

# BULLETIN NIÇOIS de PHARMACOVIGILANCE

## ET SI C'ETAIT LE MEDICAMENT ?

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament

Hôpital de Cimiez – BP 1179 – 06003 Nice cedex 1

☎ : 04.92.03.47.08 - Fax : 04.92.03.47.09

[pharmacovigilance@chu-nice.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-nice.fr)

<http://pharmacovigilance-nice.fr>

Drs. B. Baldin, M.D. Drici, D. Koenig, C. Kouji, I. Lerais, F. Rocher, A. Spreux

SEPTEMBRE - OCTOBRE 2011 - N° 172

### Sommaire

|   |   |
|---|---|
| Résultats de l'enquête de satisfaction 2011 au CRPV de Nice   | 1 |
| Point d'information des médicaments sous surveillance   | 2 |
| <u>Réévaluations du rapport bénéfice-risque pour :</u>  |   |
| - Ranélate de Strontium (Protélos*)   | 2 |
| - Orlistat (Xénical*, Alli*)  | 2 |
| <u>Modifications de l'AMM pour :</u>  |   |
| - Minocycline (Minocyne* et génériques)   | 3 |
| - Dronédarone (Multaq*)   | 3 |
| Association de spironolactone et triméthoprime-sulfaméthoxazole et augmentation du risque d'hyperkaliémie sévère chez les patients âgés | 3 |
| Valproate et atrophie cérébrale accrue chez les malades d'Alzheimer   | 3 |
| Risque de saignement avec l'association ISRS et antiagrégant plaquettaire chez des patients ayant eu un infarctus du myocarde           | 4 |
| Le Nicorandil peut-il entraîner des ulcérations muqueuses ?   | 5 |
| Trimébutine (Débridat*) chez un nouveau-né et hypotonie, hypersomnolence  | 5 |
| Et si on utilisait mieux le médicament ?  |   |
| - Buprénorphine   | 5 |
| <u>Modification des conditions de prescription pour :</u>   |   |
| - Clonazépam (Rivotril*)  | 5 |
| - Méthadone   | 6 |

## RESULTATS DE L'ENQUETE DE SATISFACTION 2011 AU CRPV DE NICE

Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nice (CRPV), qui est rentré dans une « Démarche Qualité » active, a réalisé au cours du mois de septembre 2011 une enquête de satisfaction auprès de ses correspondants habituels, afin, d'une part d'évaluer le service proposé, et d'autre part, d'identifier les attentes des professionnels de santé pour optimiser le fonctionnement du CRPV.

Un questionnaire a été envoyé par mail à l'ensemble des 2800 professionnels (médecins, pharmaciens, dentistes...) inscrits dans la base de données du CPRV.

A la fin du mois de septembre 2011, après 1 mois d'enquête, 390 questionnaires ont été retournés (avec 60% des réponses provenant du milieu libéral).

L'analyse de ces questionnaires a permis de mettre en évidence un taux de satisfaction global de 97%.

Concernant l'information médicale apportée aux professionnels de santé, plus de 95% des répondants sont satisfaits de la qualité, du délai et de la documentation de la réponse qui leur a été fournie.

Il ressort également de cette enquête que le personnel hospitalier est très demandeur du passage des pharmacovigilants au sein des services puisque 46% déclarent ne pas être satisfaits de la fréquence de passage dans les services (95% sont toutefois très satisfaits de la qualité d'expertise fournie lors du passage).

Le contenu et le rythme d'envoi du bulletin niçois de pharmacovigilance sont également très bien notés (environ 95% des professionnels sont satisfaits), des pistes d'amélioration ont également été proposées et sont dès à présent à l'étude, notamment l'ajout prochain d'une rubrique « phytothérapie et produits naturels de santé ». De plus, la mise en forme du bulletin de pharmacovigilance sera très prochainement modernisée.

Nous tenons à vous remercier chaleureusement pour votre participation.

Cette enquête de satisfaction se veut désormais annuelle, donc rendez-vous l'année prochaine, en souhaitant que vous serez encore plus nombreux à y participer !

