

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

<http://pharmacovigilance-nice.fr>

Drs. B. Baldin, M.D. Drici, C. Kouji, I. Lerais, F. Rocher, A. Spreux
Avec la participation de Gwendoline Bernard et de Julie Caltagione

JUILLET – AOUT 2011 - N° 171

Sommaire

La déclaration de Pharmacovigilance ouverte aux patients 1

Multaq* (dronédarone) :
Recommandations suite à
l'arrêt de l'étude PALLAS 2

Mise ne garde sur le
détournement de l'usage de
l'Epitomax* 2

Point sur le ranélate de
Strontium (Protelos*) : point
d'information Afssaps
09/09/11 2

Inquimod* et pathologies
auto-immunes 3

Risque de saignement avec
le dabigatran (Pradaxa*) chez
les sujets âgés 3

3^{ème} bilan du PGR du vaccin
Gardasil* 4

Prescription des antibiotiques
en pratique bucco-dentaires 4

Actualisation du traitement de
la légionellose chez
l'adulte 5

Pradaxa : inhibiteur direct de
la thrombine 6

EDITORIAL

Pour répondre à l'attente de certains d'entre vous le comité de rédaction a décidé d'ouvrir une nouvelle rubrique intitulée : « Et si on utilisait mieux le médicament » Elle a pour vocation de promouvoir le bon usage du médicament et de relayer l'actualité en vous résumant les principales recommandations validées d'aide à la prescription.

LA DECLARATION DE PHARMACOVIGILANCE EST OUVERTE AUX PATIENTS

Le 12 juin 2011 un décret et un arrêté parus au JO [1] permettent aux patients ou à leurs représentants de déclarer directement (ou par l'intermédiaire d'associations agréées) les effets indésirables qu'ils suspectent d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments (y compris lors de la grossesse et de l'allaitement).

Le 15 juin l'Afssaps a mis en ligne les modalités pratiques et une fiche de déclaration spécifique qui leur est destinée.

Les patients pourront déclarer les effets indésirables, les mésusages, les abus ou erreurs médicamenteuses.

Ils sont invités à remplir le formulaire de déclaration spécifique disponible sur le site de l'Afssaps mais peuvent aussi déclarer sur papier libre en faisant figurer au minimum les informations suivantes : identification de la personne déclarante, identification du patient, nom du médicament et nature de l'effet indésirable.

Ils doivent préciser aussi les coordonnées de la personne ayant présenté l'effet indésirable.

L'Afssaps recommande également aux patients de se « rapprocher d'un médecin ou d'un pharmacien pour la confirmation de l'effet indésirable et la conduite à tenir »

Les patients peuvent adresser leurs fiches de déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement.

Votre Centre de Pharmacovigilance a adapté son site internet www.pharmacovigilance-nice.fr pour permettre aux patients une déclaration simplifiée avec la possibilité d'une déclaration en ligne ou le téléchargement d'un formulaire qu'ils peuvent remplir et adresser au centre par tout moyen disponible (courrier postal, mail ou fax).

[1] Décret n°2011-655 du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement (JO du 12 juin texte 13) et arrêté d'application du 10 juin 2011 (JO du 12 juin texte 19) In formations et fiche de déclaration mises en ligne par l'Afssaps le 15 juin 2011 sur son site www.afssaps.fr

MULTAQ® (DRONEDARONE) : L'AFSSAPS EMET DES RECOMMANDATIONS à la SUITE de L'ARRET DE L'ETUDE PALLAS.

L'étude clinique PALLAS (phase IIIb), réalisée chez des patients présentant une fibrillation auriculaire permanente associée à des facteurs de risque cardiovasculaire avait pour objectif d'évaluer le bénéfice clinique de la dronédarone à la dose de 400mg x 2 par jour, en complément d'un traitement conventionnel par rapport à un placebo.

Cette étude a dû être prématurément interrompue en raison de l'augmentation significative des événements cardiovasculaires dans le groupe traité par dronédarone :

- Risque multiplié par 1,43 [1.07-1.92] pour l'hospitalisation pour événements cardiovasculaires.
- Risque multiplié par 2,53 [1.68-3.82] pour la survenue d'insuffisance cardiaque.
- Risque multiplié par 2,44 [1.01-5.87] pour la survenue d'AVC.

