

Bulletin Niçois de Pharmacovigilance

2014 n°9

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



Amiodarone et Syndrome Extrapyrimal	Page 1
Dompéridone : sujet polémique	
Azathioprine et pancréatite aigüe	2
Digoxine chez le sujet âgé	3
Effet antabuse sous secnidazole (Secno [®]) à distance du traitement	
Quelques nouvelles interactions issues de la mise à jour du Thésaurus de l'ANSM	4
Actualités sur les contraceptifs hormonaux combinés (CHC)	5-6
Diane 35 [®] : le retour !	6
Utilisation légale de dérivés du cannabis (Sativex [®])	7
Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle	8
Glossaire	9

ET SI C'ÉTAIT LE MÉDICAMENT ?

VOS OBSERVATIONS AU CRPV

Amiodarone et Syndrome Extrapyramidal

M. P, 81 ans, souffre d'une fibrillation auriculaire sur cardiopathie valvulaire (rétrécissement mitral et aortique). Il est traité par Cordarone® (amiodarone) 200 mg/j depuis 9 mois lorsque survient un syndrome extrapyramidal (tremblement de la main droite, altération de l'écriture, ralentissement psycho-moteur, roue dentée au coude droit, constipation). Dix mois plus tard, M. P présente une nouvelle décompensation de sa fibrillation auriculaire nécessitant une dose de charge d'amiodarone à 600 mg/j. Le syndrome extrapyramidal s'est aggravé, l'amiodarone est diminuée à 200 mg 1j/2, puis arrêtée. Un traitement par lévodopa est introduit, sans attendre les effets de l'arrêt de l'amiodarone.

Notre commentaire :

Les effets indésirables neurologiques de l'amiodarone sont actuellement bien connus et recensés, et l'incidence estimée est très variable selon les auteurs, de 6 à 74%.

Les plus fréquents sont les tremblements (7 - 43%) ainsi que les neuropathies périphériques, de type sensitif avec ataxie lemniscale. Sont également décrits des myoclonies, syndromes confusionnels ou cérébelleux et dyskinésies. Les syndromes extrapyramidaux sont relativement rares, parfois associés aux dyskinésies.

Le délai de survenue est généralement long, après plusieurs mois de traitement mais une publication rapporte une akinésie (isolée) sévère invalidante 1 heure après une dose de charge de 3g d'amiodarone, progressivement résolutive quelques heures après, suggérant aussi un effet dose-dépendant.

Ces syndromes extrapyramidaux peuvent se déclarer chez des patients indemnes de toute pathologie neurologique mais aussi révéler ou aggraver une maladie de Parkinson avérée. Ce dernier point soulève la question de la prescription de cette molécule dans ce contexte.

L'âge avancé, le diabète, l'insuffisance rénale ou hépatique (conduisant à une accumulation de la molécule), l'alcoolisme semblent être des facteurs de risque de neurotoxicité.

La réversibilité dépend de la précocité du diagnostic et de l'arrêt du médicament : il faut tenir compte de la demi-vie moyenne de l'amiodarone et de ses métabolites qui est de 50 jours. Il est donc important d'envisager l'origine iatrogène dès les premiers signes extrapyramidaux.

Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont évoqués dont une accumulation du produit dans le tissu nerveux, des biopsies ayant montré des concentrations dans des nerfs périphériques 22 à 80 fois supérieures à celles du plasma. Ce médicament passe la barrière hémato-encéphalique et sa concentration dans le tissu cérébral est 4 fois supérieure à celle plasmatique. La molécule pourrait aussi interférer avec le métabolisme de certains phospholipides. Ces différentes hypothèses reflètent la diversité de la neurotoxicité de l'amiodarone.

Dompéridone : sujet polémique

De nouvelles informations ont récemment soulevé des inquiétudes et ont été reprises dans la presse grand public. Ces nouvelles concernaient un médicament largement prescrit, la dompéridone (Motilium® et génériques) utilisée depuis 1980 pour soulager les symptômes de nausées et vomissements.

Bien que cette molécule soit largement prescrite et qu'à la place d'un débat serein, une polémique sur sa tolérance a fait la Une des journaux, elle pose plus en profondeur le problème de toute une série de médicaments dont on considère plus l'effet de classe « symptomatique » que l'effet de classe pharmacologique.

Au même titre que la classe des antihistaminiques destinés à traiter une banale rhinite allergique dans laquelle peuvent se glisser quelques phénothiazines habituellement réservées à la psychiatrie, dans le domaine des dyspepsies / nausées / vomissements se glissent quelques médicaments neuroleptiques qui partagent leurs effets indésirables avec cette classe habituellement réservée aux traitements des psychoses. Il ne faut donc pas raisonner par classe de spécialités mais par classe pharmacologique.

La dompéridone, comme la plupart des neuroleptiques, est susceptible de prolonger l'intervalle QT de l'ECG de surface au-delà des limites habituellement acceptées (on considère qu'une augmentation moyenne ≤ 5 ms du QTc n'est pas cliniquement significative). Cet effet indésirable est à présent bien connu et une information sur ce risque est présente dans le RCP de ces spécialités correspondantes. Ces prolongations du QT peuvent faciliter la survenue d'arythmies ventriculaires polymorphes (< 2% pour un antiarythmique de classe III) qui dans un nombre très limité peut aboutir à des fibrillations ventriculaires et/ou arrêt cardiaque.

