

Bulletin niçois de Pharmacovigilance

2015 n°15

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



Les gliflozines, nouvelle classe d'antidiabétiques oraux : une commercialisation française avortée dans l'œuf ?	1
Dabigatran et troubles cognitifs	
Risques tératogènes du méthotrexate	2
Montelukast et troubles neuro-psychiatriques	3
Estradiol et anomalie du bronzage	
Interactions médicamenteuses des statines	4
Gliptines et douleurs articulaires sévères	5
Un espoir pour la prise en charge en urgence des hémorragies sous anticoagulants oraux directs (AOD)	
Attention au passage dans le lait maternel	6
Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle	7

ET SI C'ÉTAIT LE MÉDICAMENT ?

Les gliflozines, nouvelle classe d'antidiabétiques oraux :

une commercialisation française avortée dans l'œuf ?

Les gliflozines, nouvelle classe thérapeutique dans le traitement du diabète de type 2, sont représentées par 3 molécules en Europe : la canagliflozine, l'empagliflozine et la dapagliflozine.

Elles sont indiquées « en association avec d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. »

Ces médicaments inhibent la réabsorption rénale du glucose par blocage du co-transporteur sodium/glucose (SGLT-2), induisent une glycosurie et par ce mécanisme, diminuent la glycémie indépendamment d'une action sur l'insulinosécrétion.

Non encore commercialisées à ce jour en France, les gliflozines font déjà l'objet d'une

évaluation par l'Agence Européenne du Médicament de l'impact du risque d'acidocétose sur le rapport bénéfice/risque.



Des cas graves d'acidocétose diabétique, pouvant engager le pronostic vital, ont été rapportés avec les 3 gliflozines auprès des agences européenne et américaine. Certains de ces cas sont toutefois survenus dans un contexte d'utilisation dans le diabète de type 1, indication non autorisée dans l'Union Européenne. Nous attirons votre attention sur le caractère atypique des acidocétoses observées : les glycémies sont, au cours de traitement par ces molécules, modérément élevées contrairement aux acidocétoses diabétiques habituellement décrites, pouvant les faire passer inaperçues et avoir pour conséquence un retard de diagnostic et de mise en place d'un traitement correcteur.

Références bibliographiques :

Béatrice Bouhanick. Nouveautés dans le traitement du diabète de type 2. Les recommandations HAS 2013 et ses points généraux Une nouvelle classe thérapeutique : les gliflozines. Médecine. 2014;10(5):202-206. doi:10.1684/med.2014.1101

HAS - Avis de la Commission de la transparence-INVOKANA (canagliflozine) – 05 novembre 2014

ANSM - Démarrage par le PRAC de l'évaluation de l'impact du risque d'acidocétose diabétique sur le rapport bénéfice/risque des SGLT2 - Point d'information – 16/06/2015

Dabigatran et troubles cognitifs

Un homme âgé de 89 ans en bon état général, sans troubles cognitifs, débute un traitement par dabigatran pour une fibrillation auriculaire (FA, score 3 au CHADS2-VASc). Rapidement après l'instauration de ce traitement, ce patient développe des troubles de la mémoire avec difficultés à trouver ses mots. Cinq mois plus tard, il présente deux épisodes de dysphasie résolutive en une heure avec un bilan étiologique complet qui ne retrouve pas de signe d'ischémie cérébrale récente ou ancienne. L'EEG est compatible avec une encéphalopathie non spécifique.

Le patient s'aggrave progressivement tant sur le plan cognitif (MMS à 16) que physique avec des difficultés à la marche et une rigidité évoquant un syndrome parkinsonien. Cet état conduit à une perte progressivement complète de l'autonomie.

En raison d'un lien temporel avec l'introduction du dabigatran, celui-ci est interrompu et remplacé par la warfarine. Le patient va progressivement récupérer ses fonctions cognitives (MMS à 29) et retrouver son état physique antérieur à la prise de dabigatran.

La pathogénie n'est pas élucidée mais les auteurs évoquent une encéphalopathie induite par le dabigatran due aux effets directs de l'inhibition de la thrombine.

