

# Bulletin niçois de Pharmacovigilance BONNES FÊTES

2015 n°16

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



HYPOTHERMIES SOUS ANTIPSYCHOTIQUES

UN EFFET INDESIRABLE GRAVE DU DABIGATRAN

>> 01

ANTIPSYCHOTIQUES ET GROSSESSE

>> 02

SURVEILLANCE PLAQUETTAIRE D'UN PATIENT SOUS HÉPARINE

HYDROXYCHLOROQUINE (PLAQUÉNIL®) ET PEAU « ARDOISÉE »

>> 03

INTERACTION HYDROXYZINE ET ÉRYTHROMYCINE IV ?

AMIODARONE (CORDARONE®) ET HYPONATRÉMIE

>> 04

RACÉCADOTRIL (TIORFAN®) ET IEC

>> 05

LES DONNÉES GÉNÉRALES DE TOLÉRANCE DU TRAMADOL

>> 06

INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE

ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE

>> 07

## ET SI C'ÉTAIT LE MÉDICAMENT ?

NOUS AVONS LU  
POUR VOUS

# Hypothermies sous antipsychotiques

L'hypothermie sous antipsychotiques (définie par une température corporelle inférieure à 35°C) est un effet indésirable bien décrit dans la littérature mais moins connu que la survenue d'hyperthermie en pratique courante.

Cette complication, souvent sous diagnostiquée, est potentiellement grave. Elle est associée à une hospitalisation dans 70% des cas, un passage en unité de soins intensifs dans 25% et un décès dans 4% des cas. Selon certains auteurs, des morts inexplicables sous antipsychotiques pourraient être dues à une hypothermie non diagnostiquée.

Ces hypothermies surviennent souvent rapidement, dès les

premiers jours de l'introduction ou de la modification de posologie d'un antipsychotique.

Les mécanismes mis en cause seraient le blocage des récepteurs 5HT2 et dans une moindre mesure un blocage des récepteurs  $\alpha$ 1-adrénergiques centraux et  $\alpha$ 2 périphériques.

Les antipsychotiques de forte affinité 5HT2a sont associés plus fréquemment au risque d'hypothermie, comme la pipampérone (Dipiperon®), et les antipsychotiques atypiques.

#### Références bibliographiques :

Bazile F, Ortega V, Villemeyre-Plane M et al. Hypothermie aux antipsychotiques : particularités chez le sujet âgé souffrant de schizophrénie. *Annales Médico-Psychologiques* (2009) ; 167 : 397-403

Huguet B, Fogue J, Chiche L et al. L'hypothermie aux neuroleptiques, une complication méconnue : à propos d'un nouveau cas et revue de la base de pharmacovigilance française. *La revue de médecine interne* (2015) ; 36 : 124-126

Kreuzer P, Landgrebe M, Wittmann M et al. Hypothermia Associated With Antipsychotic Drug Use : A Clinical Case Series and Review of Current Literature. *J Clin Pharmacol* (2012); 52: 1090-1097

Toute l'équipe du CRPV vous souhaite de très bonnes fêtes de fin d'année

## Un effet indésirable grave du dabigatran

- Un patient de 88 ans est admis aux urgences pour une dyspnée intense avec tirage et cornage. Ce patient, traité depuis 10 ans par olmesartan et furosémide pour une HTA, et par un sulfamide hypoglycémiant pour diabète, reçoit depuis 2 mois un traitement par 110 mg deux fois par jour de dabigatran.

Deux minutes après avoir pris une capsule de 110 mg de dabigatran accidentellement mâchée, la patiente a présenté un œdème important du palais, extensif aux cordes vocales et accompagné des troubles respiratoires qui l'ont amené aux urgences. L'évolution a été favorable avec de l'adrénaline injectable, bien qu'une dyspnée moins importante ait persisté plusieurs heures.

#### Références bibliographiques :

Monti, M., et al., A dangerous adverse event in the use of dabigatran. *Italian Journal of Medicine*, 2015. 9(3).