Les facteurs favorisant ce type de TDR sont

- en premier lieu des surdosages médicamenteux (d'où les précautions à prendre lors de la prescription en cas de fonction rénale altérée ou de faible poids comme chez le sujet âgé)
- les désordres hydro-électrolytiques comme l'hypokaliémie qui doit être corrigée et qui peut être prévalente en cas de vomissement
- la bradycardie
- le sexe féminin
- et surtout la présence d'anomalies génétiques parfois asymptomatiques qui font qu'un sujet particulier va présenter ce type de TDR alors que la population en général n'est en rien affectée.

Cela pose aussi le problème de l'utilisation de médicaments dont certains effets secondaires sont très rares mais existent pour une indication qui peut être considérée comme non essentielle. Le même type de problème se pose avec le métoclopramide dont le caractère neuroleptique est souvent oublié et méconnu, et qui peut induire des syndromes parkinsoniens chez le sujet âgé.

Ainsi, les connaissances pharmacologiques nous rappellent que même un traitement banalisé peut comporter un risque non négligeable et que la prescription à bon escient reste de règle.

Pour mémoire, le bénéfice-risque de la dompéridone est en cours de réévaluation au niveau européen, et les conclusions devraient être rendues par l'EMA dans les semaines à venir.

Arnaud A et col. Toxicité neurologique de l'amiodarone. A propos de 5 observations. Rev Med Int. 1992;13(6) : 419-422

Hambye AS et col. FP-CIT SPECT in clinically inconclusive Parkinsonian syndrome during amiodarone treatment : a study with follow-up

Palakurthy PR et col. Unusual neurotoxicity associated with Amiodarone therapy. Arch Med Int. 1987;147(5):881-884

Malaterre HR et col. Akinesia and Amiodarone therapy. Int J Card. 1997;59:107-108

VOS OBSERVATIONS AU CRPV

Azathioprine et pancréatite aigüe

Un jeune patient de 11 ans pesant 33 kg était suivi depuis 6 mois pour une maladie de Crohn sévère. Un traitement par infliximab (Remicade®) avait été instauré mais la survenue d'une éruption cutanée lors de la 3^{ème} perfusion puis d'une récurrence lors de la suivante avait conduit à son arrêt.

Dans ce contexte était débuté le 16 décembre un traitement par azathioprine (Imurel®) à la posologie de 50 mg /jour.

Le 04 janvier l'enfant présentait une fièvre associée à une diarrhée et à des vomissements faisant évoquer une gastroentérite virale.

Le bilan de suivi hebdomadaire du 11 janvier retrouvait une lipasémie élevée ce qui motivait son hospitalisation et un arrêt de l'azathioprine. L'échographie abdominale réalisée le 12 s'avérait normale, la coproculture du 13 retrouvait la présence de Clostridium difficile. L'azathioprine était reprise à la même posologie le 17 janvier au matin ; dès l'après-midi l'enfant se plaignait de violentes douleurs abdominales et le soir même la lipasémie était élevée à 2742 UI/L.

Nos commentaires :

Ces deux poussées de pancréatite observées pour la première 26 jours après le début d'un traitement par azathioprine et pour la seconde le jour même de sa réadministration étaient très évocatrices de la responsabilité du médicament lui conférant un score d'imputabilité d'autant plus élevé que l'enquête étiologique différentielle s'était avérée négative.

La responsabilité de l'azathioprine était donc retenue et la molécule définitivement contre-indiquée.

Ses principaux effets secondaires sont ou non reliés à la dose. Ils sont ainsi dose-dépendants pour la myélotoxicité ou l'hépatotoxicité mais ils sont indépendants de la dose administrée pour ses effets allergiques : fièvre, éruptions, arthralgies ou poussées de pancréatite.

La prise de médicament ne représente chez l'adulte que 0,1 à 2 % des étiologies des pancréatites aiguës, les principales causes identifiées étant majoritairement une obstruction biliaire, mais aussi l'alcoolisme, le tabagisme, l'hypertriglycéridémie, les infections (virales, bactériennes, parasitaires), l'hypercalcémie, les traumatismes, les anomalies congénitales (pancréas divisum) ou encore la chirurgie biliaire. Chez l'enfant en revanche, le médicament est responsable de 30 % des cas de pancréatite aigüe.

Parmi les facteurs de risque de pancréatite médicamenteuse figurent l'âge avec un risque accru chez l'enfant et chez le sujet âgé polymédicamenté, l'infection par le VIH et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (la maladie de Crohn en particulier).

