

Bulletin niçois de Pharmacovigilance

2015 n°13

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



Le propylthiouracile est-il tératogène ?	1
Interaction médicamenteuse entre méthotrexate et Inhibiteur de la Pompe à Protons	2
Les risques du dopage	3
Élévations isolées des GammaGlutamylTransférases (YGT)	4
Divalproate (Dépakote®) + venlafaxine (Effexor®) et troubles musculaires	
Nouveauté dans le traitement de l'insuffisance cardiaque	5
Mise à jour du thesaurus des Interactions Médicamenteuses (IAM)	6
Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle	7-8

ET SI C'ÉTAIT LE MÉDICAMENT ?

Le propylthiouracile est-il tératogène ?

C'est ce que suggèrent les résultats d'une étude danoise qui a cherché à mesurer l'impact de l'exposition en début de grossesse au carbimazole (CMZ, prodrug du méthimazole), au méthimazole (MMI) et au propylthiouracile (PTU) sur la prévalence des malformations embryo-fœtales.

Cette étude a été menée à partir du registre national danois d'enregistrement civil des naissances permettant l'inclusion de 817 093 enfants nés vivants entre 1996 et 2008 et l'identification de leurs mères. Ces données ont été croisées avec celles du registre national danois des prescriptions pharmaceutiques entre 1995 et 2008 et le registre hospitalier national danois pour identifier les anomalies congénitales.

Les groupes exposés étaient définis en fonction de la prise maternelle d'anti-thyroïdiens de synthèse en début de grossesse : 564 dans le groupe PTU, 1097 dans le groupe MMI/CMZ, 159 dans le groupe MMI/CMZ et PTU prescrits en début de grossesse, 3543 avaient pris des antithyroïdiens mais pas au cours de la grossesse, 811 730 n'avaient jamais pris d'antithyroïdiens.

Un test de régression logistique multivarié a été utilisé pour comparer le taux de survenue de malformations congénitales détectées avant l'âge de 2 ans chez les enfants exposés et les non exposés. Des analyses complémentaires ont évalué les facteurs confondants tels que l'intoxication tabagique, le diabète, la pré-éclampsie et l'éclampsie chez la mère, l'âge gestationnel...

Notre commentaire :

Même si les résultats de cette étude ne sont pas de nature à remettre en cause les recommandations actuelles de prise en charge de l'hyperthyroïdie chez la femme enceinte (cf. notre article publié dans notre Bulletin niçois de Pharmacovigilance 2014 n°12) ils contredisent les études cliniques antérieures qui semblaient affirmer l'innocuité embryofœtale du PTU et confirment les données des études expérimentales qui suggéraient un risque.



Les résultats ont montré une prévalence élevée d'anomalies congénitales chez les enfants exposés aux antithyroïdiens en début de grossesse : 8,0% dans le groupe PTU, 9,1% dans le groupe MMI/CMZ, 10,1% dans le groupe MMI/CMZ et PTU versus 5,4% en cas de prise maternelle en dehors de la grossesse et 5,7% en cas de non prise.

Le risque malformatif était significativement augmenté dans les 3 groupes d'exposition : Odds Ratio (OR) ajusté = 1,66 [IC 95% 1,35-2,04] dans le groupe MMI/CMZ, OR ajusté = 1,41 [IC 95% 1,03-1,92] dans le groupe PTU, OR ajusté = 1,82 [IC 95% 1,08-3,07] dans le groupe MMI/CMZ et PTU. La prévalence globale des malformations n'était pas significativement différente dans les groupes PTU et MMI/CMZ.

Des malformations du tractus urinaire étaient significativement augmentées tant dans le groupe MMI/CMZ que dans le groupe PTU, des malformations de la tête et du cou significativement augmentées dans le groupe PTU. Un taux significativement très élevé d'anomalie de type atrésie des choanes, atrésie de l'œsophage, omphalocèle, anomalie du canal omphalo-mésentérique ou aplasia cutis présent dans le groupe MMI/CMZ versus groupe non exposé conduit à un OR combiné ajusté = 21,8 [IC 95% 13,4-35,04]. Dans le groupe MMI/CMZ et PTU prescrits avant la fin de la 10ème semaine de gestation (médiane à 44 jours de grossesse : 3-70 jours), les 10,1% de malformations cumulent les types d'atteinte attendus de ces 2 familles d'antithyroïdiens.