« Je suis amené à suivre madame P., 23 ans, pour des troubles psychotiques et anxieux majeurs. Cette patiente qui est actuellement enceinte de jumeaux de 4 mois révolus, ne recevait aucun traitement au moment de la conception. Son traitement actuel associe Séresta® 100 mg/jour, Tercian® XX gouttes puis XXIV gouttes/jour depuis 1 mois. Faut-il envisager une surveillance particulière, et le remplacement de Tercian® par Zyprexa® ? »

### Notre commentaire :

Concernant l'oxazépam (Séresta®), il s'agit d'une benzodiazépine qui a fait l'objet de nombreuses études au cours de la grossesse. Elles n'ont pas montré d'augmentation de risque malformatif global ni confirmé l'augmentation de fente orofaciale qui avaient été évoquées dans les études expérimentales. Les données publiées sont nombreuses et rassurantes en cas de prise, même à fortes doses, au 1<sup>er</sup> trimestre. Néanmoins aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres, la prise de benzodiazépine, particulièrement à fortes doses, est responsable d'une diminution des mouvements actifs du fœtus. En période néonatale, sont notés un risque d'imprégnation et/ou de syndrome de sevrage lorsque la benzodiazépine a été poursuivie à posologie élevée jusqu'à l'accouchement. Les signes d'imprégnation comportent une hypotonie axiale, des troubles de la succion, de la thermorégulation voire une hypoventilation ou une dépression respiratoire avec apnée dans les cas les plus sévères, particulièrement chez l'enfant prématuré. Le délai d'apparition du syndrome de sevrage est de l'ordre d'une semaine. Il peut associer hypertonie, hyperréflexivité, irritabilité, agitation, et tremblements voire crise convulsive dans les cas extrêmes.

Concernant la cyamémazine (Tercian®), l'expérience chez la femme enceinte n'a pas permis de retrouver de risque malformatif supérieur à celui de la population générale mais sa poursuite jusqu'en fin de grossesse, tout particulièrement à posologie élevée, expose le nouveau-né à des manifestations extrapyramidales (hypertonie, tremblements), atropiniques (tachycardie, retard d'évacuation du méconium, distension abdominale) et à une détresse respiratoire. Ceci conduit à préconiser l'utilisation de doses minimales efficaces en fin de grossesse.

L'olanzapine (Zyprexa®) ne s'est pas révélée tératogène chez l'animal à des doses proportionnellement 9 et 30 fois supérieures aux posologies recommandées chez l'Homme et les études de suivi prospectif n'indiquent pas d'excès de risque apparent.

Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) le propose comme alternative de 1<sup>er</sup> choix dans la prise en charge des troubles bipolaires au cours de la grossesse. En effet les données d'exposition au 1<sup>er</sup> trimestre sont très rassurantes. L'olanzapine est ainsi proposée par le CRAT à posologie efficace quel que soit le terme de la grossesse. Néanmoins il s'agit d'un produit responsable de risques dysmétaboliques et de prise de poids parfois très importante, ce qui justifie une surveillance étroite du poids et des constantes glycémiques (risque de diabète) et lipidiques des parturientes. Une augmentation du poids de naissance moyen a été rapportée par 2 études sur trois

chez les enfants nés de mères traitées. La possibilité d'hypotonie et de troubles cardio-respiratoires néonataux en cas de traitement jusqu'à la naissance a été évoquée.

Si la poursuite de ces traitements, à dose minimale efficace, s'avérait nécessaire jusqu'en fin de grossesse cela nécessiterait d'en informer l'équipe pédiatrique afin que l'enfant bénéficie d'une surveillance néonatale adaptée. L'olanzapine est une alternative souhaitable sous réserve du suivi clinique maternel requis, d'autant plus que cette patiente attend des jumeaux.

#### Références bibliographiques :

J Clin Psychopharmacol 2010; 30 :331-2  
Am J Psychiatry 2007; 164 :1214-20



Au total, ces traitements reçus au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ne font pas craindre de risque malformatif particulier.

