



2012 # 4

Bulletin Niçois de Pharmacovigilance

CENTRE RÉGIONAL
DE PHARMACOVIGILANCE
ET D'INFORMATION
SUR LE MÉDICAMENT

POUR
UN ABONNEMENT
GRATUIT AU BULLETIN :

pharmacovigilance@chu-nice.fr

SOMMAIRE

VOS OBSERVATIONS AU CENTRE P.2

- ☞ Bevacizumab (Avastin®) et perforations coliques
- ☞ Interaction dabigatran-amiodarone

COMMUNIQUÉ DE L'ANSM P.3

- ☞ Modifications des conditions de prescription et de délivrance de la tianeptine (Stablon®)

COMMUNIQUÉ DE LA FDA P.4

- ☞ Le traitement par la codeine chez l'enfant après amygdalotomie peut être fatal

VOS QUESTIONS AU CENTRE P.5

- ☞ Risque de thrombose veineuse et contraceptifs oraux combinés (coc) : quelle est la conduite à tenir pour les patientes sous ces contraceptifs dits de 3^e génération ?

NOUS AVONS LU POUR VOUS P.7

- ☞ Infection à clostridium difficile : les antibiotiques, oui, mais pas seulement !

ET SI C'ÉTAIT LE MÉDICAMENT ?

VOS OBSERVATIONS AU CENTRE

Bevacizumab (Avastin®) et perforations coliques

Un homme âgé de 69 ans est traité par cisplatine, pémétréxed (Alimta®) et bévacizumab (Avastin®) pour un cancer bronchique non à petites cellules. Il reçoit en prémédication de la méthylprednisolone (Solumédrol®), du métoclopramide (Primperan®) et de l'aprépitant (Emend®) avant chaque cure.

Sept jours après sa 6ème cure, il est hospitalisé pour un tableau septique à point de départ digestif ; un épanchement para-colique sans abcès ni perforation est retrouvé au scanner réalisé en urgence. Un traitement par céphalosporine de 3ème génération et métronidazole est initié mais le patient s'aggrave progressivement. Un scanner abdomino-pelvien met alors en évidence une perforation colique droite nécessitant une intervention chirurgicale en urgence. Le patient décèdera de cette complication au 9ème jour.

Nos commentaires

Nous rappelons ici que les perforations gastro-intestinales et/ou de la vésicule biliaire sont bien décrites au cours d'un traitement par bévacizumab ; cet effet indésirable a déjà fait l'objet d'une lettre d'information de la FDA aux prescripteurs en 2009 et est précisé dans les mentions légales pour le bévacizumab (Avastin®).

Des cas sont toujours rapportés et cette complication peut être observée en pratique clinique de ville.

L'incidence est actuellement estimée entre 0,5 à 2,5% des patients traités. La perforation peut survenir à tout moment, bien que 50% des cas surviennent dans les 50 premiers jours de traitement.

La perforation souvent secondaire à une ulcération initiale peut affecter n'importe quelle partie du tractus gastro-intestinal.

La perforation souvent secondaire à une ulcération initiale peut affecter n'importe quelle partie du tractus gastro-intestinal. Elle peut se compliquer d'abcès intra-abdominal et de fistules dont l'évolution est parfois fatale. Les facteurs de risques identifiés sont une inflammation locale, une pathologie digestive préexistante, une tumeur primitive intacte, une chirurgie gastro-intestinale récente, une irradiation préalable et la perforation survient préférentiellement chez les sujets de moins de 65 ans.

La prise d'un AINS ne semble pas être un facteur de risque.

Le mécanisme à la base de cet effet indésirable est mal défini mais fait probablement intervenir l'effet anti-angiogène de la molécule (rappelons que le bévacizumab est un anti-VEGF), entraînant une ischémie sur anastomose locale.

Des troubles digestifs tels que douleurs abdominales, nausées, vomissements avec fièvre et/ou constipation chez un patient traité par bévacizumab doivent faire évoquer une perforation gastro-intestinale à confirmer par une imagerie. En plus de la prise en charge spécialisée, le bévacizumab doit être définitivement arrêté.

INTERACTION DABIGATRAN-AMIODARONE

M. X âgé de 80 ans est hospitalisé aux urgences pour une chute. A l'examen clinique on note une hémiparésie gauche avec un hématome périorbitaire et du front gauche.

