois la normale, le TP spontané à moins de 48%, les facteurs VII et X à 40% et le facteur V à 67%, témoignant d'une hépatite cytolytique massive.

L'évolution au cours de son hospitalisation s'avérait progressivement favorable.

## Nos commentaires :

Il s'agit d'une hépatite aiguë cytolytique sévère associée à un surdosage involontaire de paracétamol chez un jeune homme frêle mais sans facteur favorisants.

Nous rappelons nos précédentes mises en garde à propos du paracétamol prescrit à 4 grammes / jour, qui est une posologie considérée à tort comme dénuée de risque hépatique chez des patients non dénutris, non insuffisants hépatiques et non déshydratés...

Une étude contrôlée en double aveugle<sup>1</sup> menée chez 145 volontaires sains comparant le paracétamol 4 g/j pendant 2 semaines et contrôlée par du placebo avait montré une élévation des ALAT jusqu'à 8 fois les valeurs normales de Ant plus d'un tiers chez des patients sous paracétamol alors qu'il n'y en avait aucun dans le groupe placebo.

Il apparaît plus que jamais nécessaire de rappeler ces règles de bon usage du paracétamol et les risques hépatiques de son mésusage alors que ces produits sont disponibles sur internet et que la grande distribution en revendique le droit de vente.

Des doses thérapeutiques de paracétamol peuvent s'avérer hépatotoxiques chez certains sujets : patients alcooliques chroniques, dénutris, présentant une atteinte hépatique préexistante...

Deux études françaises récentes ont permis d'apprécier le respect des recommandations de bon usage du paracétamol.

La première<sup>2</sup>, qui a surveillé les prescriptions hospitalières pendant 4,5 ans (par une analyse pharmaceutique des ordonnances), a identifié un surdosage de paracétamol dans 1% des ordonnances.

La deuxième étude<sup>3</sup> a confirmé la méconnaissance des patients concernant les recommandations de bon usage du paracétamol.

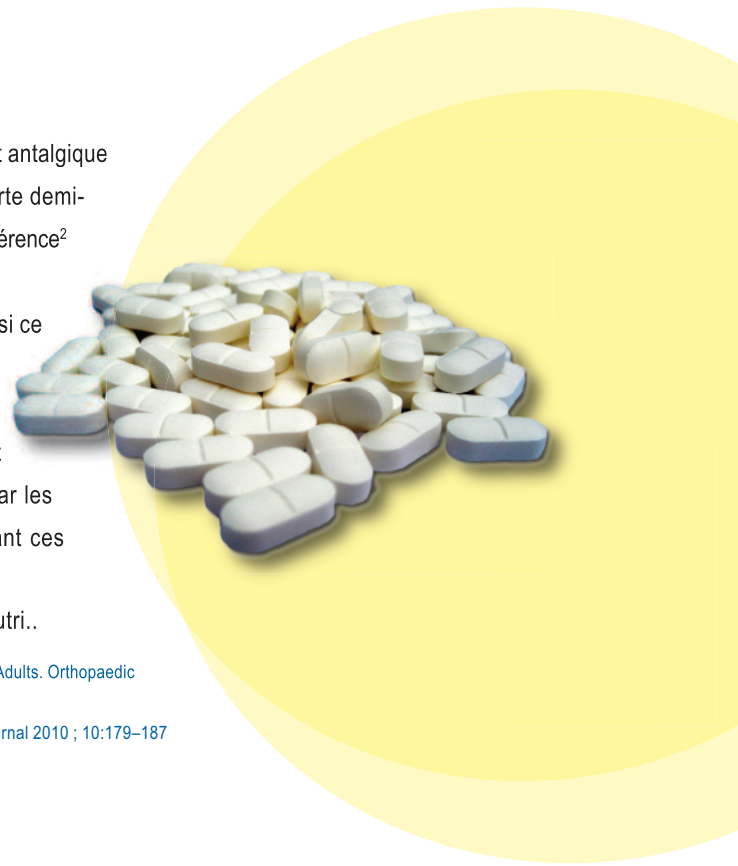
Nous vous rappelons que la dose quotidienne préconisée est de 3 g/j en espaçant les administrations de 6h.

1- Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, Harris SC. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. JAMA. 2006 Jul 5;296(1):87-93

2- Charpiat B, Henry A, Leboucher G, Tod M, Allenet B. Overdosed prescription of paracetamol (acetaminophen) in a teaching hospital. Ann Pharm Fr. 2012 Jul;70(4):213-8

3- Boudjemai Y, Mbida P, Potinet-Pagliaroli V, Géffard F, Leboucher G, Brazier JL, Allenet B, Charpiat B. Patients' knowledge about paracetamol (acetaminophen): a study in a French hospital emergency department. Ann Pharm Fr. 2013 Jul;71(4):260-7

### Faut-il adapter la posologie du paracétamol chez le sujet âgé dénutri ?



Le paracétamol figure en première ligne<sup>1</sup> dans la mise en place d'un traitement antalgique adapté au patient et à sa douleur. Lorsqu'il est correctement prescrit, sa courte demi-vie (2h) et son bon profil de tolérance chez le sujet âgé en font le traitement de référence<sup>2</sup> incontournable.

Le vieillissement a peu d'incidence sur les capacités de conjugaison du foie, si ce n'est que la masse hépatique tend à diminuer avec l'âge et les radicaux sulfhydriles apportés par l'alimentation aussi.

Bien qu'il ne soit pas nécessaire d'adapter la posologie du paracétamol chez le sujet âgé, il faut rester vigilant chez les patients dénutris, âgés ou non, car les réserves en glutathion baissent en cas de dénutrition ou de jeûne, exposant ces sujets à un risque majoré d'intoxication au paracétamol.

Donc oui, il faut adapter la posologie du paracétamol chez un sujet âgé dénutri..

1. Reid MC, Shengelia R, Parker SJ. Pharmacologic Management of Osteoarthritis-Related Pain in Older Adults. *Orthopaedic Nursing* Mar/Apr 2012 ; 31:2

2. Kaye AD, Baluch A, Scott JT. Pain Management in the Elderly Population : A Review. *The Ochsner Journal* 2010 ; 10:179-187

Le paracétamol est antalgique et antipyrétique. Il est métabolisé au niveau du foie. Une des voies de métabolisation est rapidement saturable (aux doses thérapeutiques) et la seconde voie de métabolisation conduit à un métabolite (N-acétyl benzoquinone imine) hautement réactif et toxique pour les protéines hépatiques environnantes. Sa détoxification nécessite le glutathion et ses radicaux -SH dont l'apport alimentaire peut être important. C'est la raison de sa contre-indication en cas d'insuffisance hépatocellulaire et des précautions d'emploi qui sont rappelées dans l'encart sur la posologie : la dénutrition s'accompagne d'une capacité de détoxification plus faible et l'alcoolisme favorise la voie de métabolisation toxique. C'est également l'objectif de la perfusion préventive et/ou curative de N-acétylcystéine en cas de suspicion d'intoxication au paracétamol.

Enfin, les fortes posologies de paracétamol interfèrent avec les AVK en augmentant l'INR.

#### Posologie :

Adulte (et enfant > 50 kg), la posologie recommandée est de **3 g/j avec un intervalle de 6 h entre les prises.**

Chez l'enfant jusqu'à 50kg : **60 mg/kg/jour**, à répartir en 4 ou 6 prises régulièrement espacées, (15 mg/kg toutes les 6 h ou 10 mg/kg toutes les 4 h).

Parfois, de façon ponctuelle et pour répondre à un problème aigu, la dose maximale totale peut atteindre 4 g/j chez un adulte de moins de 50 kg ne souffrant pas de dénutrition, d'alcoolisme chronique, de déshydratation, d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatocellulaire. Cette posologie maximale ponctuelle est de 80mg/kg/jour pour un enfant de moins de 40 kg.

# Mise en cause des contraceptifs oestro-progestatifs combinés (suite)

Nous avons été questionnés à la suite de l'article paru dans Prescrire (Juillet 2013) sur le risque thrombotique associé aux contraceptifs transdermique ou par anneau vaginal.

Si les précédentes interventions concernaient les contraceptifs combinés oraux, l'ANSM a rappelé le risque thrombogène des dernières générations, dont ces formes particulières, estimé à plus de 2 fois celui des contraceptifs à base de lévonorgestrel. Ainsi, l'étude danoise suggère un risque relatif thrombo-embolique veineux supérieur avec le patch ou l'anneau par rapport aux formes orales associant 20-40µg d'éthinil estradiol au lévonorgestrel.