D'un point de vue clinique il n'existe pas de tableau sémiologique spécifique permettant de conclure à la responsabilité d'un médicament, le diagnostic ne peut donc être retenu qu'après élimination des étiologies sus-citées. Le diagnostic peut être évoqué en cas de prise de médicament connu pour induire des poussées de pancréatite. Le lien de causalité peut être établi en cas de réapparition des symptômes suivant la réadministration fortuite du médicament (comme dans le cas de ce jeune patient de 11 ans chez lequel le diagnostic n'avait pas été posé lors de la première administration). Tenant compte de la gravité potentielle des atteintes pancréatiques, il n'est pas envisageable de proposer un test de réintroduction ayant pour seul but d'affirmer un diagnostic de pancréatite médicamenteuse. Depuis la première classification que l'on doit à Mallory et Kern en 1979, Trivedi et Pitchumoni plus récemment en 2005 ont répertorié et classé les médicaments possiblement responsables de pancréatite en fonction du niveau de preuves disponible dans la littérature. L'azathioprine a été listée en classe I (sur une échelle de I à IV) témoignant d'un lien bien établi mais l'incidence des pancréatites aiguës qu'elle induit apparaît néanmoins faible.

En général la survenue d'une pancréatite déclenchée par la prise d'azathioprine débute dans les 4 semaines suivant le début du traitement et récidive très rapidement en quelques heures voire 48 heures suivant sa réadministration. Sa guérison survient dans les 24 heures à 10 jours suivant son arrêt.

On note que dans l'observation présentée un faisceau d'arguments, en particulier chronologiques, plaide en faveur de la responsabilité de l'azathioprine.

Delage E et al. Pancréatite associée à l'azathioprine. Québec Pharmacie 2012 ; 59(3) : 56-59

Trivedi CD et al. Drug-induced Pancreatitis An Update. J Clin Gastroenterol 2005; 39(8) 709-716

L'azathioprine (Imurel®) appartient à la classe des immunosuppresseurs. Elle est indiquée dans la prévention du rejet de greffe et dans les maladies dysimmunitaires, principalement la polyarthrite rhumatoïde et les maladies chroniques inflammatoires de l'intestin.

VOS OBSERVATIONS

AU CRPV

Une patiente de 80 ans (63 kg, 145 cm) aux antécédents de polyarthrite rhumatoïde corticotraitée, de prothèse totale de hanche et d'hypertension artérielle a été hospitalisée pour une altération de son état général avec des épisodes d'agitation et de désorientation temporo-spatiale.

Il a été diagnostiqué 1 mois et demi avant, une fibrillation auriculaire réduite par chocs électriques externes et un traitement par amiodarone 200 mg pendant 1 mois.

3 semaines après ce diagnostic, il a été fait un switch de l'amiodarone par Digoxine® 0,25 mg (1 comprimé par jour).

A l'examen clinique, la patiente est Glasgow 15, ne présente aucun déficit sensitivomoteur, une tension artérielle à 179/84 mmHg, une fréquence cardiaque à 62 battements par minute, sans autre anomalie clinique.

Un scanner cérébral a été réalisé ne retrouvant aucune anomalie, un ECG retrouvait des QRS fins de type fibrillation auriculaire et un MMS à 11/30.

Digoxine chez le sujet âgé

Notre commentaire :

Pour rappel, les signes cliniques évocateurs d'un surdosage en digoxine sont des troubles digestifs (nausées, vomissements, anorexie, diarrhées), des céphalées et des vertiges. Par ailleurs une baisse de l'acuité visuelle ou des troubles

visuels (une coloration jaune ou verte de la vision), particulièrement chez les personnes âgées, peuvent apparaître.

A l'ECG, sont observés des troubles de la conduction et de l'excitabilité (bradycardie, bloc de branche et arythmie auriculaire ou ventriculaire) pouvant être mortels.

Les personnes âgées sont plus sensibles aux digitaliques. Cette sensibilité est expliquée en partie par la diminution physiologique de leur fonction rénale. C'est pourquoi il est important de diminuer les posologies habituelles chez les personnes âgées, et ce d'autant plus que la fonction rénale est altérée.

La digoxinémie doit se situer entre 0,5 et 1,2 µg/L selon les recommandations ⁽¹⁾, sachant que la valeur optimale dans l'insuffisance cardiaque est de 1 µg/L. Cependant, le seuil de toxicité de la digoxine, médicament à faible marge thérapeutique, est plus bas chez la personne âgée. Ainsi une introduction de digoxine chez une personne âgée doit également s'accompagner d'un contrôle de la digoxinémie afin d'éviter tout risque de surdosage.

Le bilan biologique présentait 2 anomalies :

- un BNP à 399 UI/L
- une digoxinémie à 1,73 µg/L

⁽¹⁾ ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Dickstein k et al. Eur Heart J 2008; 29 (19) : 2388-442.

Effet antabuse sous secnidazole (Secnol®) à distance du traitement

Une patiente se voit prescrire un sachet de secnidazole (Secnol®) en traitement monodose pour une vaginite. Deux jours plus tard, dans la soirée, elle consomme 2 verres de vin et présente dans la nuit nausées, vomissements et malaises. Le tableau est évocateur d'un effet antabuse et l'évolution sera spontanément favorable dans les heures suivantes.