Il présente un score de Glasgow à 9/15.

Un volumineux hématome intra parenchymateux pariéto-temporal droit de 6 cm x 4,5 cm avec un engagement sous falcoriel est retrouvé au scanner cérébral.

Le patient décède au bout de 24 heures.

Ce patient hypertendu, insuffisant respiratoire et présentant une arythmie par fibrillation auriculaire était traité par amiodarone depuis plus de 6 mois, prégabaline, une association d'olmésartan et d'hydrochlorothiazide et du dabigatran (220 mg/j) qui avait été instauré 10 jours auparavant en relais de la warfrine en raison d'un INR mal équilibré.

Nos commentaires

Le dabigatran est un nouvel anticoagulant inhibiteur direct de la thrombine indiqué dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque.



Vous trouverez ci-dessous une synthèse de posologie

DABIGATRAN		Prévention MTEV orthopédie	FA
Posologie usuelle		220mg/j	300 mg/j
Sujet âgé > 75 ans	> 75 ans	150mg/j	300 mg/j
	> 80 ans	150mg/j	220mg/j
Risque élevé hémorragique	Gastrite, RGO....	-	220mg/j
Clairance de la créatininémie mL/mn	<30	CONTRE-INDIQUE	CONTRE-INDIQUE
	30-50	150 mg/j	300 mg/j
Vérapamil		150 mg/j	220mg/j
Amiodarone		150 mg/j	300 mg/j

Notre patient recevait la posologie recommandée par l'AMM (sujet de 80 ans avec clairance de la créatinine à 72 mL/mn) mais on peut s'interroger sur une éventuelle interaction entre l'amiodarone et le dabigatran. En effet, en raison de cette association, la posologie du dabigatran avait été réduite à 150 mg/j en post chirurgie.

Lors de sa première indication qui était la prophylaxie des événements thromboemboliques dans

de hanche et de genou, des cas de surdosage avaient été rapportés chez des patientes âgées et de faible poids traitées par amiodarone (Cf. bulletin N°171). L'amiodarone augmente de 50% la concentration du dabigatran, et le vérapamil de 100% en raison d'une interaction complexe au niveau de la P-glycoprotéine.

Cette interaction n'est pas prise en compte dans le cadre de l'indication « fibrillation auriculaire » car elle n'aboutissait jusqu'alors qu'à une modification pharmacocinétique sans conséquence clinique avérée.

Il faut donc s'interroger sur la pertinence de cette absence de mention d'interaction avec l'amiodarone dans cette indication. Nous vous invitons à notifier tous vos effets indésirables survenus avec ces médicaments, et à rester très vigilants pour vos patients traités conjointement par amiodarone et dabigatran.

COMMUNIQUÉ DE L'ANSM

Modifications des conditions de prescription et de délivrance de la tianeptine (Stablon®)

Ces mesures ont fait l'objet d'un communiqué de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé (ANSM) en date du 24 juillet 2012 et sont applicables depuis le 3 septembre 2012.

Nous vous rappelons ces conditions qui vous ont été précisées dans une lettre adressée aux professionnels de santé par les Laboratoires Servier :

- inscription en liste 1
- durée de prescription limitée à 28 jours
- prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée
- chevauchement interdit sauf mention expresse portée sur l'ordonnance par le prescripteur
- copie de l'ordonnance conservée pendant 3 ans par le pharmacien

La tianeptine est un antidépresseur commercialisé en France depuis 1988. Cette molécule a fait l'objet d'une enquête d'addictovigilance en 2005 (actualisée en 2011) à la suite de la notification de cas d'abus

et de pharmacodépendance qui avaient conduit les autorités sanitaires à rédiger, dès 2007, des mises en garde à l'attention des professionnels de santé et des patients (cf. notre bulletin n°149).

La fréquence d'abus et de pharmacodépendance est estimée en moyenne à 1 cas pour 1000 patients traités. Elle est plus élevée chez les femmes de moins de 50 ans et en cas d'antécédents d'abus d'alcool, de tabac, de benzodiazépines ou d'héroïne, et de « nomadisme » médical et/ou pharmaceutique. Des tentatives de sevrage difficiles sont souvent rapportées.