Références bibliographiques :

Brooy, B. L., P. Ho, et al. (2015). «Reversible Cognitive Impairment Associated with the Use of Dabigatran.» Journal of the American Geriatrics Society 63(8): 1717-1719.



Risques tératogènes du méthotrexate

A propos de son utilisation dans la GEU

Notre réponse :

Quels sont les risques embryo-fœtaux attendus en cas de grossesse débutée rapidement après injection de méthotrexate réalisée dans le cadre d'une grossesse extra utérine (GEU) ?

Le méthotrexate est un anti-mitotique qui s'est révélé tératogène et mutagène chez l'animal. Sa toxicité embryofœtale est la conséquence directe de son action anti-folate conduisant à des anomalies congénitales décrites sous le vocable de « syndrome aminoptérine ». Pour cette raison, le Résumé des Caractéristiques du Produit et la monographie du Vidal mentionnent sa contre-indication absolue chez les femmes et les hommes en âge de procréer s'il n'est pas associé à une contraception efficace.

Compte tenu de la pharmacocinétique du méthotrexate qui est rapidement éliminé par voie rénale (1/2 vie d'élimination de 3 à 4 heures) on peut considérer qu'il est totalement éliminé en moins de 24 heures.

Le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) se montre tout à fait confiant pour les grossesses débutées précocement après l'administration maternelle de méthotrexate dès lors qu'il existe un délai de 24 heures entre la dernière administration de méthotrexate et le début de la grossesse.

En clinique, une exposition au 1^{er} trimestre augmente le risque de fausse couche spontanée et de malformation.

Pour information et concernant la prescription de méthotrexate dans d'autres indications, il est rapporté des cas où le méthotrexate n'a pas été prescrit sous couvert d'une contraception et où la découverte d'une grossesse a motivé son arrêt. Les points importants peuvent être résumés comme suit :

Type de malformations :

des atteintes crâniennes et des microcéphalies,
des malformations du système nerveux,
des dysmorphies faciales,
des malformations réductionnelles des membres,
des cardiopathies congénitales,
des retards de croissance intra-utérins et plus rarement des atteintes rénales ou uro-génitales.

Période très critique d'exposition :

entre la 8^{ème} et la 10^{ème} semaine d'aménorrhée (possible aussi dès 5 semaines d'aménorrhée)

Décelable par un suivi échographique soigneux

Possible avec une dose de méthotrexate de 7,5 mg/j administrée durant 2 jours à 3,5 semaines de grossesse (une publication)

L'absence de dose-seuil

délétère est probablement expliquée par une grande variabilité inter-individuelle

Conduite à tenir

avant toute prescription chez une femme, instauration obligatoire d'une contraception fiable à poursuivre pendant les 3 mois suivant l'arrêt du méthotrexate

Références bibliographiques :

Reprorisk de Micromedex, 2015

Fiche du CRAT mise à jour le 12/05/14

Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation 9th ed

Médicaments et grossesse – Pratique en gynécologie-obstétrique Elsevier Masson 2012

VOS OBSERVATIONS AU CRPV



Montélukast et troubles neuro-psychiatriques

Nous avons reçu récemment 2 notifications de troubles du sommeil et du comportement chez des enfants traités par montélukast.

Dans le premier cas, l'enfant, âgée de 8 ans, traitée depuis 4 mois par montélukast 5 mg/j, a présenté des troubles du comportement avec des hallucinations et des troubles du sommeil associés à des cauchemars. Le bilan pédopsychiatrique et biologique était normal. L'arrêt du médicament a permis une normalisation de son état en 1 mois.

Dans le second cas, l'enfant, âgé de 3 ans, souffrait quant à lui de cauchemars après environ 1 mois de traitement par montélukast à 4 mg/j. Après l'arrêt du médicament, les cauchemars ont disparu.

De nombreux effets indésirables neuro-psychiatriques sont mentionnés dans la monographie Vidal de ce médicament (Singulair® et génériques). L'agressivité et les cauchemars sont peu fréquents (incidence < 1%) tandis que les hallucinations sont très rares (incidence < 0.001%).