L'Afssaps rappelle aux prescripteurs l'indication actuelle de la dronédarone (NDLR : susceptible de changer prochainement) : « *Patients adultes cliniquement stables présentant un antécédent de fibrillation auriculaire (FA) ou actuellement en **FA non permanente**, afin de prévenir les récurrences de FA ou de ralentir la fréquence cardiaque* ». Il est également recommandé aux prescripteurs de se conformer aux contre-indications et précautions d'emploi du RCP.

Le rapport bénéfice/risque du Multaq® est en cours de réévaluation par l'Agence Européenne du Médicament et d'autres recommandations seront émises en septembre 2011.

<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Multaq-R-interruption-de-l-etude-PALLAS-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

MISE EN GARDE SUR LE DETOURNEMENT DE L'USAGE DE L'EPITOMAX® (TOPIRAMATE)

Le 26 août 2011 l'Afssaps a mis en garde les patients et les professionnels de santé sur le détournement d'usage d'Epitomax® en dehors des indications autorisées, à visée amaigrissante.

L'Afssaps rappelle que le topiramate :

- est un médicament uniquement indiqué dans le traitement de l'épilepsie chez l'adulte et chez l'enfant ainsi que dans le traitement de la migraine chez l'adulte
- n'a fait l'objet d'aucune évaluation de son efficacité et de sa sécurité dans l'amaigrissement
- présente de nombreux effets indésirables parfois graves (rénaux, oculaires, métaboliques)
- diminuerait l'efficacité de la contraception estroprogestative et qu'en cas de grossesse il exposerait le fœtus à des risques malformatifs

LE POINT SUR LE PROTELOS® (RANELATE DE STRONTIUM) : POINT D'INFORMATION AFSSAPS DU 9 SEPTEMBRE 2011

« Deux types d'effets indésirables majeurs ont été identifiés pour ce médicament : le risque thrombo-embolique veineux et le risque allergique (DRESS syndrome ou Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Syndrome).

Tenant compte de ces différents éléments, la Haute Autorité de Santé (HAS) a notamment estimé, au mois de mai 2011, que Protelos® n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique et a modifié la place de cette spécialité dans la stratégie de prise en charge de l'ostéoporose.

Des nouvelles données seront prochainement disponibles telles que :

- les données actualisées du suivi national de pharmacovigilance (examen par le Comité technique de pharmacovigilance du 13 septembre 2011, sur la base des données de la base nationale de pharmacovigilance de l'Afssaps et des données du laboratoire)
- les résultats d'une étude observationnelle, demandée par la HAS,
- le dernier rapport périodique de pharmacovigilance international (Periodic Safety Updated Report = PSUR) (réception prévue en novembre 2011).

Pour les patients :

- Lorsque le traitement est bien toléré, ces différents éléments ne doivent pas conduire les patientes à interrompre leur traitement, sauf avis contraire de leur médecin.
- En cas de survenue d'une éruption cutanée, le traitement doit être arrêté immédiatement et la patiente doit consulter aussitôt un médecin »

VOS OBSERVATIONS AU CENTRE

VOTRE OBSERVATION : ALDARA® (IMIQUIMOD) ET PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES

Une jeune femme est suivie au long cours pour une sclérose en plaques relativement stable et ne nécessitant pas de traitement de fond. Elle se présente en consultation pour une poussée de SEP et va bénéficier d'une cure de corticoïdes IV sur 3 jours qui va se révéler peu efficace. Elle va présenter par la suite 2 autres poussées successives répondant anormalement mal aux cures de SoluMedrol® IV. L'interrogatoire de la patiente ne retrouve aucune étiologie pouvant expliquer ces 3 poussées particulièrement rapprochées et peu corticosensibles, mise à part une application d'Aldara® (imiquimod) sur la région fessière ayant démarré quelques semaines avant la première poussée. Après arrêt de ce traitement, la patiente n'a pas présenté de nouvelle poussée.

Notre commentaire :

L'Aldara® (imiquimod) est un médicament utilisé en topique en tant qu'anticancéreux et antiviral; il est indiqué chez l'adulte dans le traitement des condylomes, des petits carcinomes basocellulaires et de certaines formes de kératose actinique. Son mécanisme d'action n'est pas antiviral ni antiprolifératif direct mais repose notamment sur une immunostimulation par induction de l'interféron alpha et d'autres cytokines. Des cas de réactivation / exacerbation ou d'apparition de pathologie auto-immune ont été rapportés au cours de traitement par imiquimod, telles que des lupus, des pemphigus ou des spondylarthropathies. Une information sur ce risque est d'ailleurs inscrite dans les mentions légales de l'Aldara®. Des cas d'aggravation de SEP ont également été rapportés et ce risque est précisé dans le RCP américain mais aucun cas n'a été publié. Bien que le lien de causalité ne soit pas formellement démontré à ce jour, une stimulation immunitaire par l'imiquimod chez ces patients pourrait entraîner les effets notifiés, et son utilisation, si elle s'avère nécessaire, doit demeurer prudente.