Par ailleurs la réévaluation du rapport bénéfice/risque a conduit la commission d'autorisation de mise sur le marché (AMM) à ne pas remettre en cause l'efficacité de la tianeptine et à émettre un avis favorable en terme de bénéfice. Si la relation à la pharmacodépendance a été jugée importante, la commission nationale de pharmacovigilance a néanmoins conclu que les effets indésirables rapportés ne remettaient pas en cause le rapport bénéfice/risque de la molécule.

La tianeptine (Stablon®) est donc désormais soumise à des conditions de prescription et de délivrance selon la réglementation en vigueur pour les stupéfiants (cf. arrêté paru au JO le 20 juin 2012) et l'impact de ces mesures sera évalué 1 an après leur mise en place.

<http://ansm.sante.fr/content/download/40948/533189/version/1/file/commission-pv-compte-rendu-24012012.pdf>

<http://ansm.sante.fr/content/download/36591/479176/version/4/file/commissio-stup-compte-rendu210411.pdf>

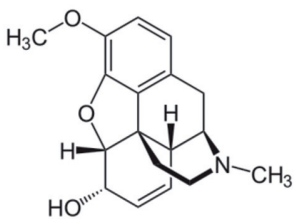
COMMUNIQUÉ DE LA FDA

le traitement par la codéine chez l'enfant après amygdalectomie peut être fatal

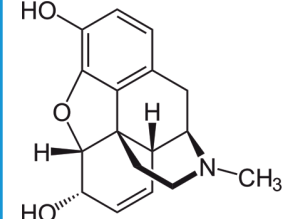
Après une amygdalectomie pour syndrome obstructif et apnées du sommeil, 3 décès et 1 cas sévère de dépression respiratoire sont survenus ces dernières années chez des enfants traités par la codéine. Il s'est avéré que tous en étaient des métaboliseurs rapides.

La codéine (ou méthylmorphine) est un alcaloïde de l'opium contenu dans le pavot. Elle se distingue de la morphine par la présence d'un groupe méthyl sur le groupe hydroxyl à l'atome C3 du groupe benzyl.

Codéine



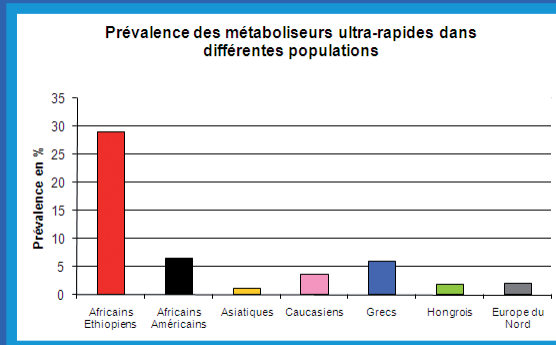
Morphine



La codéine subit une métabolisation hépatique rapide en morphine, sous l'effet du cytochrome CYP2D6, à hauteur de 10% en moyenne de la dose administrée. La métabolisation de la codéine en morphine est variable selon les individus et les groupes ethniques car le CYP2D6 est soumis au phénomène de « polymorphisme génétique ». On distingue ainsi un génotype surexprimé, normal, réduit ou inexistant de CYP2D6 selon les sujets.

Chez les patients ayant une faible capacité métabolique (PM pour « poor metabolizers », représentant environ 5% de la population caucasienne), le CYP2D6 est peu fonctionnel et la codéine n'est pas ou peu transformée en morphine. Elle est donc relativement inefficace.

A l'opposé, les métaboliseurs rapides (EM : métaboliseurs extensifs) voire ultra métaboliseurs (UM : métaboliseurs ultra rapides) ont de multiples copies du gène CYP2D6. La codéine est alors transformée en morphine en grande quantité et rapidement (propriété que certains toxicomanes utilisent !). Ces sujets sont exposés à un surdosage potentiellement dangereux et parfois fatal. Ce polymorphisme concerne 1 à 7% de la population et jusqu'à 29% pour les Africains éthiopiens.



More codeine fatalities after tonsillectomy in North American children. Kelly LE, Rieder M, van den Anker J, Malkin B, Ross C, Neely MN, Carleton B, Hayden MR, Madadi P, Koren G. Pediatrics. 2012 May;129(5):e1343-7. Epub 2012 Apr 9.