# Surveillance plaquettaire d'un patient sous héparine

« Je souhaite instaurer un traitement préventif par énoxaparine pour mon patient qui vient de se fracturer la cheville. Quelle surveillance plaquettaire dois-je prévoir et à quel rythme ? »

### Notre réponse :

L'instauration d'un traitement par héparine fractionnée (HBPM) ou non (HNF) a longtemps nécessité une surveillance systématique du taux de plaquettes, en raison d'un risque de thrombopénie liée à l'héparine (TIH) de type immunoallergique. Les recommandations sur la surveillance plaquettaire d'un traitement par héparine ont été modifiées par l'ANSM en octobre 2011. Cette surveillance a été allégée dans certaines situations. Pour le cas de votre patient, une surveillance systématique du taux de plaquettes n'est plus adapté. Le tableau ci dessous récapitule les différentes situations.

### Pour les patients sous HBPM :

Traitement par HBPM	Contexte chirurgical ou traumatique (dans les 3 mois) et patients à risque	Contexte non chirurgical/ non traumatique
Incidence des TIH	> 0,1 %	< 0,1 %
Surveillance plaquettaire	Systématique	Non systématique
Dosage plaquettaire	Avant traitement ou au plus tard 24 h après début traitement Puis 2 fois par semaine pendant 1 mois Puis 1 fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement, en cas de traitement prolongé	Avant traitement ou au plus tard 24 h après début traitement En cas de manifestation clinique évocatrice de thrombopénie induite par l'héparine

### Pour les Patients sous HNF (Héparine non fractionnée) :

La numération plaquettaire doit être surveillée 2 fois par semaine pendant 21 jours, quelle que soit la dose administrée. Si un traitement de plus de 21 jours s'avère nécessaire, le rythme de contrôle peut être porté à une fois par semaine, et ce jusqu'à l'arrêt du traitement.

#### Références bibliographiques :

- Modification des recommandations sur la surveillance plaquettaire d'un traitement par Héparine de Bas Poids Moléculaire - Recommandations ANSM octobre 2011
- Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance : Rapport ANSM avril 2014
- Recommandations émises par le Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose 2012

# Hydroxychloroquine (Plaquénil®) et peau « ardoisée »

Nous avons été interrogés à propos d'un patient de 86 ans traité par hydroxychloroquine (Plaquénil®) depuis 6 mois pour une polyarthrite rhumatoïde qui présente au niveau des avant bras et des jambes une coloration ardoisée de la peau.

### Notre commentaire :

Cet effet indésirable, qui est associé aussi à d'autres antimalariques, est bien décrit dans la littérature. La coloration ardoisée peut atteindre la peau mais aussi les muqueuses. Elle survient dans un délai de 6 mois (mais des délais de plusieurs années ont été publiés) et régresse à l'arrêt du traitement. Le mécanisme évoqué est celui de la liaison de l'hydroxychloroquine à la mélanine, comme pour la chloroquine.

#### Références bibliographiques :

- Puri, P. K., N. I. Lountzis, et al. (2008). «Hydroxychloroquine-induced hyperpigmentation : the staining pattern.» Journal of cutaneous pathology 35(12): 1134-1137.

## Interaction hydroxyzine et érythromycine IV ?

Peut-on administrer de l'érythromycine IV chez un patient traité par hydroxyzine ?

Notre réponse :

L'association est contre indiquée en raison d'un risque majoré de torsades de pointe, en particulier chez la femme. Les deux médicaments présentent tous deux le même risque. Vous trouverez ci-dessous **la liste des associations contre-indiquées avec l'hydroxyzine (Atarax®)**.

Références bibliographiques :

Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM Juin 2015

Drici MD et al (1998) Cardiac actions of erythromycin: influence of gender. JAMA 280 : 1774-1776.