Au total, il apparaît que le PTU tout comme le MMI/CMZ est associé à une augmentation importante du taux de malformations congénitales mais que les organes cibles identifiés diffèrent selon le type d'antithyroïdiens pris en début de grossesse. Ces résultats demandent néanmoins à être confirmés par des études ultérieures.

Interaction médicamenteuse entre méthotrexate et Inhibiteur de la Pompe à Protons



- Nous avons récemment reçu une observation
- de pharmacovigilance concernant la survenue
- d'une insuffisance rénale aiguë dans un contexte
- de surdosage important en méthotrexate.

Le patient, un homme de 28 ans, était traité par de fortes doses de méthotrexate pour une leucémie de type lymphoblastique. Le protocole de chimiothérapie anticancéreuse comportait également du cyclophosphamide, de la cytarabine et de la vincristine. Le reste de son traitement associait du cotrimoxazole et de l'oméprazole, initiés depuis 10 jours.

Trois jours après l'administration du méthotrexate, le patient a présenté une insuffisance rénale aiguë majeure malgré le protocole d'hyperhydratation. L'évolution a été favorable après hémofiltration et antagonisation du méthotrexate.

Le méthotrexate est un traitement largement utilisé, dans des indications oncologiques, rhumatologiques, immunologiques depuis de nombreuses années. La population exposée est donc importante. Sa toxicité est bien connue et dose dépendante ; elle est essentiellement hématologique, pulmonaire, rénale. Ainsi, lors de l'utilisation de fortes doses, des mesures préventives telles qu'une hyperhydratation concomitante sont nécessaires afin de faciliter son élimination et limiter tout surdosage.

De nombreuses interactions médicamenteuses sont rapportées avec le méthotrexate, que nous avons déjà décrites et sur lesquelles nous ne reviendrons pas. Il nous apparaît cependant important de mettre en avant le risque de majoration de la toxicité du méthotrexate lors de la co-administration d'un Inhibiteur de la Pompe à Protons (IPP).

En effet, les IPP sont très prescrits et jouissent d'une réputation de « bon profil de tolérance ». Attention cependant, comme tout médicament, ils ne sont pas dénués d'effets indésirables et parmi ceux-ci nous sont notifiés des cas d'insuffisance rénale ou d'aggravation d'insuffisance rénale. Plusieurs publications décrivent des cas de surdosage en méthotrexate lorsqu'une molécule IPP est ajoutée. Ces cas sont survenus dans des indications oncologiques, donc lors de fortes posologies en méthotrexate, mais également pour des indications autres telles qu'arthrites (rhumatoïde,

psoriasique...), fibrose pulmonaire. Dans certains cas, l'introduction de l'IPP a entraîné un surdosage en méthotrexate et son arrêt a permis de retrouver des concentrations plasmatiques normales. Cette interaction est décrite avec toutes les molécules IPP sans distinction.

Le mécanisme de cette interaction médicamenteuse n'est pas clairement défini mais les IPP interviendraient en altérant l'élimination rénale du méthotrexate par l'inhibition de pompes à ions au niveau du tubule rénal, exposant à un surdosage.

Cette interaction médicamenteuse est mentionnée dans le Thésaurus des interactions médicamenteuses, en tant que déconseillée à fortes doses et à prendre en compte à doses ≤ 20 mg/semaine.

Dans l'observation qui nous a été rapportée, de nombreux facteurs sont impliqués dans la survenue de cette insuffisance rénale aiguë. Le méthotrexate possède une toxicité rénale qui est dose dépendante. La survenue de troubles digestifs, très souvent associés à de la chimiothérapie anticancéreuse, est un facteur de risque de déshydratation exposant à une baisse d'élimination rénale. Enfin, la co-administration d'un IPP a majoré le surdosage en méthotrexate.

Bezabeh S, Mackey AC, Kluetz P, Jappard D, Korvick J. *Oncologist*. 2012;17(4):550-4 Accumulating evidence for a drug-drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors.

Chioukh R1, Noel-Hudson MS1, Ribes S1, Fournier N1, Becquemont L1, Verstuft C2. Proton pump inhibitors inhibit methotrexate transport by renal basolateral organic anion transporter hOAT3. *Drug Metab Dispos*. 2014 Dec;42(12):2041-8

Wedemeyer RS1, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf*. 2014 Apr;37(4):201-11.