Codeine, ultrarapid-metabolism genotype, and postoperative death. Ciszkowski C, Madadi P, Phillips MS, Lauwers AE, Koren G. N Engl J Med. 2009 Aug 20;361(8):827-8.

Le 15 Août 2012 la FDA a diffusé une alerte recommandant aux parents et aux professionnels de santé une surveillance particulière des signes de surdosage éventuels après administration de codéine aux enfants opérés d'amygdalectomie ou adénoïdectomie. Les signes d'appels d'un surdosage sont une somnolence inhabituelle, une confusion, une respiration bruyante nocturne.

Sur la base de ces données, la FDA recommande, en cas de manifestation douloureuse, de ne réitérer une administration de codéine à un enfant qu'en l'absence de signe de surdosage. Elle recommande également la nécessité d'une surveillance du traitement pendant au moins 24 h après une intervention chirurgicale.

L'EMA a publié le 05 Octobre 2012 une note pour une réévaluation de la balance bénéfique/risque des médicaments contenant de la codéine dans l'indication antalgique ou analgésique post-opératoire chez les enfants.

http://www.fagg-afmps.be/fr/news/news_codeine.jsp?referer=tcm:291-201088-64

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fdocument_library%2Flanding%2Fdocument_library_search.jsp&mid=&searchkwByEnter=true&isNewQuery=true&keyword=codeine&referenceNum=&docType=All&inYear=All&committeeSelect=All&keywordSearch=Submit&reset=

VOS QUESTIONS AU CENTRE

Risque de thrombose veineuse et contraceptifs oraux combinés (COC) : quelle est la conduite à tenir pour les patientes sous ces contraceptifs dits de 3^e génération ?

L'Agence Européenne du Médicament a effectué une revue de la littérature sur le risque de thrombose veineuse chez des femmes utilisant des contraceptifs oraux combinés (COC).

On dispose actuellement de COC avec des progestatifs de 1^{ère} génération (noréthistérone), 2^{ème} génération (lévonorgestrel et norgestrel) et 3^{ème} génération (désogestrel, gestodène, norgestimate) voire de 4^{ème} génération (chlormadinone, drospirénone, diénogest et nomégestrol (Cf. tableau 1 ci-contre)).

Le risque de thrombose veineuse chez des femmes prenant des COC est rare mais grave [1] : par rapport aux femmes non utilisatrices de COC, le risque d'accident thrombo embolique dépend du progestatif utilisé :

- il concerne 0,5 à 1 femme / 10 000 non utilisatrices de COC (patientes « contrôle »)
- 2 femmes / 10 000 utilisatrices de COC contenant du lévonorgestrel
- 3 à 4 femmes / 10 000 utilisatrices de COC contenant du désogestrel ou du gestodène

Ce risque est maximal lors de la 1^{ère} année d'utilisation.

En France, les COC avec progestatif de 3^{ème} génération et ceux contenant de la drospirénone représentent plus de 50 %.

Une étude danoise, publiée au mois de juin 2012 [2], rapporte les résultats du suivi pendant 15 ans d'une cohorte de patientes sans facteur de risque cardiovasculaire et non enceintes dans laquelle le risque de thrombose artérielle est augmentée sous COC quel que soit le progestatif associé.

Quelles sont les recommandations de l'ANSM aux prescripteurs ?

1- initier le traitement contraceptif par un COC de 2^e génération contenant du lévonorgestrel.

Chez les femmes utilisatrices depuis une longue période d'un contraceptif oral de 3^e génération ou contenant de la drospirénone, ces contraceptifs peuvent être maintenus dans la mesure où aucun facteur de risque connu de thrombose n'a été identifié.

2 - rechercher les facteurs de risque, notamment de thrombose, lors de toute prescription d'un COC à une nouvelle utilisatrice, c'est-à-dire :

- a. de procéder à un interrogatoire complet sur les antécédents médicaux personnels et familiaux afin d'identifier d'éventuels facteurs de risque, notamment de thrombose veineuse,
- b. d'identifier un tabagisme,
- c. d'effectuer un examen clinique afin de dépister notamment une éventuelle hypertension artérielle,
- d. d'effectuer un bilan lipidique et un dosage de glycémie.