## COMMUNIQUES DE L'AFSSAPS

### POINT D'INFORMATION DES MEDICAMENTS SOUS SURVEILLANCE

L'Afssaps fait une synthèse des décisions prises et des actions en cours suite à la diffusion en début d'année 2011 de la liste des médicaments sous surveillance particulière. Les principales décisions prises sont

- Un retrait du marché pour les médicaments à base de dextropropoxyphène (depuis le 01/03/2011 pour Di-antalvic<sup>®</sup>), buflomédil (depuis le 17/02/2011 pour Fonzylane<sup>®</sup>), méprobamate (retrait prévu le 10/01/2012 pour Equanil<sup>®</sup> et Mépronizine<sup>®</sup>), association de clorzébate dipotassique, acépromazine et acéprométazine (depuis le 27/10/2011 pour Noctran<sup>®</sup>), pergolide (depuis le 02/05/2011 pour Celance<sup>®</sup>) et huile d'oeillette (depuis le 05/10/2010 pour Lipiocis<sup>®</sup>).

La pioglitazone (Actos<sup>®</sup>, Compétact<sup>®</sup>) qui avait été retirée du marché français, a été réintroduite sur le marché sur décision européenne comme traitement antidiabétique de seconde ou troisième ligne

- Une décision de sécurité sanitaire a été rendue pour les médicaments suivants :
  - Une restriction d'indication avec prescription hospitalière pour la minocycline
  - Une restriction d'utilisation pour le clonazépan (Rivotril<sup>®</sup>), cf notre article plus bas
  - Une modification de la présentation de la méthadone
  - Une prescription obligatoire pour les sirops à base de pholcodine.

L'Afssaps poursuit par ailleurs un programme de réévaluation de plusieurs spécialités ainsi que sa surveillance des médicaments inscrits sur cette liste. Nous vous invitons à prendre connaissance du document dans sa totalité, disponible sur le lien suivant:

<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Points-d-information/Les-medicaments-sous-surveillance-a-l-Afssaps-Point-d-information>

### REEVALUATIONS DU RAPPORT BENEFICE-RISQUE POUR :

#### 1- LE RANELATE DE STRONTIUM (PROTELOS<sup>®</sup>)

Une synthèse des données de tolérance a montré la persistance de l'incidence des effets graves, notamment des cas de DRESS et des accidents thromboemboliques veineux chez les patientes exposées à l'anti-ostéoporotique Protélos<sup>®</sup> et ce malgré les mises en garde qui avaient été ajoutées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. Par conséquent, l'Afssaps demande une réévaluation du bénéfice-risque au niveau européen et, dans l'attente, recommande aux prescripteurs de revoir son intérêt thérapeutique et d'en restreindre l'emploi aux patientes de moins de 80 ans ayant une contre-indication ou une intolérance aux bisphosphonates et à risque élevé de fractures.

<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Points-presse/Protelos-R-Ranelate-de-strontium-L-Afssaps-decide-d-une-reevaluation-du-rapport-benefice-risque-et-adresse-une-mise-en-garde-aux-professionnels-recommandant-des-restrictions-d-utilisation-Communique>

#### 2- L'ORLISTAT (XENICAL<sup>®</sup> ET ALLI<sup>®</sup>)

L'Afssaps met en garde sur le risque de toxicité hépatique de ces agents anti-obésité et a demandé une réévaluation du bénéfice-risque.

<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Points-d-information/Orlistat-Alli-R-Xenical-R-Mise-en-garde-concernant-le-risque-d-hepatotoxicite-Point-d-information/%28language%29/fre-FR>

### MODIFICATIONS DE L'AMM POUR :

#### 1- LA MINOCYCLINE (MINOCYNE<sup>®</sup> ET GENERIQUES)

En raison de cas d'atteintes auto-immunes et de réactions d'hypersensibilité d'évolution parfois fatale, l'Afssaps a décidé d'en restreindre l'indication au traitement des infections microbiologiquement documentées de souches bactériennes résistantes aux autres cyclines chez l'adulte ou l'enfant de plus de 8 ans. La prescription sera dorénavant hospitalière.