## Incidence des accidents thrombo-emboliques :

	Incidence TVP pour 10 000 femmes-années	Risque relatif Etude danoise	Risque relatif Etudes USA
Non utilisatrices : 15-44 ans ≥ 45 ans	0.5 à 2 Jusqu'à 10	1	
COC au lévonorgestrel	2	3.2	
EE + norelgestromine transdermique	9.7	7.9	1.6
EE + étonogestrel anneau vaginal	7.8	6.5	1.6
EE + progestatif 3e ou 4e génération	3 à 4		
DIU au lévonorgestrel	1.4	0.6	
Implant à l'étonogestrel	1.7	1.4	

L'implant de progestatif seul exposerait à une augmentation non significative du risque thrombo-embolique et le DIU au lévonorgestrel présenterait une légère diminution de ce risque.

En conséquence, les recommandations de l'ANSM concernant le patch sont similaires à celles émises pour les contraceptifs oraux combinés de 3ème et 4ème génération. Le RCP d'Evra® a été mis à jour, incluant ces données. L'ANSM invite à la même prudence pour l'anneau Nuvaring®, même si son RCP reste actuellement inchangé. Ces deux formes, qui ont la faveur de certaines patientes, gardent un bénéfice / risque largement positif comme pour les autres estro-progestatifs, même si les accidents thromboemboliques sont plus fréquents que ceux initialement mentionnés dans les RCP des estro-progestatifs combinés.

## VOS OBSERVATIONS AU CRPV

# Métoclopramide, attention à l'utilisation d'antiémétique neuroleptique

Un patient âgé de 81 ans est adressé aux Urgences devant l'apparition d'un syndrome confusionnel, de mouvements anormaux à type de spasmes de la face et du cou et d'une dystonie bucco-linguale. Ce patient insuffisant rénal chronique est traité pour un diabète non insulino dépendant (répaglinide, sitagliptine et metformine), une cardiopathie hypertensive (amlodipine valsartan), une dyslipidémie (simvastatine), et un AIT (clopidogrel).

L'examen neurologique retrouve les mouvements anormaux, les spasmes de la face et du cou, la dystonie bucco linguale et le syndrome confusionnel avec désorientation temporo-spatiale. Aucun déficit moteur ou sensitif n'est constaté. Un globe vésical est identifié à l'examen urogénital. Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Le scanner cérébral réalisé ne retrouve pas de lésion hémorragique ni de signe d'ischémie. Le bilan biologique retrouve une majoration de l'insuffisance rénale.

A l'interrogatoire, ce patient précise la survenue d'une gastro-entérite pour laquelle il a reçu une injection de métoclopramide (Primpéran®) la veille au soir ainsi qu'une prise en automédication de 2 comprimés dans le même temps.

Le patient bénéficie alors d'un sondage vésical, d'une réhydratation et d'une injection de tropatépine (Lepticur®) et l'évolution est favorable par la suite.

### Nos commentaires :

Le métoclopramide est un neuroleptique antagoniste de la dopamine. Son passage au travers de la barrière hémato-encéphalique expose les patients à des effets neurologiques de type syndromes extrapyramidaux. Cet effet indésirable est dose-dépendant et son risque de survenue est notamment majoré chez l'enfant, l'insuffisant rénal ou hépatique ou encore chez le sujet âgé. A la demande de l'ANSM en 2012, le bénéfice-risque du métoclopramide a été ré-évalué par le Comité des Médicaments à usage Humain (CHMP) de l'EMA, qui vient de rendre ses conclusions confirmant son profil de toxicité neurologique.

Le CHMP a émis les recommandations d'utilisation suivantes :

- contre-indication chez l'enfant < 1 an,
- traitement en seconde intention chez l'enfant > 1 an dans le traitement des nausées et vomissements induits par les chimiothérapies ou en post-opératoire,
- durée de traitement limitée à 5 jours chez l'enfant,
- utilisation déconseillée au long cours chez l'adulte dans les pathologies chroniques du fait d'un risque de dyskinésies tardives,
- retrait des formes fortement dosées en raison d'une toxicité dose-dépendante.

Ces recommandations vont être revues prochainement par la Commission Européenne pour adoption.