AU CRPV

- Une jeune femme âgée de 23 ans, sans antécédent particulier, a présenté au cours
- d'un marathon une perte d'urines et de
- selles, une dyspnée puis en fin d'effort
- des vomissements, une céphalée
- aigue ainsi qu'un déficit neurologique
- brutal sensitivomoteur de l'hémicorps
- avec hémianopsie latérale
- homonyme.



Elle a été hospitalisée et le bilan clinique a confirmé le déficit sensitivomoteur de l'hémicorps gauche et une déviation oculogyre réductible. Les examens d'investigations (IRM, scanner cérébral, angio-IRM) ont permis de retrouver un accident vasculaire cérébral ischémique sur thrombus sub-occlusif de la carotide intracrânienne droite générant un accident jonctionnel dans les mêmes territoires.

La patiente a bénéficié d'un traitement thrombolytique par alteplase dans les deux heures suivant la survenue du déficit. Le bilan étiologique est revenu négatif. La patiente n'était pas sous contraception orale au moment de l'événement. Son interrogatoire a cependant permis de retrouver une prise de clenbutérol, de Guronsan®, de plusieurs produits hyperprotéinés ainsi que du Revex16®. Les analyses d'urines ont identifié la présence de clenbutérol et de testostérone.

L'évolution a été favorable avec récupération quasi complète du déficit sensitivo-moteur permettant sa sortie d'hospitalisation en quelques jours avec mise sous Kardégic®. La patiente a par la suite présenté une période d'asthénie majeure avec des migraines fréquentes ainsi qu'une vision floue, mais l'ensemble des symptômes a finalement totalement régressé en quelques semaines.

Les compléments alimentaires sont un marché très lucratif et en plein essor. Leur composition est très variée. Certains comportent des substances considérées comme dopantes, des contaminations par des substances anabolisantes.

Le clenbutérol est un β -stimulant de longue durée d'action. En France, il n'est pas autorisé en médecine humaine mais possède une utilisation vétérinaire. Comme tous les β 2-stimulants, il agit en tant que substance dopante pour ses effets anabolisant et bronchodilatateur. Revex16® est composé de nombreuses substances dont la propriété principalement recherchée est celle de « brûleur de graisse ». Guronsan®, stimulant composé de glucuronamide, de vitamine C et de caféine, est indiqué en tant qu'antiasthénique.

La littérature abonde en descriptions d'effets indésirables de substances dopantes. Pour n'en citer que quelques-uns, le clenbutérol peut entraîner des insomnies, des crampes musculaires mais également des troubles électrolytiques (hypokaliémie, hyperlactatémie...), différents troubles du rythme cardiaque (baisse d'amplitude de l'onde

T, palpitations, tachycardie supraventriculaire, fibrillation auriculaire), hypertrophies cardiaques ventriculaires et infarctus du myocarde. La caféine est un excitant du

système nerveux central qui peut être responsable d'excitation, insomnies et troubles du rythme cardiaque. La testostérone peut entraîner de nombreux troubles cardiovasculaires et son rôle dans la survenue d'accidents vasculaires cérébraux est évoqué.

La composition totale du cocktail dopant pris par cette jeune patiente n'est pas connue dans sa totalité. En tout état de cause, la prise de ces substances est probablement associée à la survenue d'un trouble du rythme qui, dans le contexte d'un effort physique important, a pu contribuer à la survenue de cet événement ischémique.

Daubert GP, Mabasa VH, Leung VW, Aaron C. Acute clenbuterol overdose resulting in supraventricular tachycardia and atrial fibrillation. *J Med Toxicol.* 2007 Jun;3(2):56-60.

García-Esperón C, Hervás-García JV, Jiménez-González M, Pérez de la Ossa-Herrero N, Gomis-Cortina M, Dorado-Bouix L, López-Cancio Martínez E, Castaño-Duque CH, Millán-Torné M, Dávalos A. Ingestion of anabolic steroids and ischaemic stroke. A clinical case report and review of the literature. *Rev Neurol.* 2013 Mar 16;56(6):327-31.

Lee SM, Choi NK, Lee BC, Cho KH, Yoon BW, Park BJ. Caffeine-containing medicines increase the risk of hemorrhagic stroke. *Stroke.* 2013 Aug;44(8):2139-43

Santos MA1, Oliveira CV, Silva AS. Adverse cardiovascular effects from the use of anabolic-androgenic steroids as ergogenic resources. *Subst Use Misuse.* 2014 Jul;49(9):1132-7.