<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communique-Points-presse/Point-d-information-sur-les-dossiers-discutes-en-commission-d-AMM-Seance-du-jeudi-29-septembre-2011-Communique/%28language%29/fre-FR>

## **2- LA DRONEDARONE (MULTAQ®)**

Le risque de survenue d'atteintes hépatiques et pulmonaires lié à l'utilisation de Multaq® a conduit à restreindre son utilisation aux patients présentant une fibrillation auriculaire (FA) paroxystique ou persistante, sous réserve que d'autres options thérapeutiques aient été étudiées et qu'un rythme sinusal ait pu être obtenu.

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public\\_health\\_alerts/2011/09/human\\_pha\\_detail\\_000038.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d126](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2011/09/human_pha_detail_000038.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d126)

## **NOUS AVONS LU POUR VOUS**

### **ASSOCIATION DE SPIRONOLACTONE ET TRIMETHOPRIME - SULFAMETHOXAZOLE ET AUGMENTATION DU RISQUE D'HYPERKALIEMIE SEVERE CHEZ LES PATIENTS AGES**

La consommation de spironolactone (antagoniste du récepteur non-sélectif au minéralocorticoïde) a beaucoup augmenté dès la publication de l'étude RALES. Cette étude a annoncé que ce médicament pouvait réduire la morbidité et la mortalité des patients ayant une dysfonction sévère du ventricule gauche. Cependant, près d'1/3 des patients traités par spironolactone présentaient une hyperkaliémie

Le triméthoprime réduit l'excrétion urinaire de potassium de 40% favorisant l'hyperkaliémie.

Une étude a été menée sur 17859 patients de 66 ans et plus, traités par spironolactone et ayant reçu une prescription d'antibiotiques pour une infection urinaire. Chez les patients traités par spironolactone et admis à l'hôpital pour hyperkaliémie il était noté une prescription récente de triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim®...) 12 fois plus fréquente que celle d'amoxicilline. Le traitement par la nitrofurantoïne chez les patients sous spironolactone, a également été associé à un risque deux fois plus élevé d'hyperkaliémie.

Les auteurs concluent que 60% des cas d'hyperkaliémie pourraient être évités chez les patients âgés sous spironolactone si les infections urinaires n'étaient pas traitées par triméthoprime-sulfaméthoxazole.

---

Antoniou T and al Trimethoprim-sulfamethoxazole induced hyperkalaemia in elderly patients receiving spironolactone: nested case-control study. *BMJ* 2011;343:1-6

### **VALPROATE ET ATROPHIE CEREBRALE ACCRUE CHEZ LES MALADES D'ALZHEIMER**

Une étude américaine a été menée chez 89 patients souffrant de formes légère à modérée de maladie d'Alzheimer et recevant soit du valproate soit un placebo (250 mg). Le but de cette étude était de déterminer si le valproate retardait ou prévenait l'apparition d'agitation ou de psychose dans cette population ainsi que son effet sur le volume cérébral.

Une IRM cérébrale et un MMSE étaient réalisés à l'initiation du traitement puis à 12 mois.

La diminution du volume cérébral au niveau de l'hippocampe gauche et droit était de respectivement 10,9% et 12,4% avec le valproate, contre une baisse de 5,6% et 6,3% avec le placebo, soit des différences statistiquement significatives. Sur le volume cérébral total, la réduction était de 3,5% avec le valproate, contre 1,4% avec le placebo

En parallèle l'étude des scores MMSE relevés à 1 an suggère un déclin cognitif sur un an plus rapide des patients sous valproate (-3.9 points) par rapport au placebo (-2 points). Les chercheurs concluent que le valproate accélère la perte cérébrale et cognitive.