Antibiotiques :	érythromycine IV, moxifloxacine, spiramycine IV
Antiarythmiques :	amiodarone, disopyramide, hydroquinidine, quinidine, sotalol
Antidépresseurs :	citalopram et escitalopram
Antiémétiques :	dompéridone
Antihistaminiques :	méquitazine, mizolastine
Antiparasitaires :	chloroquine, halofantrine, luméfantrine
Neuroleptiques :	amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupenthixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, prucalopride, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol
Divers :	méthadone, pentamidine, pipéraquline/artémimol, torémifène, vincamine

## Amiodarone (Cordarone®) et hyponatrémie

Nous avons reçu récemment la notification d'une hyponatrémie à 124mmol/L, concernant un patient de 84 ans lors d'un bilan de chutes à domicile dans un contexte d'altération de l'état général depuis 10 jours. Parmi ses traitements habituels, on note l'instauration d'un traitement par amiodarone (Cordarone®) un mois auparavant pour une fibrillation auriculaire. En l'absence d'autre étiologie, une cause iatrogène était retenue et l'évolution fût favorable après arrêt de l'amiodarone et prise en charge spécialisée.

### Notre commentaire :

Les hyponatrémies surviennent fréquemment lors d'un traitement par carbamazépine, antidépresseurs, opiacés... Quelques cas publiés dans la littérature y associent l'amiodarone avec une fréquence rare, par syndrome inapproprié de sécrétion d'hormone antidiurétique (SIADH). La base nationale de pharmacovigilance retrouve 23 cas d'hyponatrémie pour lesquels l'amiodarone est suspectée, dont 19 graves.

*Nous vous proposons à l'occasion de cette observation un bref rappel du mécanisme du SIADH qui induit cette hyponatrémie.*

Le SIADH est lié à une hypersécrétion d'arginine-vasopressine ou hormone antidiurétique (ADH). L'ADH limite l'excrétion de l'eau libre et induit une hypertonie urinaire. Au cours du SIADH, une sécrétion d'ADH non osmotique persiste malgré l'absence de stimulus volémique.

L'apport d'eau excessif chez ces patients, qui ne peuvent diluer leurs urines, s'accompagne d'une hyponatrémie par expansion du volume extracellulaire.

Le diagnostic de SIADH est retenu lorsque cinq critères sont réunis : hyponatrémie hypotonique, osmolalité urinaire > plasmatique, absence de œdème ou d'hypovolémie, excrétion urinaire sodée maintenant l'équilibre de la balance sodée, fonctions rénale, surrénale et thyroïdienne normales.

Références bibliographiques :

Base Nationale de Pharmacovigilance

Heng, A. E., Lautrette, A., Deteix, P., & Souweine, B. (2006). Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique: diagnostic et prise en charge. *New approaches to detect and manage the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)*. *Réanimation*, 15, 490-496.

Pham, L., Shaer, A. J., & Marnejon, T. (2013). Hyponatremia-a rare but serious complication of amiodarone: a case report and review of the literature. *Case Reports in Nephrology and Dialysis*, 3(1), 46-50.