Shores MM, Arnold AM, Biggs ML, Longstreth WT Jr, Smith NL, Kizer JR, Cappola AR, Hirsch CH, Marck BT, Matsumoto AM. Testosterone and dihydrotestosterone and incident ischaemic stroke in men in the Cardiovascular Health Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Nov;81(5):746-53



VOS QUESTIONS AU CRPV

Elévations isolées des GammaGlutamylTransférases (YGT)

Ces derniers mois plusieurs confrères se sont inquiétés de relever des élévations isolées des GammaGlutamylTransférases (YGT) chez leurs patients traités par carbamazépine, rifampicine, phénytoïne...

La YGT est une enzyme largement distribuée dans les tissus et organes et particulièrement au niveau des reins, du pancréas, du foie. Elle est donc non spécifique du foie mais c'est ce dernier qui en contient la plus grande quantité et les concentrations sériques en YGT sont essentiellement le reflet de l'activité hépatique. Cette enzyme est codée par un gène dont l'expression est inductible par certains agents appelés « inducteurs enzymatiques ».

Il existe un certain nombre de substances qui possèdent cette propriété d'induction enzymatique : l'éthanol, certains solvants organiques, certains médicaments dont les estroprogestatifs, la rifampicine, les barbituriques, la carbamazépine ou encore la phénytoïne.

Lors d'une exposition à l'un de ces composés, l'élévation de la YGT alors observée est isolée, souvent modérée, et peut persister pendant toute la durée du traitement ou parfois s'amender. Elle n'est pas accompagnée de signe clinique et ne comporte aucun signe de gravité. Une régression est observée après arrêt de la molécule responsable.

En conclusion, une élévation isolée des YGT au cours d'un traitement par un inducteur enzymatique est tout à fait normale et ne s'accompagne d'aucune manifestation indésirable chez le patient. Les traitements peuvent être poursuivis sans inquiétude.



VOS OBSERVATIONS AU CRPV

Divalproate (Dépakote®) + venlafaxine (Effexor®) et troubles musculaires

Une patiente de 64 ans, traitée par Dépakote® 500 mg/j et Effexor®, était hospitalisée pour myalgies 8 mois après le début du traitement.

Les Créatine Phosphokinases (CPK) étaient alors retrouvées à 8500 U/L. L'Effexor® étant suspecté, il était arrêté, les symptômes disparaissaient.

Le Dépakote® seul était poursuivi et 4 mois après, les CPK persistaient à 450 U/L, la dépakinémie à 51 µg/L (N = 30-100). La patiente ne pratiquait aucun sport. On ne réalisait pas de biopsie musculaire.

Notre commentaire :

L'amélioration clinique à l'arrêt de la venlafaxine malgré la persistance de CPK élevées peut s'expliquer car la venlafaxine, inhibiteur faible du cytochrome CYP2D6, entraîne une augmentation des concentrations d'acide valproïque, qui reviennent à un taux inférieur à l'arrêt de la venlafaxine.

La toxicité musculaire de l'acide valproïque est maximale lors de la co-administration puis seulement visible sur le taux de CPK lorsque poursuivi seul.

Bien que rare, la toxicité musculaire de l'acide valproïque et de ses dérivés est mentionnée dans plusieurs publications. Elle se manifeste principalement sous forme de myopathie mais aussi de rhabdomyolyse et semble dose-dépendante. Dans certains cas, et plus particulièrement chez les enfants, cette toxicité peut résulter d'un déficit en carnitine induit par l'acide valproïque, quelquefois secondaire à un défaut enzymatique génétique portant sur la carnitine palmitoyltransférase (CPT). La supplémentation en carnitine permet généralement de corriger les troubles musculaires.

- Coulter DL. J Child Neurol. 1991 Jan;6(1):7-14. Carnitine, valproate, and toxicity.
- Kasturi L, Sawant SP. Sodium valproate induced skeletal myopathy. Indian J Pediatr. 2005 Mar;72(3):243-4.
- Kottlors M, Jaksch M, Ketelsen UP, Weiner S, Glocker FX, Lücking CH. Valproic acid triggers acute rhabdomyolysis in a patient with carnitine palmitoyltransferase type II deficiency. Neuromuscul Disord. 2001 Nov;11(8):757-9.