Fleisher A.S and al Chronic divalproex sodium use and brain atrophy in Alzheimer disease. Neurology September 27, 2011 vol. 77 no. 13 1263-1271

## **RISQUE DE SAIGNEMENT AVEC L'ASSOCIATION ISRS ET ANTIAGREGANT PLAQUETTAIRE CHEZ DES PATIENTS AYANT EU UN INFARCTUS DU MYOCARDE.**

Jusqu'à 20% des patients qui ont des problèmes cardio-vasculaires souffrent également de dépression et sont le plus souvent traités par des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Les patients avec un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM) ont aussi un traitement antiagrégant plaquettaire afin de prévenir la récurrence de l'IDM. Le risque de saignement associé à ces 2 thérapeutiques conjointes demeure incertain.

Une étude de cohorte rétrospective (référence ci-dessous) portant sur 27058 patients de plus de 50 ans sortis de l'hôpital entre 1998 et 2007 après un diagnostic de premier infarctus aigu du myocarde a pour objectif d'estimer le risque de saignement chez les patients traités par ISRS et antiagrégant plaquettaire dans les suites d'un IDM.

Le saignement a été défini comme une hémorragie gastro-intestinale, un AVC hémorragique ou un autre saignement ayant entraîné une hospitalisation ou survenu au cours d'une hospitalisation.

Par rapport aux patients traités uniquement par acide acétylsalicylique (Asp), le risque de saignement :

- est multiplié par **1.42 [1.08-1.87]** chez les patients traités par Asp + ISRS
- est multiplié par **2.35 [1.61-3.42]** chez les patients traités par Asp + clopidrogel + ISRS

Par rapport aux patients traités par Asp et clopidrogel, le risque de saignement :

- est multiplié par **1.57 [1.07-2.32]** chez les patients traités par Asp + clopidrogel + ISRS

Le mécanisme de cette interaction n'est pas encore élucidé : rôle de l'affinité de l'ISRS pour la sérotonine ? Inhibition du cytochrome P450 par certains ISRS ?

Malgré les biais inhérents à une étude observationnelle rétrospective (biais de sélection des patients, documentation imparfaite de l'exposition, observance du traitement non renseignée...) ces résultats montrent une augmentation significative du risque de saignement chez les patients traités par antiplaquettaire et ISRS après un infarctus du myocarde. Cette interaction est donc à considérer avant toute prescription d'un ISRS chez les patients traités par antiagrégant plaquettaire dans les suites d'un IDM.

Labos C, Dasgupta K, Nedjar H, Turecki G, Rahme E. Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. CMAJ. 2011 Sep 26. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21948719.

## **VOS QUESTIONS AU CRPV**

### **LE NICORANDIL PEUT IL ENTRAINER DES ULCERATIONS MUQUEUSES ?**

Le Nicorandil (Adancor®, Ikorel®) a obtenu son AMM en 1992 dans le traitement prophylactique de l'angor d'effort.

Dès 1997 étaient signalés des aphtes (notre bulletin N°87 de Avril-Mai 1997) d'évolution chronique, que seul l'arrêt du médicament parvenait à enrayer.

La connaissance de ces ulcérations s'est étoffée et de nombreuses localisations muqueuses sont à présent connues, sur toute la sphère digestive mais également gynécologique ou encore ophtalmique.

Lors de la révision du médicament en commission de Transparence fin 2010, il est noté : « Compte tenu de l'émergence de nouveaux événements indésirables le pays membre rapporteur (Autriche) a rédigé un rapport à destination des autres pays membres (août 2010) : un RCP harmonisé, intégrant ces nouvelles données de tolérance est actuellement en cours de réalisation. »

Cet effet indésirable doit donc rester présent à l'esprit des cliniciens afin de réévaluer le traitement d'un patient porteur de telles lésions.

## VOS OBSERVATIONS AU CRPV

Un nouveau-né d'un mois est traité par Trimébutine (Débridat®) 5 mg/kg/j pour des coliques. Dès le début du traitement, il est hypersomnolent et hypotonique. A l'arrêt du médicament, l'évolution est spontanément favorable avec disparition des troubles.

### Nos commentaires :

En effet, des études ont montré que la trimébutine agissait en se fixant sur des récepteurs aux opioïdes et son effet est inhibé par la naloxone.

Des cas d'abus, dépendance et détournement d'usage ont d'ailleurs été recensés et une enquête avait été réalisée en 1999 par les Centres d'Information sur les Pharmacodépendances.