Nous rappelons, au travers de cette observation, la prudence à avoir lors de l'utilisation de cet antiémétique chez un sujet à risque majoré de survenue de toxicité neurologique puisque ce patient est âgé et en insuffisance rénale majorée par des troubles gastro-intestinaux.

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/4288a46b6aec59c3bcb185b4bc0b02bf.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4288a46b6aec59c3bcb185b4bc0b02bf.pdf)

## Prise de poids sous pramipexole (Sifrol®)

Une femme âgée de 80 ans a reçu du pramipexole (Sifrol®) 0,18 mg/jour pour un syndrome des jambes sans repos idiopathique (EMG normal). Ce traitement a donné de bons résultats mais après un an de prise quotidienne, la patiente s'est plainte d'une prise de poids importante, d'environ 6 kilos bien qu'aucune modification du régime alimentaire n'ait été signalée. Sa TSH était normale et le bilan sans particularité en dehors d'une dyslipidémie mixte.

### Nos commentaires :

Plusieurs articles relatent des modifications de la masse corporelle sous pramipexole. Bien que dans les essais cliniques, les patients aient tendance à perdre du poids sous ce médicament, une trentaine de cas similaires ont été décrits dans la littérature, avec des prises de poids de 0,5 à 24 kg par rapport à la période avant traitement. Aucun de ces patients ne présentait d'œdème. Dans une dizaine de cas, la prise de poids était isolée, sans modification de l'alimentation mais dans d'autres cas des crises boulimiques compulsives étaient signalées. Aucune relation dose-effet n'était retrouvée dans ces publications.

Dans la grande majorité des cas, le poids revient dans les limites de la normale à l'arrêt du traitement. Cet effet indésirable n'est pas indiqué dans le dictionnaire Vidal®. Il n'est pourtant pas sans retentissement physique et/ou psychique pour les patients traités.



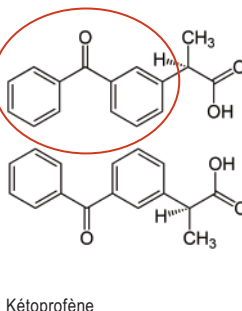
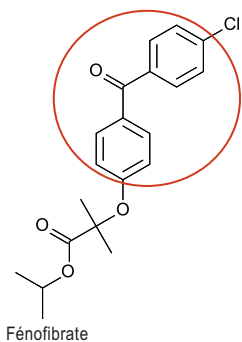
## Une automédication qui aurait pu mal tourner

Un patient de 24 ans, présentant une angine non streptococcique (test de dépistage rapide négatif), a pris en automédication de la prednisolone. Cinq jours plus tard, il a été hospitalisé pour persistance de la fièvre avec syndrome inflammatoire biologique, pancytopenie, insuffisance rénale modérée, dysfonction cardiaque sans valvulopathie ainsi qu'une pneumopathie hypoxémiante bilatérale, qui se compliquera d'abcès pulmonaires. A l'hospitalisation, une thrombose veineuse jugulaire droite a également été identifiée. Les hémocultures ont mis en évidence une infection à *Fusobacterium necrophorum*. Le patient a été traité par une antibiothérapie efficace de 6 semaines, une anticoagulation efficace et un drainage thoracique. L'évolution a été favorable avec peu de séquelles. Le diagnostic du syndrome de Lemierre et son traitement initial auront nécessité une hospitalisation de 4 semaines..

## VOS QUESTIONS

### AU CENTRE

## Pourquoi ne peut-on pas prescrire du fénofibrate (Lipanthyl® et génériques) à un patient ayant présenté une réaction de photosensibilité cutanée à un gel de kétoprofène ?



Des réactions de photoallergies ont été rapportées chez des patients traités par des gels contenant du kétoprofène. Ces manifestations sont souvent graves, à type d'eczéma aigu vésiculo-bulleux pouvant s'étendre aux zones non exposées et pouvant récidiver au même endroit lors d'expositions solaires ultérieures.

Des réactions croisées entre kétoprofène et fénofibrate sont rapportées. Elles sont liées à la présence d'un groupement chimique commun : le benzoyl-cétone, à l'origine de ces réactions de photoallergies.