En Suède, une analyse des effets psychiatriques rapportés chez des enfants traités par montélukast de 1998 à 2007 recense 48 cas, au premier rang desquels se trouvent cauchemars, agressivité, insomnie et troubles du sommeil. Le délai de survenue est inférieur à 1 semaine dans 80% des cas et la disparition des troubles à l'arrêt du médicament est

constatée dans 93% des cas avec un rechallenge positif dans 36% de cas.

Nous attirons votre attention sur le caractère plus sensible de la population pédiatrique au risque de troubles neuropsychiatriques sous montelukast.

Références bibliographiques :

Drugdex montelukast, Micromedex 2015

Susanna M. Wallerstedt MD, PhD1*, Gertrud Brunlöf RN1, Anders Sundström BA2 and Anna L. Eriksson MD, PhD1 Montelukast and psychiatric disorders in children

Estradiol et anomalie du bronzage



Une patiente âgée de 51 ans signale un défaut de bronzage sur les zones d'application du gel Estreva® (estradiol) au niveau des cuisses. La patiente, en changeant la zone d'application du gel sur des zones non exposées au soleil, constate rapidement que ses cuisses recommencent à bronzer normalement.

Notre commentaire :

Dans la monographie américaine de l'Estreva® est mentionné le terme « discoloration » mais sans aucune précision. Aucun cas similaire n'a été retrouvé dans la littérature ni dans la Base Nationale de Pharmacovigilance. La recherche avec le propylène glycol contenu dans le gel a été aussi négative. Cependant, la chronologie est très évocatrice de la responsabilité de l'Estreva®.

Interactions médicamenteuses des statines

Un patient traité au long cours par atorvastatine (Tahor®) 10 mg/j présente une élévation des CPK. Ce patient reçoit un traitement par acide fusidique depuis 8 jours. Existe-il une interaction entre ces deux médicaments ?

L'interaction acide fusidique /atorvastatine est classée **CONTRE-INDIQUEE** dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM (juin 2015) en raison d'un risque majoré de rhabdomyolyse.

Le mécanisme évoqué est celui d'une inhibition mutuelle de la voie de métabolisation par glucuronidation. Quelques cas de rhabdomyolyses sévères ont été publiés dont 3 décès chez des patients ayant des comorbidités.

Nous profitons de cette question pour vous rappeler la liste des interactions entre les différentes statines et les traitements anti-infectieux (antibiotiques, antiviraux et antifongiques). Attention, les niveaux d'interaction diffèrent suivant la molécule statine concernée.

	Atorvastatine	Fluvastatine	Pravastatine	Rosuvastatine	Simvastatine
ANTIBIOTIQUES					
Acide fusidique	CONTRE INDICATION risque majoré de rhabdomyolyse				
Azithromycine Roxithromycine	PRECAUTIONS d'EMPLOI diminuer les doses de l'atorvastatine	0	0	0	PRECAUTIONS d'EMPLOI diminuer les doses de la simvastatine
Clarithromycine Erythromycine	PRECAUTIONS d'EMPLOI diminuer les doses de l'atorvastatine	0	PRECAUTIONS d'EMPLOI diminuer les doses de la pravastatine	0	CONTRE INDICATION risque majoré de rhabdomyolyse
Télithromycine	CONTRE INDICATION risque majoré de rhabdomyolyse	0	0	0	CONTRE INDICATION risque majoré de rhabdomyolyse
Daptomycine	ASSOCIATION DECONSEILLEE risque majoré de rhabdomyolyse				
Rifampicine	ASSOCIATION DECONSEILLEE diminution d'efficacité de l'atorvastatine	0	0	0	ASSOCIATION DECONSEILLEE diminution d'efficacité de la simvastatine
ANTIVIRAUX et ANTIRETROVIRAUX					
Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir	ASSOCIATION DECONSEILLEE risque majoré de rhabdomyolyse	0	0	0	CONTRE INDICATION risque majoré de rhabdomyolyse
Bocéprévir	PRECAUTIONS d'EMPLOI diminuer les doses de l'atorvastatine	0	0	0	CONTRE INDICATION risque majoré de rhabdomyolyse
Ledipasvir	PRECAUTIONS d'EMPLOI diminuer les doses de l'atorvastatine	PRECAUTIONS d'EMPLOI diminuer les doses de fluvastatine	PRECAUTIONS d'EMPLOI diminuer les doses de pravastatine	CONTRE-INDICATION risque majoré de rhabdomyolyse	PRECAUTIONS d'EMPLOI diminuer les doses de la simvastatine
Ombitasvir + paritaprévir	CONTRE INDICATION risque majoré de rhabdomyolyse	0	0	PRECAUTIONS d'EMPLOI diminuer les doses de rosuvastatine	CONTRE INDICATION risque majoré de rhabdomyolyse
ANTIFONGIQUES					
Itraconazole Kétoconazole Posaconazole	CONTRE INDICATION risque majoré de rhabdomyolyse	0	0	0	CONTRE INDICATION risque majoré de rhabdomyolyse