Notre commentaire :

Le secnidazole est un antiparasitaire de la famille des nitro-imidazolés. Comme toutes les molécules de sa famille chimique comme par exemple le metronidazole, il présente un risque d'effet antabuse en cas de coadministration avec de l'alcool. En effet, les dérivés imidazolés interfèrent sur la métabolisation de l'alcool et entraînent une accumulation d'un métabolite, l'acétaldéhyde, toxique pour l'organisme et responsable des signes cliniques observés au cours d'un effet antabuse. Ce risque d'interaction est bien décrit dans les mentions légales de Secnol® et la coadministration avec de l'alcool est par conséquent déconseillée.

Méfiez-vous de la demi-vie des molécules !

Alors, pourquoi cet effet antabuse plus de 48 heures après la prise de secnidazole ?

Ce dernier possède une T1/2 vie longue, 25h. Il faut 5 à 7 demi-vies afin qu'un médicament soit éliminé de l'organisme, soit, dans le cas du secnidazole, 5 jours. En consommant de l'alcool 2 jours après la prise de secnidazole, le patient s'est donc exposé à un effet antabuse.



Quelques nouvelles interactions issues de la mise à jour du Thésaurus de l'ANSM

Janvier 2014

Médicaments de prescription courante

Hydroxyzine (Atarax®) avec **médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe** :

→ **Association déconseillée** avec surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association

Roxithromycine (Rulid® et génériques) avec **simvastatine et atorvastatine** en raison d'un risque de rhabdomyolyse :

→ **Précautions d'emploi** : diminuer la posologie de la statine

Pristinamycine (Pyostacine® et génériques) avec les **AVK** :

→ **Précautions d'emploi** : augmentation de l'INR : contrôle plus fréquent et adaptation posologique

Alfuzosine (Xatral® et génériques) avec tous les **inhibiteurs puissants du CYP3A4** :

→ **Contre-indication**

Ulipristal (Ellaone® 30 mg), modulateur sélectif des récepteurs à la progestérone indiqué dans la contraception d'urgence et **Ulipristal** (Esmya® 5 mg), modulateur sélectif des récepteurs à la progestérone indiqué dans le traitement préopératoire des symptômes des fibromes utérins chez la femme en âge de procréer avec la rifampicine ou **avec les progestatifs contraceptifs ou non** :

→ **Association déconseillée** :

- risque de diminution de l'efficacité de l'ulipristal par la rifampicine
- risque d'antagonisme du progestatif contraceptif :
- ne pas reprendre un traitement progestatif moins de 12 jours après l'arrêt de l'ulipristal

Inhibiteurs enzymatiques du 3A4

- les azolés antifongiques (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole),
- les inhibiteurs de protéase, et plus particulièrement le ritonavir (quelle que soit la dose) et le nelfinavir,
- certains macrolides (la clarithromycine, l'érythromycine, la télichromycine).

Substrats à risque du 3A4

les immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus...) : risque néphrotoxique ;

- certaines statines (simvastatine, et dans une moindre mesure, atorvastatine) : risque musculaire, notamment rhabdomyolyse ;
- certains médicaments donnant des torsades de pointes : pimozide, halofantrine, luméfántrine ,
- certains médicaments déprimeurs du centre respiratoire : alfentanil, fentanyl, sufentanil, oxycodone, triazolam, midazolam ;
- certains cytotoxiques : bortezomib, docétaxel, inhibiteurs des tyrosine kinases

Antineoplasiques et immunomodulateurs

Docétaxel (Taxotère® et génériques) et **Cabazitaxel** (Jevtana®) avec les **inhibiteurs puissants du CYP3A4** :

→ **Précautions d'emploi** : majoration des EI du docétaxel et du cabazitaxel
- surveillance clinique et adaptation de la posologie

Abiratérone (Zytiga®), indiqué dans le cancer métastatique de la prostate avec les **anti-convulsivants inducteurs enzymatiques et la rifampicine** :

→ **Association déconseillée** : risque de baisse de son efficacité par diminution notable des concentrations plasmatiques de l'abiratérone

Lenalidomide (Revlimid®) indiqué dans le traitement du myélome **avec les statines** :

→ **Précautions d'emploi** : risque de rhabdomyolyse : renforcement de la surveillance clinique et biologique

Médicaments du VIH

Cobicistat (Tybost®), potentialisateur pharmacocinétique de l'atazanavir et du darunavir dans le cadre d'une association de traitements antirétroviraux chez les adultes infectés par le VIH avec les autres médicaments métabolisés par les substrats **du CYP3A4** ou avec les **anticonvulsivants inducteurs enzymatiques**, la rifampicine et le millepertuis :

→ **Contre-indication** :

- diminution du métabolisme des substrats du CYP3A avec majoration de leurs EI
- augmentation du métabolisme du cobicistat par l'inducteur enzymatique

Elvitégravir Stribil® (anti-intégrase) avec les **Estroprogestatifs contraceptifs** :

→ **Précautions d'emploi** : utiliser un contraceptif avec au moins 30 µg d'éthinylestradiol

Antiinfectieux

Atovaquone (Malarone®) déconseillée avec avec la **rifabutine** :

→ **Association déconseillée** : diminution de l'efficacité de l'atovaquone

Voriconazole (Vfend®), antifongique triazolé à large spectre avec le **millepertuis** :

→ **Contre-indication** : réduction importante des concentrations de voriconazole et perte d'efficacité