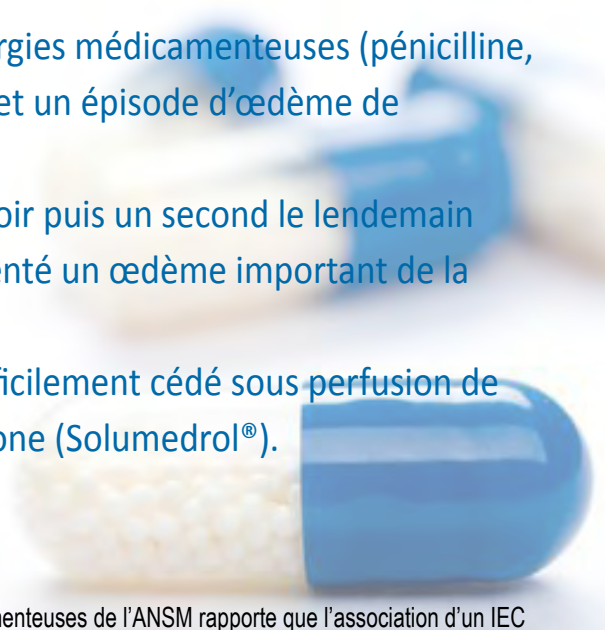
# Racécadotril (Tiorfan®) et IEC

Une patiente de 64 ans, traitée par ramipril (Triatec®) pour une hypertension artérielle, s'est vue prescrire par son médecin traitant du racécadotril (Tiorfan®) à la suite d'épisodes de diarrhée aiguë.

Dans ses antécédents, elle présente de nombreuses allergies médicamenteuses (pénicilline, josamycine, naproxène) et alimentaires (thon, saumon) et un épisode d'œdème de Quincke.

La patiente a pris un comprimé de Tiorfan® la veille au soir puis un second le lendemain matin. Une heure après cette dernière prise, elle a présenté un œdème important de la lèvre inférieure puis supérieure.

Après consultation aux urgences, les symptômes ont difficilement cédé sous perfusion de dexchlorphéniramine (Polaramine®) et méthylprednisolone (Solumedrol®).



## Notre commentaire :

Le risque d'angio-œdème est bien décrit sous IEC; nous rappelons qu'il peut survenir à n'importe quel moment du traitement par IEC, le mécanisme n'étant généralement pas d'origine immunoallergique.

La chronologie de survenue de l'effet laisse suspecter une responsabilité additionnelle du racécadotril. Le risque d'angio-œdème y est rapporté dans son RCP, avec une fréquence inconnue.

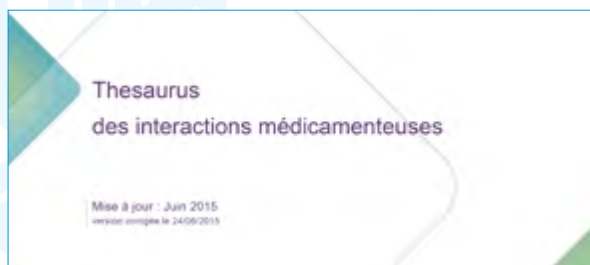
Nous attirons particulièrement votre attention sur l'interaction médicamenteuse entre ces deux médicaments qui n'est référencée ni dans les RCP des IEC ni dans celui du Tiorfan®.

Depuis mai 2015, Le Thésaurus des interactions

médicamenteuses de l'ANSM rapporte que l'association d'un IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion) au racécadotril (Tiorfan®) est déconseillée. Elle est même contre indiquée en cas « d'antécédent d'angio-œdème sous IEC ».

Quel en est le mécanisme ? Les IEC sont responsables d'une accumulation de bradykinine, favorisant la survenue d'angio-œdème. Le racécadotril (Tiorfan®) est aussi un inhibiteur de la néprilysine, ce qui potentialiserait cet effet.

En prévision des épidémies saisonnières de gastro-entérite, pensez à vérifier si votre patient n'est pas sous IEC avant de lui prescrire du racécadotril !



### Références bibliographiques :

Dalzell, J. R., Seed, A., Berry, C., Whelan, C. J., Petrie, M. C., Padmanabhan, N., ... & McMurray, J. J. (2014). Effects of neutral endopeptidase (neprilysin) inhibition on the response to other vasoactive peptides in small human resistance arteries: studies with thiorphan and omapatrilat. *Cardiovascular therapeutics*, 32(1), 13-18.

Deddish, P. A., Marcic, B. M., Tan, F., Jackman, H. L., Chen, Z., & Erdős, E. G. (2002). Neprilysin inhibitors potentiate effects of bradykinin on b2 receptor. *Hypertension*, 39(2 Pt 2), 619.

Nucera, E., Schiavino, D., Altomonte, G., Buonomo, A., Sabato, V., & Patriarca, G. (2006). Hypersensitivity to racécadotril: a case report. *European journal of pediatrics*, 165(6), 418-419.