Il est également important de savoir que certains filtres solaires et produits cosmétiques contiennent de l'oxybenzone ou de l'octocrylène, qui, elles aussi, ont un groupement benzoyl-cétone... et sont donc à risque de réactions photoallergiques...leur utilisation devra donc être évitée chez les patients ayant présenté des réactions de photoallergie au kétoprofène.

Après une suspension faite en France en 2009, le maintien sur le marché après réévaluation européenne en 2011 a été accompagné d'une harmonisation européenne du RCP. La mention " **Antécédents d'allergie cutanée au kétoprofène, au fénofibrate, aux écrans anti UV ou aux parfums**" est ajoutée dans la rubrique contre indication de tous les gels de kétoprofène.

Plusieurs lettres aux professionnels de santé rappellent ces risques de photosensibilité et les recommandations d'utilisation des ces gels de kétoprofène (2010, 2011).

[http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/dbabd9cac41afcabf78a9d02cb6f4763.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/dbabd9cac41afcabf78a9d02cb6f4763.pdf)  
[http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3be44d0f952a15657b2628daedb6174a.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3be44d0f952a15657b2628daedb6174a.pdf)

## Nos commentaires :

Depuis quelques mois, nous observons une augmentation du nombre de notifications à notre centre de cas d'infections très sévères survenues au cours d'un traitement par corticoïdes ou par AINS : dermohypodermite, choc septique, syndrome de Lemierre.

Le syndrome de Lemierre (ou syndrome angine-infarctus pulmonaire ou encore nécrobacillose) touche surtout les adolescents ou les adultes jeunes sains. Il se caractérise par une thrombose septique de la veine jugulaire interne compliquant l'évolution d'une infection oropharyngée. L'infection initiale est habituellement monomicrobienne, à *Fusobacterium necrophorum* dans 92 % des cas (bacille à Gram négatif strictement anaérobie appartenant à la flore oropharyngée) et est la 2ème cause d'angine bactérienne. La bactérie sécrète une endotoxine responsable de thrombose veineuse, point de départ de bactériémies à germes anaérobies avec localisations septiques secondaires diverses et notamment pulmonaires (pleuro-pneumopathie bilatérale, infarctus pulmonaire, abcès). La mortalité peut atteindre 17%. Le traitement consiste en une bi-antibiothérapie parentérale à fortes doses par pénicilline et métronidazole pour 2 à 6 semaines associée à une anticoagulation à doses efficaces pendant 3 mois.

Il n'est pas recommandé d'y associer des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des corticoïdes ; en effet, ces derniers risquent de majorer ce risque :

- par leur effet immunosuppresseur (surtout pour les corticoïdes),
- en masquant les éventuels signes évocateurs de gravité.

Cette observation nous rappelle que les anti-inflammatoires, bien que largement utilisés, ne sont pas sans effet néfaste et risquent notamment d'entraîner une aggravation de certaines infections.

# Quels sont les critères d'attribution du service médical rendu ?

Le SMR (service médical rendu) est étudié et attribué par la commission de transparence de la HAS, après que le médicament ait obtenu son AMM. Le SMR et l'ASMR (amélioration du service médical rendu) sont donnés pour un médicament dans une indication donnée et pas pour le médicament en général.

Le SMR représente dans l'absolu l'efficacité du médicament dans son indication alors que l'ASMR le compare à l'existant dans cette même indication.

Le SMR est important car il permet l'inscription du médicament sur la liste des spécialités remboursables et donne des indications aux caisses d'assurance maladie pour en fixer le taux de remboursement, alors que l'ASMR est un élément d'appréciation par le comité économique des produits de santé (CEPS) pour en fixer le prix.

Le SMR et l'ASMR d'un médicament sont mesurés à un moment donné. Ils peuvent évoluer dans le temps et leur évaluation se modifier, notamment lorsque des données nouvelles sont produites, ou lorsque des alternatives plus efficaces apparaissent.

En pratique, le dossier de demande d'évaluation est déposé par l'industriel qui commercialise le médicament. Dans ce dossier, l'industriel indique les niveaux de SMR et d'ASMR souhaités pour chaque indication, en argumentant. Le dossier est lu et évalué par plusieurs experts externes à la commission. Lors de la commission de transparence, la demande est présentée ainsi que les rapports d'experts et le débat est ouvert. Les membres de la commission votent pour les niveaux de SMR et d'ASMR qui leur semblent les plus adaptés. Toutefois la HAS souhaite supprimer le SMR et l'ASMR au profit d'un indicateur unique l'ITR (Index Thérapeutique Relatif). Cet indicateur, plus prévisible, rigoureux et scientifique, reposerait sur la valeur ajoutée du médicament.