NOUS AVONS LU POUR VOUS

RISQUE DE SAIGNEMENT ASSOCIE AU PRADAXA® (DABIGATRAN) CHEZ LES SUJETS AGES (Legrand, Mateo et al. 2011)

Le dabigatran a obtenu une extension d'AMM en Europe, le 4 août 2011, dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez des patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire.

Les auteurs français rapportent 2 cas de saignement chez deux patientes âgées respectivement de 84 et 89 ans traitées par dabigatran avant l'obtention de l'AMM.

La 1^{ère} patiente recevait du dabigatran 75mg deux fois par jour **associé à de l'amiodarone** depuis 4 mois. Lors du diagnostic et du traitement d'un fécalome elle a présenté une hémorragie rectale massive suivi d'un choc hémorragique et d'un arrêt cardiorespiratoire. La clairance de la créatinine était de 32 ml/mn et le dosage plasmatique de dabigatran était de 5600 ng/ml (**soit plus de 20 fois la normale**, comprise entre 31 et 225 ng/ml).

La 2^{ème} patiente d'un poids de 45 kg était sous la dose de 110 mg de dabigatran deux fois par jour : un bilan pré-anesthésique mentionnait une augmentation du temps de saignement, une clairance de la créatinine à 29 ml/mn et une concentration plasmatique de dabigatran de 2670 ng/ml, **soit plus de 10 fois la normale**. La patiente signalait des épistaxis fréquentes.

Les auteurs rappellent que le dabigatran est éliminé à 85% par le rein, que sa demi-vie double en cas d'insuffisance rénale (fréquente chez le sujet âgé), ainsi que l'exposition, puisque l'aire sous la courbe est multipliée par 2,7 dans les insuffisances rénales modérées et par 6 dans les insuffisances rénales sévères.

Il est précisé que l'étude RE-LY, base scientifique de l'extension d'AMM, n' a inclus que des patients ayant 71,5 ans en moyenne, de poids moyen de 80 kg avec une clairance de la créatinine > 30 ml/mn.

De plus **l'amiodarone augmente de 60% l'aire sous la courbe du dabigatran** : en inhibant la P-glycoprotéine (P-gp), protéine de transport nécessaire à l'élimination du dabigatran.

La prescription du dabigatran et des nouveaux anticoagulants chez des sujets âgés de faible poids doit être très prudente, respecter l'AMM, et tout événement hémorragique doit faire l'objet d'une notification au système national de pharmacovigilance.

Legrand, M., J. Mateo, et al. (2011). "The use of dabigatran in elderly patients." Arch Intern Med 171(14): 1285-1286.

3^{EME} BILAN DU PLAN DE GESTION DE RISQUE DU VACCIN GARDASIL®

Au 31 décembre 2010, 4 millions de boîtes avaient été délivrées soit 1,5 millions de vaccins réalisés, 92% des prescriptions respectant l'AMM

1700 notifications ont été enregistrées : elles concernent des effets indésirables connus dans 82% des cas, qui sont bénins, transitoires avec une prédominance pour les douleurs au site d'injection, la fièvre et les syncopes vasovagales. Les EI graves sont des céphalées et/ou des syncopes.

La conclusion importante est que **le nombre total de manifestations auto-immunes est inférieur au taux attendu dans la population générale**.

En Mars 2010, l'information a été modifiée pour ajouter dans le résumé des caractéristiques du produit, le risque de survenue de saignements ou d'ecchymoses (purpura thrombopénique idiopathique). En France 3 cas similaires ont été rapportés mais ce nombre reste faible et inférieur à celui attendu dans la population. Parmi les 92 vaccinations réalisées chez des femmes enceintes, aucun signal de pharmacovigilance n'a été identifié. Le rapport bénéfice/risque reste favorable et proche du profil défini dans l'AMM.

ET SI ON UTILISAIT MIEUX LE MEDICAMENT ?