Nouveauté dans le traitement de l'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est toujours grevée
d'un pronostic péjoratif avec une mortalité
à 5 ans proche de 50%.

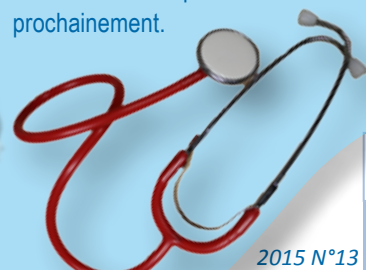
Cette morbi-mortalité s'est améliorée ces 30 dernières années, d'abord avec l'apparition des inhibiteurs du système rénine angiotensine dans un premier temps, dont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, puis des bêtabloquants et enfin des antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes.

L'étude pivotale PARADIGM-HF apporte une bouffée
d'oxygène dans cette thérapeutique.

Un nouveau traitement est en cours de demande d'autorisation de mise sur le marché : le LCZ696 qui, une fois absorbé, libère à la fois un inhibiteur de l'endopeptidase neutre : le sacubitril et un inhibiteur des récepteurs à l'angiotensine II : le valsartan.

Une étude prospective randomisée multicentrique a évalué de manière comparative le LCZ696 à la dose de 400 mg/j versus l'énalapril à la dose de 20 mg/j chez des patients insuffisants cardiaques bénéficiant, par ailleurs, d'un traitement optimal par bêtabloquants et inhibiteurs des récepteurs aux minéralocorticoïdes. Le LCZ696 a montré une diminution supplémentaire d'environ 20% de la mortalité et de 20% des hospitalisations chez les patients insuffisants cardiaques par rapport à l'énalapril.

L'activité pharmacodynamique à l'origine de cette efficacité semble être l'inhibition de l'endopeptidase neutre, appelée aussi néprilysine. Cette enzyme est responsable de la dégradation des peptides natriurétiques, mais aussi du clivage de la pro-endothéline en endothéline et de la dégradation de l'angiotensine II. Le sacubitril, par son effet antagoniste, entraînerait une augmentation des peptides natriurétiques vasodilatateurs, une diminution des endothélines circulantes, et donc plus d'angiotensine II. Cette dernière sera antagonisée par le valsartan libéré après administration de LCZ696, qui va en bloquer les récepteurs de type AT1.



Les conclusions de l'évaluation en cours auprès de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et de la Food and Drug Administration (FDA) devraient être disponibles très prochainement.

Mise à jour du thesaurus des Interactions Médicamenteuses (IAM) du 22 janvier 2015

Les nouvelles CONTRE INDICATIONS

- Agomélatine avec la ciprofloxacine : risque d'augmentation des concentrations d'agomélatine.
- Avanafil (inhibiteur de phosphodiesterase E5 indiqué dans les troubles de la fonction érectile) et le télaprévir, la clarithromycine ou la téliithromycine : risque d'hypotension sévère par augmentation importante des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la PhosphoDiesterase E5 (PDE5).
- Bocéprévir et les alcaloïdes de l'ergot de seigle : risque d'ergotisme.
- Inducteurs enzymatiques, millepertuis ou dexaméthasone avec le daclatasvir (traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C), le delamanid (nouvel antituberculeux), l'itraconazole, la névirapine, la rilpivirine (antiviral VIH) ou le vismodégib (traitement du carcinome basocellulaire métastatique) : risque de diminution significative de leurs concentrations plasmatiques.
- Vaccins vivants atténués (Fièvre Jaune, Varicelle, Zona, Rougeole, Oreillons, Rubéole, tuberculose, Rotavirus) avec les anti-TNF alpha, les immunosuppresseurs, les glucocorticoïdes (à une posologie de plus 10 mg/j d'équivalent prednisonne pendant plus de 2 semaines) les cytotoxiques, et pendant 3 mois suivant leur arrêt.
- Inhibiteurs puissants du 3A4 avec l'éplérénone, le lomitapide (indiqué dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote) : risque d'augmentation de leurs concentrations plasmatiques.
- Inhibiteurs de la catechol-o-methyl transferase (COMT) (Tolcapone, entacapone) avec les inhibiteurs de la monoamino oxydase (MAO) irréversibles (iproniazide) : risque de potentialisation des effets pharmacologiques vasopresseurs des catécholamines par inhibition conjuguée de leur métabolisme.
- Ondansétron et apomorphine : risque d'hypotensions sévères et pertes de connaissance.
- Rilpivirine et antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons : diminution d'efficacité de la rilpivirine (absorption diminuée en raison de l'augmentation du pH gastrique).