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe

amiodarone, amisulpride, arsenieux, chlorpromazine, citalopram, cyamemazine, diphemanil, disopyramide, dofetilide, dolasetron, domperidone, dronedarone, droperidol, erythromycine, escitalopram, flupentixol, fluphenazine, halofantrine, haloperidol, hydroquinidine, ibutilide, levofloxacine, levomepromazine, luméfántrine, mequitazine, methadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, pimozide, pipamperone, pipotiazine, prucalopride, quinidine, sotalol, spiramycine, sulpiride, sultopride, tiapride, toremifene, vandétanib, vincamine, zuclopenthixol

Actualités sur les contraceptifs hormonaux combinés (CHC)

En Novembre 2013, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence Européenne des médicaments (EMA) a conclu à un rapport bénéfices/risques favorable des CHC. Les résultats de cette évaluation menée à l'échelle européenne et les données du risque thromboembolique sont diffusés à tous les prescripteurs et les professionnels de santé.

Le 12 Février 2014 une lettre aux professionnels de santé émise par l'ANSM rappelle que :

- Le risque thromboembolique veineux associé à tous les CHC faiblement dosés (contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol) est faible.
- Les CHC contenant les progestatifs suivants : lévonorgestrel, noréthistérone ou norgestimate, sont ceux qui comportent le risque de thromboembolie veineuse (TEV) le plus faible.
- Pour le risque thromboembolique artériel (TEA), aucune donnée n'a permis d'établir de différence au sein des CHC faiblement dosés (contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol).
- L'arrêt d'un contraceptif hormonal combiné n'est pas nécessaire si la patiente n'a jusqu'alors présenté aucun problème.
- Lors de la prescription d'un CHC, le prescripteur doit porter une attention particulière aux facteurs de risque individuels actuels de chaque patiente (relatifs à la TEV), et à la différence de risque de TEV entre les CHC. Il doit sensibiliser les patientes aux manifestations cliniques de TEV et de TEA.
- Face à une patiente présentant des symptômes de TEV, la possibilité d'une thrombose induite par un CHC doit toujours être envisagée.

Ont été mis en place :

- o un document d'aide à la prescription listant les points à vérifier avec les patientes et qui est présenté ci-contre et page suivante



Tableau 1 :
Risque de TEV associé aux contraceptifs hormonaux combinés

Progestatif contenu dans le CHC (associé à l'éthinylestradiol, sauf mention contraire)	Risque relatif vs. lévonorgestrel	Incidence estimées (pour 10 000 femmes par année d'utilisation)
Non utilisatrice de CHC, non enceinte	-	2
Lévonorgestrel	Réf.	5-7
Norgestimate / Noréthistérone	1.0	5-7
Gestodène / Désogestrel / Drospirénone	1.5-2.0	9-12
Etonogestrel / Norelgestromine	1.0-2.0	6-12
Chlormadinone / Diénogest / acetate de nomégestrol (E2)	AC ¹	AC ¹

E2 - estradiol ; AC - à confirmer

¹ Des études supplémentaires sont en cours ou planifiées pour collecter des données suffisantes afin d'estimer le risque de ces spécialités

Si vous cochez l'une des cases de cette section, ne prescrivez pas de CHC. La patiente a-t-elle :

<input type="checkbox"/>	des antécédents personnels ou un événement actuel de thrombose, par exemple une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire, un angor ?
<input type="checkbox"/>	un trouble personnel connu de la coagulation ?
<input type="checkbox"/>	des antécédents de migraine avec aura ?
<input type="checkbox"/>	un diabète avec complications vasculaires ?
<input type="checkbox"/>	une pression artérielle très élevée, par exemple une pression systolique ≥ 160 mmHg ou une pression diastolique ≥ 100 mmHg ?
<input type="checkbox"/>	une hyperlipidémie importante ?
<input type="checkbox"/>	une intervention chirurgicale majeure ou une période d'immobilisation prolongée est-elle prévue ? Si tel est le cas, suspendre l'utilisation et conseiller une méthode de contraception non hormonale au moins pendant les 4 semaines précédant l'intervention ou l'immobilisation et les 2 semaines suivant le retour à une mobilité complète.

Si vous cochez l'une des cases de cette section, vérifiez avec la patiente la pertinence de l'utilisation d'un CHC