Le SMR est délivré sur les critères suivants :

- efficacité et effets indésirables,
- place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles (médicamenteuses ou non) et existence d'alternative thérapeutique,
- intérêt pour la santé publique (vaccins, substituts anti-tabac...).

Le premier critère d'évaluation sera son efficacité par rapport à un comparateur, pondéré par la tolérance du produit et ses conditions d'administration. Cinq niveaux seront définis, qui détermineront l'admission ou non au remboursement et le niveau de prix.

- "inférieur" au comparateur, pour le non remboursement
  - "identique" au comparateur, pour un remboursement inférieur à ce dernier,
  - "supérieur" au comparateur pour un remboursement à un prix supérieur ou égal au comparateur, en fonction du degré d'amélioration apportée
- minime       moyen       majeur

La HAS souhaite que ce nouvel indice soit inscrit dans la loi de financement de la sécurité sociale de 2013.



# Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle

## Olmésartan médoxomil (Alteis®, Alteisduo®, Axeler®, Olmetec®, Coolmetec®, Sevika®) et risque d'entéropathies :

L'olmésartan est un antihypertenseur qui appartient à la famille des ARA II. Suite à la notification de plusieurs cas graves d'entéropathies (diarrhée chronique sévère avec perte de poids) mais également de vomissements, déshydratation avec insuffisance rénale fonctionnelle, hypokaliémie et acidose métabolique, les mentions légales américaines de cette spécialité ont été modifiées.

La FDA précise qu'à ce jour, il n'y a pas de cas similaire rapporté avec d'autres molécules de la même classe thérapeutique et que cet événement peut survenir après plusieurs mois ou années de traitement.

En cas de signes cliniques évocateurs d'entéropathie (diarrhée chronique sévère et perte de poids notamment), l'ANSM recommande d'olmésartan par un autre anti-hypertenseur si aucune étiologie non médicamenteuse n'est retrouvée.

Rubio-Tabia A. and al., Severe sprue-like enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc.* 2012 Aug ; 87(8):732-8  
[http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Cas-graves-d-enteropathies-associes-avec-l-olmesartan-medoxomil-Point-d-information/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Cas-graves-d-enteropathies-associes-avec-l-olmesartan-medoxomil-Point-d-information/(language)/fre-FR)

## Méfloquine (Lariam®) et nouveaux effets indésirables :

La méfloquine est un antipaludéen utilisé à titre prophylactique dont le profil de tolérance connu comporte une toxicité neuropsychiatrique (essentiellement troubles psychiatriques et convulsions), cardiaque et visuelle. Il est rappelé qu'en raison de sa demi-vie longue (2 à 4 semaines), ces événements peuvent survenir et persister plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Afin de minimiser le risque neuropsychiatrique, des documents d'informations (patients et professionnels de santé) ont été diffusés.

De nouveaux effets indésirables ont été identifiés : des réactions d'hypersensibilité allant de manifestations cutanées à des réactions anaphylactiques, des pneumopathies, des agranulocytoses, des anémies aplasiques et des troubles hépatiques parfois graves.

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/645d2e02184445cd96637a8ded946a9.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/645d2e02184445cd96637a8ded946a9.pdf)

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/0c958e034895fc6970eed4efd75f743b.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0c958e034895fc6970eed4efd75f743b.pdf)

[http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/LARIAM-R-mefloquine-actualisation-du-profil-de-tolerance-Information-importante-de-Pharmacovigilance-Lettre-aux-professionnels-de-sante/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/LARIAM-R-mefloquine-actualisation-du-profil-de-tolerance-Information-importante-de-Pharmacovigilance-Lettre-aux-professionnels-de-sante/(language)/fre-FR)

## Indoramine (Vidora®) et retrait d'AMM :

Le rapport bénéfice/risque de l'indoramine, indiquée dans le traitement de fond de la migraine, a été récemment réévalué. L'analyse conclut que les effets indésirables cardiovasculaires sont dose dépendants, potentiellement graves voire mortels mais peuvent survenir à des doses thérapeutiques. Au vu de ce rapport défavorable, l'AMM a été retirée.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Retrait-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-du-Vidora-25-mg-indoramine-Point-d-information%20>

## Diclofénac (Voltarène® et génériques) et augmentation des risques cardiovasculaires :

Des études récentes reviennent sur le risque cardiovasculaire des AINS et avancent un risque augmenté pour le diclofénac par rapport aux autres molécules de sa classe, en le plaçant au même rang que les coxibs.