Les nouvelles ASSOCIATIONS DÉCONSEILLÉES

- Abatacept avec les anti-Tumor Necrotizing Factor (anti-TNF) : risque d'immunosuppression majorée.
- Abatacept et vaccins vivants atténués.
- Daptomycine avec les inhibiteurs de l'HMG-co-réductase : risque de rhabdomyolyse.
- Dolutégravir avec les inducteurs enzymatiques.
- Eribulin (anticancéreux pour le cancer du sein métastaté) avec inhibiteurs enzymatiques (clarithromycine, ciclosporine, vérapamil ou inhibiteurs de protéases boostés par le ritonavir) ou inducteurs enzymatiques.
- Inducteurs enzymatiques ou inhibiteurs enzymatiques avec bédaquiline (nouvel antituberculeux), régorafénib (traitement du cancer colorectal métastatique), siméprévir et sofosbuvir (traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C), vismodégib (traitement du carcinome basocellulaire métastatique) : risque de diminution ou d'augmentation des concentrations plasmatiques.
- Répaglinide et triméthoprime : risque d'augmentation des concentrations du répaglinide et nécessité d'une surveillance clinique et biologique étroite.

Quelques nouvelles PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Clindamycine et AntiVitamine K (AVK) : majoration de l'effet de l'AVK : surveillance de l'International Normalized Ratio (INR).
- Estroprogestatifs et progestatifs contraceptifs ou non avec aprépitant : risque de diminution d'efficacité des estroprogestatifs ou du progestatif.
- Estroprogestatifs contraceptifs, estrogènes et progestatifs non contraceptifs avec le bocéprévir et télaprévir : risque de diminution d'efficacité des estroprogestatifs ou du progestatif.
- Ondésantron IV et médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe : surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Ténofovir et Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) : majoration de la néphrotoxicité du ténofovir.

Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle



Utilisation hors Autorisation de Mise sur le marché (AMM) du baclofène (Lioréal® et génériques)

Des utilisations hors AMM du baclofène ont été identifiées dans les troubles du comportement alimentaire ou dans le cadre de régimes alimentaires amaigrissants. » En l'absence de preuve d'un bénéfice dans ces situations et considérant le risque de survenue d'effets indésirables potentiellement graves du baclofène, son utilisation est formellement déconseillée dans les troubles du comportement alimentaire ou dans le cadre de régimes amaigrissants, ainsi que dans toutes autres situations non couvertes par l'AMM ou la RTU.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-en-garde-sur-l-utilisation-hors-AMM-du-baclofene-dans-les-troubles-du-comportement-alimentaire-Point-d-Information>

Valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) et risque d'issues anormales de grossesse

Une réévaluation européenne du rapport bénéfice / risque du valproate et de ses dérivés conduit aux nouvelles informations suivantes :

- les enfants exposés in utero au valproate présentent un risque élevé de troubles graves du développement (jusqu'à 30 à 40% des cas) et/ou de malformations congénitales (environ 10% des cas) ;
- le valproate ne doit pas être prescrit aux filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance à toutes les autres alternatives médicamenteuses ;
- le traitement doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste de l'épilepsie ou du trouble bipolaire ;
- le rapport bénéfice/risque du traitement doit être évalué avant la première prescription, ainsi qu'à chaque contrôle régulier du traitement, lorsqu'une jeune fille atteint la puberté et lorsqu'une femme envisage une grossesse ou qu'elle est enceinte ;
- chaque patiente traitée doit être informée des risques associés au valproate pendant la grossesse, de la nécessité d'utiliser une contraception efficace, d'une réévaluation régulière du traitement et de consulter rapidement si elle envisage une grossesse ou en cas de grossesse.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Valproate-et-derives-Depakine-R-Depakote-R-Depamide-R-Micropakine-R-et-generiques-risque-d-issues-anormales-de-grossesse-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Ambroxol (Surbronc® et génériques), bromhexine (Bisolvon®) et risque de réactions allergiques

À la suite de plusieurs cas d'effets indésirables cutanés graves sous ambroxol, le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a effectué une réévaluation des médicaments contenant de l'ambroxol ou de la bromhexine (la bromhexine étant principalement convertie en ambroxol dans l'organisme).