<input type="checkbox"/>	La patiente présente-t-elle un IMC supérieur à 30 kg/m ² ?
<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle plus de 35 ans ?
<input type="checkbox"/>	La patiente fume-t-elle ? Si la patiente fume et est âgée de plus de 35 ans, <u>il est impératif de lui conseiller vivement d'arrêter de fumer ou d'utiliser une méthode de contraception non hormonale.</u>
<input type="checkbox"/>	La patiente présente-t-elle une pression artérielle élevée, par exemple une pression systolique entre 140 et 159 mmHg ou une pression diastolique entre 90 et 99 mmHg ?
<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle un parent proche ayant présenté un évènement thromboembolique (voir liste ci-dessus) à un âge relativement jeune (par exemple avant l'âge de 50 ans) ?
<input type="checkbox"/>	La patiente ou quelqu'un de sa famille proche présente-t-il une lipidémie élevée ?
<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle des migraines ?
<input type="checkbox"/>	La patiente présente-t-elle un trouble cardiovasculaire tel que fibrillation auriculaire, arythmie, coronaropathie ou valvulopathie ?
<input type="checkbox"/>	La patiente est-elle diabétique ?
<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle accouché au cours des semaines précédentes ?
<input type="checkbox"/>	La patiente est-elle sur le point de faire un long voyage aérien (> 4 heures) ou effectuée-t-elle des trajets quotidiens de plus de 4 heures ?
<input type="checkbox"/>	La patiente présente-t-elle toute autre maladie susceptible d'accroître le risque de thrombose (par exemple : cancer, lupus érythémateux disséminé, drépanocytose, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, syndrome hémolytique et urémique) ?
<input type="checkbox"/>	La patiente utilise-t-elle tout autre médicament susceptible d'accroître le risque de thrombose (par exemple : corticoïdes, neuroleptiques, antipsychotiques, antidépresseurs, chimiothérapie, etc.) ?

La présence de plus d'un facteur de risque peut remettre en cause la pertinence de l'utilisation d'un CHC. Il faut garder en mémoire que les facteurs de risques de chaque patiente peuvent évoluer avec le temps. Il est important d'utiliser ce document à chaque consultation.

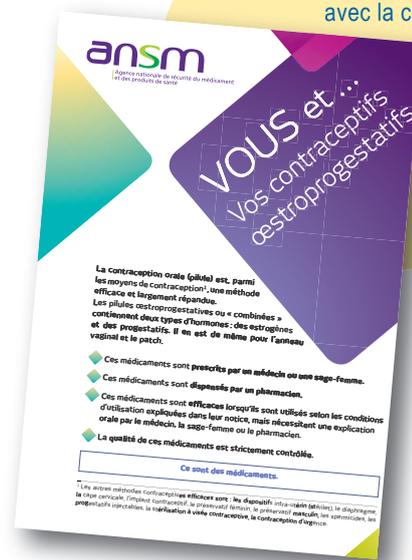
Veillez-vous assurer que votre patiente a compris qu'elle doit prévenir un professionnel de santé qu'elle utilise un contraceptif hormonal combiné si elle :

- doit subir une intervention chirurgicale ;
- doit subir une période d'immobilisation prolongée (par exemple à cause d'une blessure ou d'une maladie, ou si elle a une jambe dans le plâtre) ;
- Dans ces situations, il est recommandé de discuter avec la patiente de l'opportunité d'utiliser une méthode de contraception non hormonale jusqu'à ce que le niveau de risque redevienne normal.

Veillez également informer votre patiente que le risque de caillot sanguin est accru si elle :

- fait des trajets prolongés (> 4 heures) ;
- présente toute contre-indication ou tout facteur de risque relatifs aux CHC ;
- a accouché au cours des semaines précédentes.
- Dans ces situations, votre patiente doit être particulièrement attentive à toute manifestation clinique de thrombose.

Veillez **conseiller à votre patiente de vous informer** en cas d'évolution ou d'aggravation de l'une des situations mentionnées ci-dessus. **Veillez encourager vivement vos patientes** à lire la notice d'information de l'utilisateur qui figure dans l'emballage de chaque CHC, y compris la description des manifestations associées à la formation de caillots sanguins, auxquelles elles doivent rester attentives.



Diane 35[®] : le retour !

Diane[®] et ses génériques (acétate de cyprotérone 2 mg et éthynylestradiol 35 µg) sont remis sur le marché français avec des restrictions d'indication, des modifications des contre-indications et un renforcement des mises en garde :

- Sa nouvelle indication est : « traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes (associée ou non à une séborrhée) et/ou de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer. Pour le traitement de l'acné, Diane 35[®] µg, comprimé enrobé doit être utilisé uniquement après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques. Dans la mesure où Diane 35[®] µg, comprimé enrobé est également un contraceptif hormonal, il ne doit pas être utilisé en association avec d'autres contraceptifs hormonaux ».

- Les informations de la rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi » des Résumés des Caractéristiques du Produit ont été renforcées en ce qui concerne :

- o le risque thromboembolique veineux :
 - incidence des événements thromboemboliques veineux 1,5 à 2 fois plus élevée chez les utilisatrices de Diane 35[®] µg que chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés (COC) contenant du lévonorgestrel et pourrait être similaire au risque observé avec les COC contenant du désogestrel/du gestodène/de la drospirénone
 - risque maximal la 1^{ère} année
 - les facteurs de risque (âge, tabagisme, immobilisation prolongée et obésité)

- o le risque thromboembolique artériel :
 - augmenté lors d'utilisation de contraceptifs hormonaux
 - les facteurs de risque (âge, tabagisme, obésité, HTA, migraine, FA...)