Résumé des caractéristiques du produit pour Tiorfan® et pour Triatec® Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM Juin 2015.

## IEC + racecadotril

Risque des effets indésirables à types d'œdème angioneurotique (angio-œdème).

### CI-ASDEC

#### Contre-indication :

- en cas d'antécédents d'angio-œdème sous IEC

#### Associations déconseillées :

- en l'absence d'antécédents d'angio-œdème sous IEC

Depuis la remise en question dès 2009 puis le retrait en 2011 du dextropropoxyphène, les antalgiques de palier II disponibles sont peu nombreux.

Le tramadol est un analgésique central à effet synergique sur les récepteurs opioïdes  $\mu$ , mais agissant également par inhibition de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Son métabolite O-déméthylé M1, dépendant de l'activité du cytochrome 2D6 (soumis à un phénomène de polymorphisme génétique) est responsable de son effet morphinique mais n'a pas d'effet sur la noradrénaline et la sérotonine.

Commercialisé depuis 1997, il a logiquement vu son utilisation augmenter, avec une variation de 30% des ventes entre 2010 et 2011, et une hausse parallèle de ~15% des notifications d'effets indésirables graves associés.

Selon la Base Nationale de Pharmacovigilance les notifications d'effets indésirables sont plus nombreuses avec le tramadol qu'avec le dextropropoxyphène, mais moins qu'avec la codéine. Un suivi de pharmacovigilance a été réalisé entre 2010 et 2011, permettant de dégager un profil de tolérance de cette molécule.

Les effets indésirables du tramadol sont en grande partie liés à son effet pharmacodynamique et se répartissent ainsi :

**Les effets neuropsychiatriques :** 30% des effets indésirables recensés

● **Liés à son action opioïde :**

- ✓ nausées, vertiges, constipation, sédation, mais aussi des troubles neuropsychiatriques tels qu'hallucinations, confusion, troubles du sommeil et cauchemars, anxiété.
- ✓ Les hallucinations et confusions sont survenues généralement à posologie usuelle et en monothérapie dans la moitié des cas. L'association de ces deux effets indésirables était constatée chez les patients plus âgés, 80 ans en moyenne.
- ✓ Les syndromes de sevrage apparaissent au bout d'un à quelques mois de traitement, généralement à la posologie usuelle de 100 à 225 mg/j, (1 cas à 400 mg). Ils se manifestent par des troubles neuro-psychiatriques (troubles de l'humeur, agressivité, logorrhée, agitation, éléments délirants...), sueurs et asthénie, nausées et diarrhée. Ils nécessitent généralement la réintroduction du tramadol puis son arrêt progressif, parfois sur plusieurs semaines.
- ✓ Les surdosages, qui représentent 10% des effets indésirables, sont majoritairement volontaires ou dans un contexte de mésusage.
- ✓ Les problèmes de dépendance, d'abus et les notifications d'usage détourné ont augmenté en 2012 et 2013, à cause des polytoxicomanes, mais également après un usage thérapeutique à posologie usuelle.
  - ▶ Le tramadol est la 7<sup>ème</sup> substance citée dans la surveillance d'ordonnances suspectes (OSIAP).
  - ▶ Le pourcentage de décès ayant impliqué le tramadol est passé de 0.5% à 3.2% dans l'enquête DRAMES de 2007 à 2012.

● **Liés à son action monoaminergique sur la noradrénaline et la sérotonine :** vertiges, hypersudation, convulsions, notamment à forte posologie ou association à des médicaments abaissant le seuil épileptogène, ainsi que sécheresse buccale et constipation...

- ✓ Les convulsions surviennent majoritairement chez des sujets exempts de comitialité, dans un délai moyen de 8 jours de traitement, à la posologie moyenne de 245 mg/j.
- ✓ Des syndromes sérotoninergiques sont rapportés sous tramadol, beaucoup moins fréquents qu'attendus, et souvent par association à un autre médicament sérotoninergique.