Références bibliographiques :

Magee CN, Medani SA, Leavey SF et al: Severe rhabdomyolysis as a consequence of the interaction of fusidic acid and atorvastatin. Am J Kidney Dis Nov, 2010; 56(5):e11-e15.

O'Mahony C, Campbell VL, Al-Khayatt MS et al: Rhabdomyolysis with atorvastatin and fusidic acid. Postgraduate medical journal Jun, 2008; 84(992):325-327.

Wenisch C, Krause R, Fladerer P et al: Acute rhabdomyolysis after atorvastatin and fusidic acid therapy (letter). Am J Med 2000; 109(1):78.



Gliptines et douleurs articulaires sévères

Les gliptines, ou inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) sont des antidiabétiques indiqués seul ou en association dans le traitement du diabète de type II. Les molécules actuellement disponibles sont la sitagliptine (Januvia®), la vildagliptine (Galvus®), la saxagliptine (Onglyza®), la linagliptine (Trajenta®) et l'alogliptine (Vipidia®). Un signal a été identifié par la FDA sur un risque de douleurs ostéoarticulaires potentiellement sévères et invalidantes, ayant nécessité une hospitalisation dans certains cas. Les signes cliniques sont survenus dans la plupart des cas dans le mois suivant l'initiation du traitement et ont régressé lors de l'arrêt de la gliptine. Chez certains patients, les douleurs articulaires sévères ont récidivé lors de la réintroduction ultérieure du traitement. Cette chronologie est fortement évocatrice d'un lien de causalité entre la gliptine et les douleurs articulaires.

Références bibliographiques :

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm459579.htm>



Un espoir pour la prise en charge en urgence des hémorragies sous anticoagulants oraux directs (AOD)

- A ce jour, des stratégies de prise en charge en urgence des hémorragies sous anticoagulant d'action directe existent mais restent toutefois non spécifiques.

- L'idarucizumab, premier antidote spécifique de l'anti-thrombine II, est un fragment d'anticorps humanisé et se lie spécifiquement au dabigatran, neutralisant ainsi son effet anticoagulant sans interférence avec la cascade de coagulation.
- Cet antidote est actuellement en étude de phase III (REVERSE-AD) et montre déjà des résultats encourageants avec un pourcentage de réversion biologique proche de 100 % pour une dose de 5g

d'idarucizumab, chez des patients traités par dabigatran et admis aux urgences pour hémorragie grave ou devant subir une intervention chirurgicale urgente.

Cette nouvelle molécule a obtenu le 9 juillet 2015 un avis favorable pour la mise en place d'une ATU de cohorte en France (sous le nom de Praxbind®). Un dossier de demande d'AMM a été déposé pour évaluation auprès de l'Agence Européenne du Médicament et de la Food Drug Administration.



Attention au passage dans le lait maternel



Une neutropénie sévère a été découverte fortuitement à l'occasion d'une hospitalisation pour gastro-entérite chez un enfant âgé de 15 mois. De

retour au domicile, des NFS de contrôle réalisées en ville ont montré des taux de PNN fluctuants. L'enfant a par la suite été réhospitalisé pour pneumopathie avec fièvre et otite moyenne aiguë, résolutive sous antibiotiques. Le patient était à nouveau neutropénique et le bilan étiologique alors effectué ne retrouvait aucune cause endogène. Le myélogramme concluait à une origine possiblement iatrogène. Après interrogatoire de la maman, il s'avérait que cette dernière, qui allaitait toujours son enfant avec 4 tétées par jour, prenait de façon itérative du naproxène pour une arthrose. Ce traitement lui avait été prescrit avant la grossesse ; elle ne l'avait pas pris pendant toute sa grossesse mais, depuis son accouchement, le reprenait sporadiquement lors de crises douloureuses.