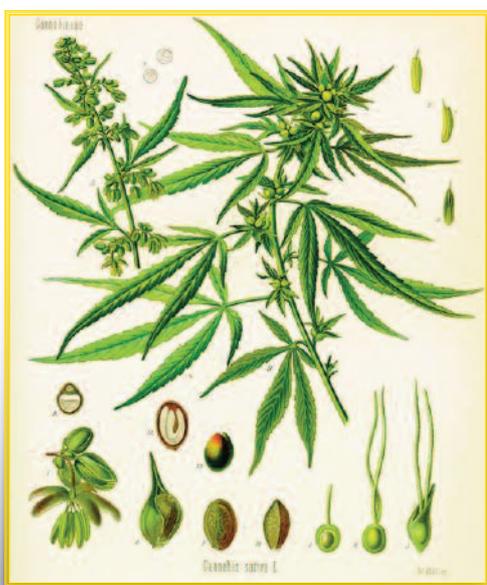
- o les signes cliniques de thromboses veineuses ou artérielles.

- Mise en place d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) incluant des mesures de minimisation du risque, des études sur l'utilisation du médicament et la mise à disposition d'un matériel éducatif pour les prescripteurs et les patientes.

Utilisation légale de dérivés du cannabis (Sativex®)

En France, le cannabis et sa résine sont inscrits sur la liste des substances classées comme stupéfiants. Son utilisation à usage médical était jusqu'à présent limitée à une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) dont seulement une centaine d'autorisations ont été données en 10 ans pour le Marinol® (tetrahydrocannabinol = THC).

En juin 2013, un décret a modifié le code de la santé publique français qui interdisait son utilisation en thérapeutique. Cette modification de la loi a permis l'octroi d'une AMM en France en janvier 2014 pour Sativex® dans une indication restreinte au soulagement des douleurs spastiques liées à la sclérose en plaques en cas de résistance aux traitements usuels. Quelques milliers de patients seulement sont concernés par cette indication. Sa commercialisation est prévue pour fin 2014 voire début 2015.



composante spastique secondaire à la neurodégénérescence. Les deux principes actifs du Sativex® ont un rôle à jouer pour soulager les symptômes douloureux de la spasticité : Le THC possède des propriétés euphorisantes et intervient sur la transmission de la douleur.

Le CBD induit une neuroprotection par effet anti inflammatoire et surtout module l'effet anxiogène et psychoactif du THC pris isolément, donc sa tolérance neuropsychiatrique.

Sativex® se présente sous forme d'une solution pour pulvérisation buccale contenant 2 extraits mous de Cannabis sativa (chanvre), le THC et le cannabidiol (CBD).

Le mécanisme d'action exact de Sativex® n'est pas connu, mais fait probablement intervenir une fixation des molécules sur les récepteurs endogènes cannabinoïdes CB1 et CB2 et possiblement d'autres récepteurs cannabinoïdes non encore caractérisés. Les récepteurs CB1, surtout présents dans le système nerveux central, sont impliqués dans la diminution de la

Les données de sécurité d'emploi impliquent 1 500 patients atteints de SEP dans des études cliniques. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont vertiges et fatigue. Des modifications de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle ont été observées après l'administration de la dose initiale.

Sont également rapportés :

- des troubles psychiatriques transitoires et d'intensité légère à modérée (anxiété, illusions, modifications de l'humeur et idées paranoïaques)
- désorientation, confusion
- au niveau du site d'application, picotements, douleur, gêne buccale, dysgueusie, ulcération buccale et glossodynie.

L'AMM de ce traitement s'accompagne de nombreuses mesures de précautions :

un Plan de Gestion des Risques (PGR), un suivi de pharmacovigilance, la mise en place d'un registre de données des patients traités et une étude en double aveugle sur les effets cognitifs au long cours.

Parmi les risques potentiels identifiés dans le PGR de ce traitement figure bien sûr une utilisation hors AMM. Cependant, le traitement est classé comme stupéfiant avec toutes les précautions qui s'imposent :

- la prescription initiale sera réservée aux neurologues et médecins rééducateurs hospitaliers, d'une durée de 6 mois
- le renouvellement pourra se faire par un généraliste.

Le risque de détournement à usage récréatif paraît limité par l'ensemble de ces mesures. De plus, le cannabis fumé arrive plus vite dans le sang que par spray, rendant cette spécialité peu intéressante à des usages détournés.

Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle

Métoclopramide (Primperan® et génériques) et actualisation des indications

Compte tenu des risques d'effets indésirables neurologiques et cardiovasculaires, l'utilisation du métoclopramide est désormais restreinte. Chez l'adulte, il est réservé au traitement symptomatique des nausées et vomissements et à la prévention des nausées et vomissements post-opératoires, induits par une radiothérapie ou induits par les antimétopiques. Chez l'enfant, les spécialités à base de métoclopramide sont désormais indiquées uniquement en prévention en 2^{ème} intention des nausées et vomissements retardés induits par les antimétopiques et en prévention des nausées et vomissements post-opératoires.

La dose journalière maximale est de 0,5 mg/kg (ou 30 mg chez l'adulte) et la durée maximale de traitement recommandée est de 5 jours.