**Les interactions** avec les AVK sont à connaître, avec une élévation notable de l'INR (>6) parfois décrite et des manifestations hémorragiques. Bien d'autres effets indésirables ont été décrits avec cette molécule, mais leur incidence est faible et ne peut faire l'objet d'une description détaillée. Le prescripteur doit garder à l'esprit le profil de tolérance du tramadol, surtout en cas de prescription chez des patients fragiles.

Références bibliographiques :

Suivi national de pharmacovigilance des spécialités contenant du tramadol, du 01 août 2010 au 31 juillet 2011. Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – CT022014043. Séance du 25 septembre 2014

**Les autres effets**

- ✓ Des chutes, pertes de connaissance et malaises sont en majorité d'étiologie neurologique bien que parfois liés à une hypotension orthostatique.
- ✓ Les effets dermatologiques représentent 13% des effets indésirables recensés. Concernant les effets cutanés graves notifiés, le tramadol était souvent associé à d'autres médicaments potentiellement plus suspects et donc confondants.
- ✓ Les effets hépatiques représentent 10% des effets indésirables recensés : ils vont de la simple augmentation des transaminases à des atteintes hépatiques cytolytiques, cholestatiques ou mixtes plus sévères.



# Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle



## Rappel du profil de sécurité d'emploi des fluoroquinolones

Suite à la persistance de signalements d'effets indésirables concernant les quinolones, l'ANSM souhaite plus particulièrement sensibiliser les patients et les professionnels de santé sur les signes évocateurs de tendinopathie, de problèmes de troubles du rythme cardiaques, de neuropathie périphérique, de réaction de photosensibilité et du risque de troubles de la vision qui doivent amener le patient à consulter.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Profil-de-securite-des-quinolones-administrees-par-voie-generale-Point-d-Information>

## Bromhydrate de galantamine (Reminyl® et génériques) et risques cutanés graves

La galantamine est indiquée dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères. Des réactions cutanées graves (Syndrome de Stevens-Johnson, pustulose exanthématique aiguë généralisée...) ont été observées. Les patients doivent être informés de ce risque, des signes cliniques associés, et de la nécessité d'arrêter ce traitement en cas d'apparition de l'un de ces signes.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Bromhydrate-de-galantamine-Reminyl-R-et-generiques-Nouvelle-mise-en-garde-reactions-cutanees-graves-syndrome-de-Stevens-johnson-et-pustulose-exanthematique-aigue-generalisee-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

## Vémurafénib (Zelboraf®) et risque de potentialisation de la toxicité radio-induite

Zelboraf® est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique, porteurs d'une mutation BRAF V600. Une analyse des effets indésirables liés à la radiothérapie rapportés lors de l'utilisation du vémurafénib a conclu à un risque pour ce dernier de potentialiser la toxicité radio-induite. Plusieurs cas ont été observés concernant des événements de nature cutanée, les autres cas ayant affecté le poumon et la vessie. De plus trois cas d'évolution fatale ont été rapportés (un cas de nécrose radique du foie, deux cas d'œsophagite radique).

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Zelboraf-R-vemurafenib-et-risque-de-potentialisation-de-la-toxicite-radio-induite-Lettre-aux-professionnels-de-sante>




## Isotrétinoïne orale et mise à disposition de nouveaux documents

De nouveaux documents visant à renforcer le bon usage de l'isotrétinoïne orale dans le cadre du Programme de Prévention des Grossesses (PPG) et de la surveillance spécifique des spécialités correspondantes (Acnétrait®, Contracné®, Curacné® et Procuta®) ont été récemment diffusés. L'objectif recherché est de minimiser les risques de tératogénicité et de troubles métaboliques (lipidiques et hépatiques), ainsi que le risque potentiel de troubles psychiatriques.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Isotretinoine-orale-et-grossesse-Actualisation-des-documents-pour-la-minimisation-des-risques-Lettre-aux-professionnels-de-sante>





## Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle

### Mycophénolate mofétil (Cellcept®, Myfortic® et ses génériques) et risque important de tératogénéité

Le mycophénolate est utilisé pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique. Ceci est un agent tératogène majeur chez l'homme. En cas d'exposition au cours de la grossesse, il augmente le risque d'avortements spontanés (45% à 49% des femmes enceintes exposées) et de malformations congénitales (23% à 27% des naissances vivantes chez les femmes exposées pendant la grossesse). Ce risque doit être pris en compte chez les femmes en âge de procréer et chez les hommes sexuellement actifs. Ainsi, le mycophénolate est désormais contre indiqué : pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe, chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives hautement efficaces ou encore en l'absence d'un test de grossesse négatif à l'initiation du traitement chez les femmes en âge de procréer.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Mycophenolate-mofetil-Cellcept-ses-generiques-et-Mycophenolate-sodique-Myfortic-nouvelles-contre-indications-et-mesures-de-prevention-de-la-grossesse-en-raison-du-risque-de-teratogenite-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

### Diméthyl fumarate (Tecfidera®) : nouvelles mesures pour minimiser le risque de LEMP

Le diméthyl-fumarate (Tecfidera®) est indiqué en traitement de fond des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente. Suite à la survenue d'un cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) fatal chez un patient sous diméthyl-fumarate qui présentait une lymphopénie prolongée, des précautions d'emploi doivent être prises. Ainsi, il est recommandé d'effectuer un hémogramme avant mise sous traitement, à intervalles réguliers pendant toute la durée du traitement et de particulièrement surveiller les patients présentant une lymphopénie. Un arrêt de traitement devra être envisagé chez les patients ayant un nombre de lymphocytes inférieur à  $0.5 \times 10^9/L$  persistant de plus de 6 mois.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Tecfidera-dimethyl-fumarate-un-cas-de-leucoencephalopathie-multifocale-progressive-LEMP-survenu-chez-un-patient-presentant-une-lymphopenie-severe-et-prolongee-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

### Thalidomide et réduction de la dose initiale chez le sujet $\geq 75$ ans

La Thalidomide est indiquée en association au melphalan et à la prednisone chez les patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple non traité.

Le profil de tolérance rapporté chez les patients  $> 75$  ans traités par thalidomide 100 mg/jour est comparable à celui observé chez les patients  $< 75$  ans traités par thalidomide 200mg/jour, mais avec un caractère de gravité plus important.

La dose initiale de thalidomide recommandée doit donc être de 100 mg par jour chez le patient  $\geq 75$  ans traité par l'association thalidomide, melphalan et prednisone. La dose initiale en melphalan doit également être réduite.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Thalidomide-Celgene-Reduction-de-la-dose-initiale-de-thalidomide-a-100-mg-chez-les-patients-ages-de-plus-de-75-ans-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

### Crizotinib (Xalkori®) et ajout d'une nouvelle mise en garde du risque d'insuffisance cardiaque

Le Xalkori® est indiqué dans le traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) ALK positif et avancé. Des cas d'insuffisance cardiaque pouvant être d'issue fatale sont survenus chez des patients avec ou sans affection cardiaque préexistante, traités par crizotinib. L'apparition de symptômes d'insuffisance cardiaque (dyspnée, œdème, prise rapide de poids) doit être surveillée.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/XALKORI-Crizotinib-gelules-a-200-et-250-mg-pour-voie-orale-ajout-d-une-nouvelle-mise-en-garde-concernant-l-insuffisance-cardiaque-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](mailto:pharmacovigilance@chu-nice.fr) - <http://centre-pharmacovigilance-nice.fr>

Ont participé à ce numéro :

Lamia Alami, Bernadette Baldin, Guillaume Bardy, Milou-Daniel Drici,  
Christiane Kouji, Fanny Rocher, Rachel Serfaty, Anne Spreux,  
Caroline Vigier.