Communiqués de l'Afssaps

PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES EN PRATIQUE BUCCO-DENTAIRE

Une actualisation des recommandations de bonne pratique d'antibiothérapie à visée bucco-dentaire a été émise par l'Afssaps, dans le contexte des données d'antibio-résistance connues en France. Les conditions d'utilisation d'un antibiotique en pratique buccodentaire sont restreintes et les principales recommandations de ce document sont les suivantes :

La prophylaxie antibiotique **n'est recommandée que chez le patient à haut risque d'endocardite infectieuse** (prothèses valvulaires, antécédents d'endocardite infectieuse, cardiopathies congénitales cyanogènes non opérées et dérivations chirurgicales) et consiste en une prise unique de 2g d'amoxicilline (alternative : clindamycine) 1h avant l'acte.

L'antibiothérapie curative doit être associée à un traitement local, en particulier chirurgical, et après mise en évidence d'un foyer infectieux.

Ces recommandations rappellent le rôle essentiel de l'hygiène bucco-dentaire et des règles d'asepsie en pratique de soins.

Nous vous invitons à prendre connaissance du document dans sa totalité disponible sur le lien suivant :

<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations/Prescription-des-antibiotiques-en-pratique-bucco-dentaire-Recommandations-de-bonne-pratique>

MISE AU POINT : ACTUALISATION DU TRAITEMENT DE LA LEGIONELLOSE CHEZ L'ADULTE

La légionellose est une maladie à déclaration obligatoire, principalement due à *Legionella Pneumophila*. Dans la majorité des cas, l'évolution est favorable avec un traitement antibiotique adapté, qu'il soit probabiliste ou sur documentation biologique.

L'Afssaps avait émis en 2002 des recommandations de prise en charge des patients atteints de légionellose. A cause de l'émergence d'antibiorésistance, l'Afssaps émet de nouvelles recommandations restreignant l'utilisation des quinolones.

L'Afssaps rappelle que les bêta-lactamines sont inefficaces dans le traitement de la légionellose et que le choix thérapeutique antibiotique dépend de la gravité de la légionellose et du terrain sous-jacent :

- *Formes non graves (patient ambulatoire ou hospitalisé en médecine ou urgences) :*
 - . Monothérapie par azithromycine de préférence, ou autres macrolides
 - . Durée du traitement : 5 jours pour azithromycine et 8 à 14 jours pour les autres
- *Formes graves (patient hospitalisé en unité de soins intensifs ou en réanimation, et/ou patient immunodéprimé) :*
 - . Soit monothérapie par fluoroquinolones (par ordre de préférence : lévofloxacine, ofloxacine, ciprofloxacine)
 - . Soit association de deux antibiotiques au sein des trois familles suivantes : macrolides IV (spiramycine plutôt qu'érythromycine), fluoroquinolones (par ordre de préférence : lévofloxacine, ofloxacine, ciprofloxacine), rifampicine (les associations avec la rifampicine ne sont pas à privilégier)
 - . Durée du traitement : 21 jours

L'intégralité de cette mise au point est disponible à l'adresse suivante :

<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations/Traitement-antibiotique-de-la-legionellose-chez-l-adulte-Mise-au-point>

PRADAXA® (DABIGATRAN) (GELULES A 110 MG ET A 150 MG) EST UN NOUVEL ANTICOAGULANT, INHIBITEUR DIRECT DE LA THROMBINE

Ayant obtenu en août 2011 une AMM dans « La prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque »

La dose quotidienne recommandée de Pradaxa® est de 300 mg, soit une gélule à 150 mg deux fois par jour.

Elle est réduite à 220 mg/jour chez les :

- Patients âgés > 80ans
- Patients entre 75 et 80 ans avec un risque hémorragique élevé
- Patients traités par vérapamil
- Patients avec une gastrite, oesophagite ou RGO
-

Elle est réduite à 150 mg/jour

- association avec de l'amiodarone

Le dabigatran est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/mn).

Pour les patients dont le poids est < 50kg, une surveillance clinique étroite est recommandée.

Le dabigatran est un substrat de la Pgp et les interactions sont à consulter sur le thésaurus des IAM de l'Afssaps :

- Association déconseillée avec les inhibiteurs enzymatiques de la Pgp (vérapamil, diltiazem, dronédarone, quinidine, amiodarone)
- Association contre-indiquée avec la ciclosporine et le tacrolimus
- Attention à la clarithromycine (inhibiteurs de la Pgp)

Pour la monographie complète, nous vous invitons à la consulter sur le lien suivant : http://news.vidal.fr/annexes/36_11/id11446.htm

Pensez à nous signaler vos effets indésirables

Déclaration possible en ligne sur www.pharmacovigilance-nice.fr