[http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Primperan-et-ses-generiques-metoclopramide-Actualisation-des-indications-et-de-la-posologie-pour-diminuer-le-risque-d-effets-indesirables-Point-d-information/\(langue\)/fre-FR](http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Primperan-et-ses-generiques-metoclopramide-Actualisation-des-indications-et-de-la-posologie-pour-diminuer-le-risque-d-effets-indesirables-Point-d-information/(langue)/fre-FR)

Bêta-2-mimétiques et restriction d'utilisation

Les médicaments contenant des bêta-2-mimétiques d'action courte ont fait l'objet d'importantes restrictions d'utilisation dans les indications obstétricales ; en effet, les bêta-2-mimétiques d'action courte sont associés à des événements indésirables cardiovasculaires graves, parfois mortels, aussi bien chez la mère que chez le fœtus/nouveau-né. Ainsi :

- Par voie orale ou rectale, les bêta-2-mimétiques d'action courte ne doivent être utilisés dans AUCUNE indication obstétricale.
- Par voie parentérale, l'utilisation des bêta-2-mimétiques d'action courte doit être limitée à une durée maximale de 48 heures et doit se faire sous la surveillance d'un spécialiste dans toutes les indications obstétricales autorisées :
 - Menace d'accouchement prématuré entre 22 et 37 semaines d'aménorrhée.
 - Utilisation en urgence dans des situations obstétricales particulières.

Ils ne doivent en outre pas être utilisés dans la prévention des contractions utérines lors d'interventions chirurgicales sur l'utérus chez la femme enceinte ou chez les femmes ayant des antécédents de maladie cardiaque ou bien dans les cas où la prolongation de la grossesse serait dangereuse pour la mère ou le fœtus. Ces restrictions s'appliquent aux médicaments à base de salbutamol et de terbutaline.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Les-beta-2-mimetiques-d-action-courte-dans-les-indications-obstetricales-importantes-restrictions-d-utilisation-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Naftidrofuryl (Praxilène® et génériques) et restriction des indications

L'évaluation des données d'efficacité et de sécurité disponibles relatives aux spécialités à base de naftidrofuryl conclut que le rapport bénéfice/risque de ces spécialités n'est positif que dans le traitement de la claudication intermittente en raison d'une efficacité uniquement symptomatique et d'un risque de toxicité hépatique et d'ulcération de la muqueuse buccale. Par conséquent, leur indication est désormais réservée au traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Naftidrofuryl-Praxilene-et-specialites-generiques-restriction-des-indications-au-traitement-symptomatique-de-la-claudication-intermittente-des-arteriopathies-chroniques-obliterantes-des-membres-inferieurs-AOMI-au-stade-2-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Prasugrel (Efient®) et risque de saignement grave

Une majoration du risque de saignement grave lors de l'administration précoce de l'antiagrégant plaquettaire Efient® chez les patients présentant un angor instable ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST a été constatée. Afin de minimiser ce risque hémorragique, il est recommandé de n'administrer la dose de charge d'Efient® qu'au moment de l'intervention coronaire percutanée.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/EFIENT-R-prasugrel-augmentation-du-risque-de-saignement-grave-chez-les-patients-presentant-un-angor-instable-infarctus-du-myocarde-sans-sus-decalage-du-segment-ST-lors-de-l-administration-avant-la-coronarographie-diagnostique-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Spécialités à base de fer injectable et nouvelles modalités d'utilisation

En raison du risque grave d'hypersensibilité concernant l'ensemble des spécialités de fer injectable, plusieurs mesures de sécurité ont été mises en œuvre, notamment une modification des conditions d'administration des spécialités à base de fer injectable. Ces spécialités sont désormais réservées à l'usage hospitalier ; en conséquence, elles ne peuvent plus être prescrites, dispensées et administrées qu'au sein des établissements de santé et structures assimilées.

[http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Entree-en-vigueur-des-nouvelles-modalites-d-utilisation-des-specialites-a-base-de-fer-injectable-Point-d-Information/\(langue\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Entree-en-vigueur-des-nouvelles-modalites-d-utilisation-des-specialites-a-base-de-fer-injectable-Point-d-Information/(langue)/fre-FR)

GLOSSAIRE

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché	ECG : ElectroCardioGramme	SAP : Seringue Auto Pousseuse
ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments	EI : Effet Indésirable	TA : Tension Artérielle
ATCD : AnTéCéDent	EMA : Agence Européenne des Médicaments	TDR : Trouble Du Rythme
AVK : AntiVitamine K	HAS : Haute Autorité de Santé	TEA : ThromboEmbolie Artérielle
BNP : Brain Natriuretic Peptide	INR : International Normalized Ratio	TEP : Tomographie à Emission de Positron
CI : Contre Indiqué	IV : IntraVeineux	TEV : ThromboEmbolie Veineuse
CHC : Contraceptifs Hormonaux Combinés	IVL : Intra Veineuse Lente	TP : Taux de Prothrombine
CHMP : Comité des Médicaments à Usage Humain	MMS : Mini Mental Score	UV : Ultra-Violet
CP : ComPrimé	PGR : Plan de Gestion des Risques	VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance	PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee	
CYP : CYtochrome P450	RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit	



.....

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 :

Florian Ajmia, Bernadette Baldin, Milou-Daniel Drici, Christiane Kouji, Isabelle Lerais, Sarah Peyrat, Fanny Rocher, Anne Spreux, Loïc Startari, Marie Steve.