Par conséquent, sa prescription doit être restreinte aux traitements de courte durée et à la dose la plus faible possible en prenant en compte non seulement l'évaluation individuelle des facteurs de risque des patients mais également l'ensemble des risques des AINS (notamment cardiovasculaires, gastro-intestinaux et interaction avec l'acide acétylsalicylique).

[http://ansm.sante.fr/S-informer/Du-cote-de-l-Agence-europeenne-des-medicaments-Retours-d-information-sur-le-PRAC/Medicaments-contenant-du-diclofenac-de-l-hydroxyethylamidon-de-la-codeine-pour-l-enfant-et-solutions-pour-nutrition-parenterale-pour-prematures-Retour-d-information-sur-le-PRAC/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Du-cote-de-l-Agence-europeenne-des-medicaments-Retours-d-information-sur-le-PRAC/Medicaments-contenant-du-diclofenac-de-l-hydroxyethylamidon-de-la-codeine-pour-l-enfant-et-solutions-pour-nutrition-parenterale-pour-prematures-Retour-d-information-sur-le-PRAC/(language)/fre-FR)

## Tétrazépam (Myolastan® et génériques) et suspension de l'AMM :

Le tétrazépam est une benzodiazépine indiquée dans le traitement des courbatures musculaires douloureuses. Une réévaluation de son rapport bénéfice/risque a montré une efficacité clinique limitée associée à des réactions cutanées graves incluant des cas de syndrome de Stevens-Johnson, de syndrome de Lyell, d'érythème polymorphe et de DRESS pouvant menacer le pronostic vital ou être fatales.

Au vu de ces éléments, le rapport bénéfice/risque du tétrazépam est considéré comme défavorable et son AMM est suspendue dans toute l'Union Européenne.

[http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Suspension-des-autorisations-de-mise-sur-le-marche-du-tetrazepam-Myolastan-et-ses-generiques-Point-d-Information/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Suspension-des-autorisations-de-mise-sur-le-marche-du-tetrazepam-Myolastan-et-ses-generiques-Point-d-Information/(language)/fre-FR)

## GLOSSAIRE

AINS = Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AIT = Accident Ischémique Transitoire

ALAT = ALanine Amino Transférase

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARA II = Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II

ASAT = ASpartate Amino Transférase

ASMR = Amélioration du Service Médical Rendu

AVK = AntiVitamine K

CEPS = Comité Economique des Produits de Santé

CHMP = Committee for Human Medical Products

COC = Contraceptifs Oraux Combinés

DIU = Dispositif intra-Utérin

DRESS = Drug Rash with Eosinophilia Systemic Symptoms

EE = Ethinyl Estradiol

EMA = European Medical Agency

EMG = ElectroMyoGramme

FDA = Food and Drug Administration

INR = International Normalized Ratio

ITR = Index Thérapeutique Relatif

RCP = Résumé Caractéristique du Produit

SMR = Service Médical Rendu

TP = Taux de Prothrombine

TSH = Thyroid Stimulating Hormon

TVP = Thrombose Veineuse Profonde

UV = Ultra-Violet



.....

Déclarez-nous vos effets indésirables sur  
<http://centre-pharmacovigilance-nice.fr>

.....

**Centre Régional de Pharmacovigilance  
et d'Information sur le Médicament**

HÔPITAL DE CIMIEZ - CS 91179 - 06003 NICE CEDEX 1

Tél. : 04.92.03.47.08 - FAX : 04.92.03.47.09

pharmacovigilance@chu-nice.fr - <http://centre-pharmacovigilance-nice.fr>

Ont participé à ce numéro :

Bernadette Baldin, Frédéric Delteil, Milou-Daniel Drici, Christiane Kouji, Sarah-Line Lancretot, Isabelle Lerais, Fanny Rocher, Anne Spreux,  
Loïc Startari, Marie Steve, Julie Sumian.