Selon ses conclusions, les risques d'hypersensibilité (déjà connus) et de réactions cutanées graves ne remettent pas en cause la balance bénéfice/risque de ces spécialités.

L'instance européenne considère que le risque de réactions allergiques est faible, mais elle recommande de mettre à jour le Résumé des Caractéristiques du produit (RCP) et la notice de ces médicaments avec de plus amples informations sur les réactions allergiques graves, notamment l'ajout de réactions cutanées sévères (telles que érythème polymorphe et syndrome de Stevens-Johnson).

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-en-garde-sur-l-utilisation-hors-AMM-du-baclofene-dans-les-troubles-du-comportement-alimentaire-Point-d-Information>

Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle

Ivabradine (Procoralan®) et nouvelles contre-indications et recommandations

De nouvelles recommandations visent à minimiser le risque de survenue d'événements cardiovasculaires et de bradycardie sévères sous ivabradine (Procoralan®) :

- dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique, initier l'ivabradine seulement chez les patients dont la fréquence cardiaque de repos est ≥ 70 battements par minute, et arrêter le traitement si les symptômes ne s'améliorent pas dans les 3 mois ;
- l'ivabradine est désormais contre-indiquée avec le vérapamil ou le diltiazem
- Contrôler régulièrement la fréquence cardiaque avant l'initiation du traitement ou lors d'une augmentation de posologie ;
- Surveillance clinique régulière en raison d'un risque de fibrillation auriculaire augmenté chez les patients traités. En cas de survenue d'une fibrillation auriculaire, le rapport bénéfice/risque du traitement par ivabradine sera reconsidéré.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Procoralan-Ivabradine-risque-d-effets-indesirables-cardiovasculaires-renforcement-des-precautions-d-emploi-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Diacéréine (Art® 50 mg, Zondar® 50 mg et génériques) et nouvelles restrictions d'utilisation et recommandations

A fin de réduire le risque d'effets indésirables (troubles gastro-intestinaux et atteintes hépatiques) liés à l'utilisation des spécialités contenant de la diacéréine, des modifications de l'information médicale ont été effectuées et sont les suivantes :

- une prescription non recommandée chez le sujet de plus de 65 ans ;
- un début de traitement à dose réduite : 50mg / j pendant 2 à 4 semaines puis 50 mg 2 fois / j au cours des repas ;
- un contrôle de la fonction hépatique avant traitement et pendant toute sa durée.

La diacéréine est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents de pathologies hépatiques et doit être immédiatement arrêtée en cas de signes évocateurs d'atteinte hépatique ou de survenue de diarrhée.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Art-50-mg-Zondar-50-mg-et-generique-nouvelles-restrictions-d-utilisation-et-recommandations-des-specialites-contenant-de-la-diacereine-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Hydroxyzine (Atarax® et génériques) et risque cardiaque

Une réévaluation des données de tolérance concernant le risque cardiaque sous hydroxyzine a été effectuée par le PRAC. Cette analyse permet de confirmer cette toxicité cardiaque et la contre-indication...

Cette analyse permet de confirmer la toxicité cardiaque de l'hydroxyzine et la contre-indication chez les patients ayant un QT long congénital ou acquis connu et chez les patients à risque d'allongement du QT.

Il est par ailleurs recommandé :

- d'utiliser la dose la plus faible possible sur la durée la plus courte possible, avec une dose journalière maximale de 100 mg chez l'adulte et 2 mg/kg chez l'enfant ;
- d'éviter son utilisation chez le sujet âgé ;
- d'utiliser l'hydroxyzine avec précaution chez les patients également traités par des médicaments pouvant induire une bradycardie ou une hypokaliémie ainsi que par des médicaments inhibiteurs du CYP 3A4 ou de l'alcool déshydrogénase.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Reevaluation-des-medicaments-a-base-d-hydroxyzine-et-des-medicaments-a-base-de-codeine-utilises-chez-l-enfant-retour-d-information-sur-le-PRAC-de-fevrier-2015-Point-d-information>



.....

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, Milou-Daniel Drici, Christiane Kouji, Fanny Rocher, Anne Spreux, Loïc Startari.