Selon la monographie de Débridat® : « La trimébutine a des propriétés d'agoniste enképhalinergique par fixation aux récepteurs opioïdes endogènes » cette dernière partie de phrase ayant disparu du RCP à partir de 1999 pour les raisons sus-citées.

Quelques cas sont recensés dans la Banque nationale de pharmacovigilance.

La ½ vie de la molécule étant courte, 70% sont éliminés en 24 heures, permettant une disparition rapide des effets indésirables.

## ET SI ON UTILISAIT MIEUX LE MEDICAMENT ?

La buprénorphine (Subutex®, Temgesic®, génériques) : l'Afssaps a diffusé un guide de prescription de la buprénorphine haut dosage destiné aux médecins généralistes (étape préalable à l'instauration du traitement, initiation, surveillance, arrêt).

[http://www.afssaps.fr/content/download/36231/473975/version/1/file/map-buprenorphine\\_octobre2011.pdf](http://www.afssaps.fr/content/download/36231/473975/version/1/file/map-buprenorphine_octobre2011.pdf)

## MODIFICATIONS DES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE POUR :

### 1 - LE CLONAZEPAM (RIVOTRIL®)

Sa commercialisation date du 1er Juillet 1998. Il existe 2 formes orales (comprimé et gouttes) et une forme injectable. La surveillance et les restrictions d'emploi concernent les formes orales qui seules sont concernées par un problème de mésusage.

En 2006, l'Afssaps a instauré une surveillance renforcée de cette benzodiazépine. Les premiers résultats ont été présentés à la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (CNSP) en juin 2006 puis en juin 2007. L'enquête d'addictovigilance a permis de mettre en évidence :

- la forte proportion de prescription hors-AMM du Rivotril®

- l'apparition de la prescription de ce médicament par des psychiatres en remplacement du Rohypnol® (flunitrazépam)
- le potentiel d'abus, de dépendance et d'usage détourné du Rivotril®,
- l'utilisation de cette benzodiazépine dans la soumission chimique.

Rivotril® s'avère être largement utilisé hors AMM dans la prise en charge de la douleur (douleurs articulaires, douleurs neuropathiques ou autres douleurs) et également dans la prise en charge de l'anxiété, des troubles du sommeil ou autres troubles psychiatriques. Malgré la restriction de prescription à 12 semaines (par arrêté du 12 octobre 2010), les résultats du suivi d'addictovigilance en 2011 ont montré la persistance de l'utilisation très importante de Rivotril® en dehors de ses indications, mais également l'émergence d'un trafic reposant principalement sur la falsification d'ordonnances.

En conséquence, l'Afssaps a pris deux mesures supplémentaires :

1/ la prescription des formes orales de Rivotril® doit être faite sur des ordonnances dites «sécurisées » depuis le 7 septembre 2011 .

2/ la restriction de la prescription initiale des formes orales de Rivotril® aux spécialistes en neurologie ou aux pédiatres qui devront la renouveler chaque année. Cette mesure sera mise en œuvre à compter du 2 janvier 2012 pour permettre l'arrêt progressif et la prise en charge « alternative » des patients bénéficiant de prescriptions hors AMM.

## **2- LA METHADONE**

Le laboratoire commercialisant la méthadone informe de la modification de prescription suivante :

- prescription initiale de la forme gélule de méthadone toujours réservée aux centres spécialisés, (centres de soin et d'accompagnement ou les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes),
- suppression du renouvellement semestriel par les médecins primo-prescripteurs,
- relais par le médecin traitant avec une ordonnance de délégation de prescription faite par le médecin primo-prescripteur. Cette ordonnance devra mentionner, avec l'accord du patient, les noms du médecin et du pharmacien.

<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Methadone-AP-HP-sirop-et-gelule-information-importante-de-bon-usage-Lettre-aux-professionnels-de-sante/>

**Pensez à nous signaler vos effets indésirables**

**Déclaration possible en ligne sur [www.pharmacovigilance-nice.fr](http://www.pharmacovigilance-nice.fr)**