Notre commentaire :

Comme pour tous les AINS, le naproxène est sécrété dans le lait maternel, en quantité très faible mais non négligeable pour autant ; l'enfant a donc pu être exposé à cette molécule.

La toxicité hématologique du naproxène est décrite avec un risque de leucopénie. Quelques cas d'agranulocytose ont également été rapportés, avec une incidence inférieure à 1%. Bien que douteux, le lien de causalité peut donc être soulevé pour expliquer la neutropénie observée chez cet enfant.



Cette observation illustre le risque d'une exposition par le lait maternel résultant d'une automédication qui aurait pu avoir des conséquences sévères. L'interrogatoire reste primordial pour éviter tout retard de prise en charge.

Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle



Denosumab (Xgeva®) et nouvelles contre-indications

Le dénosumab (Xgeva) est indiqué chez l'adulte dans la prévention des complications osseuses chez le patient atteint de tumeurs solides avec métastases osseuses ainsi que chez le patient atteint de tumeurs osseuses à cellules géantes non résecables.

Comme pour les biphosphonates, des cas d'ostéonécroses de la mâchoire sont rapportés sous dénosumab ; la fréquence peut atteindre 1% des patients traités. Afin de minimiser ce risque, le dénosumab est désormais contre-indiqué en cas de lésions non cicatrisées résultant d'une chirurgie bucco-dentaire. Une carte d'information sur ce risque et les moyens de le minimiser (hygiène bucco-dentaire...) doit être délivrée au patient.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/>

Olmésartan et rappel du risque d'entéropathie

L'olmésartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II. Il est actuellement indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Un risque de survenue très rare (10 pour 10 000) d'entéropathies sévères avait été identifié sous olmésartan, se manifestant par des diarrhées, une perte de poids, parfois une déshydratation avec insuffisance rénale sévère, hypokaliémie, acidose métabolique. Le délai de survenue est long, de plusieurs mois à années après le début du traitement.

Depuis cette identification, et malgré les mesures d'information diffusées, le nombre de cas rapportés reste élevé et un retard au diagnostic persiste, appelant à une nouvelle vigilance des cliniciens.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Olmesartan-rappels-sur-le-risque-de-survenue-d-enteropathie-grave-avec-parfois-atrophie-villositaire-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Hydrate de chloral et nouvelles recommandations d'utilisation

L'hydrate de chloral est utilisé en tant que sédatif chez l'enfant, en dose unique, en prémédication de certains actes exploratoires à l'hôpital. Il n'est disponible que sous forme d'ATU nominative ou de préparations magistrales ou hospitalières.

Ce médicament a récemment été reclassé en tant que cancérigène probable chez l'homme par le centre international de recherche sur le cancer, amenant à réévaluer son rapport bénéfice/risque. A l'issue de cette réévaluation, l'hydrate de chloral est désormais strictement réservé à une utilisation en sédation chez l'enfant, en dose unique, pour la réalisation d'IRM et d'EFR dans le cadre de pathologies graves.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-de-l-hydrate-de-chloral-dans-la-sedation-de-l-enfant-pour-les-examens-a-visee-diagnostique-Point-d-information>

Duoplavin® et rappel de bon usage

L'association fixe acide acétylsalicylique 75mg / clopidogrel 75mg (DuoPlavin®) est indiquée chez l'adulte en prévention des accidents liés à l'athérombose. Plusieurs cas de prescription hors recommandations ont été observés, conduisant l'ANSM à rappeler que cette association fixe ne peut être prescrite que dans cette indication, à la posologie de 1 comprimé / j et sur une durée totale n'excédant pas 12 mois.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/DUOPLAVIN-75mg-clopidogrel-75-mg-acide-acetylsalicylique-rappel-des-principales-informations-de-l-AMM-relatives-a-ses-indications-et-a-sa-posologie-Lettre-aux-professionnels-de-sante>



.....

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, Marion Warembourg.