Lorsqu'un facteur de risque de thrombose est identifié à l'occasion de la prescription d'un COC, la prise en compte des contre-indications et des précautions d'emploi dans l'évaluation individuelle du rapport

3 - informer les femmes du risque de thrombose et de les alerter quant aux signes cliniques évocateurs et qui doivent les amener à consulter rapidement un médecin.

4 - d'effectuer un suivi clinique pour surveiller la tolérance au traitement contraceptif prescrit, en particulier au cours des périodes où le risque de thrombose est le plus élevé : au cours de la première année de traitement et en cas de changement par une autre génération de contraceptif oral.

En Pratique

Le ministère a pris la décision de mettre fin au remboursement des COC avec progestatifs de 3^{ème} génération et de saisir la HAS pour mettre à jour dans les meilleurs délais les recommandations de prescription de chaque moyen contraceptif.

Parallèlement, le bénéfice/risque de ces COC est réévalué par l'ANSM.

Notre réponse

Une initiation de contraception orale par COC doit contenir un progestatif de 2^{ème} génération.

Pour les patientes sous COC contenant un progestatif de 3^{ème} génération, il faut expliquer que le risque de thrombose est maximal la première année, permettre la poursuite du traitement contraceptif s'il est pris depuis une longue période sans aucun facteur de risque de thrombose identifié associé, et enfin, réévaluer régulièrement leur prescription en recherchant les facteurs de risque de thrombose de manière scrupuleuse. bénéfice/risque peut conduire à proposer un mode de contraception non estroprogestatif.

[1] Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ*. 2011 Apr 21;342:d2139. doi: 10.1136/bmj.d2139. PubMed PMID: 21511804; PubMed Central PMCID: PMC3081041.

[2] Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012 Jun 14;366(24):2257-66. PubMed PMID: 22693997.

Tableau 1 : COC commercialisés en France

Progestatif		EE en µg	Spécialités
1re génération	Noréthistérone	35	Triella®
2e génération	Lévonorgestrel	30	Minidril® Ludéal® Zikiale®
		20	Leeloo® Lovavulo®
		30 puis 40	Adépal® Pacilia®
		30 puis 40 puis 30	Trinordiol® Amarance® Daily® Evanecia® Perléane®
	Norgestrel	50	Stédiril®
3e génération	Désogestrel	20	Mercilon® génériques
		30	Varnoline® génériques
	Gestodène	15	Mélodia® Minesse® Sylviane® Edenelle® génériques
		20	Harmonet® Méliane® Carlin® Efezial® Felixita® génériques
		30	Minulet® Moneva® Carlin® Efezial® Felixita® génériques
		30 puis 40 puis 30	Phaeva® Triminulet®
	Norgestimate	35	Cilest® Effiprev® Tricilest® Triafémi®
	Autres	Chlormadinone	30
Drospirénone		30	Jasmine® Convuline® Drospibel® génériques
		20	Jasminelle® Bélanette® Drospibel® Yaz® Rimendia® génériques

Tableau 2 : COC commercialisés en France

Progestatif	Estradiol	spécialités
Diénogest	3,2,2,1 puis 0 mg valérate d'estradiol	Qlaira®
Nomégestrol	1,5 mg estradiol	Zoely®



NOUS AVONS LU POUR VOUS

Infection à *Clostridium difficile* : les antibiotiques, oui, mais pas seulement !

Clostridium difficile est un bacille Gram négatif responsable de diarrhées nosocomiales. C'est l'agent pathogène responsable de la majorité des colites pseudo membraneuses et qui est impliqué dans 15 à 20% des diarrhées sous antibiotiques. L'infection à *Clostridium difficile* est une affection grave dont la mortalité chez les personnes âgées fragiles peut atteindre 25%.

Parmi les étiologies, **les antibiotiques** sont au premier plan, en raison de leur effet important sur la flore intestinale. La clindamycine fut le premier associé à une infection à *Clostridium difficile*. Cependant, tous les antibiotiques, y compris la vancomycine et le métronidazole qui sont pourtant utilisés dans le traitement de l'infection à *Clostridium difficile*, sont pourvoyeurs d'infection à ce germe.

Une étude faite dans un hôpital de Pittsburgh rapporte une augmentation de la gravité des cas d'infection par *Clostridium difficile*, attribuée à la prescription de fluoroquinolones (notamment la lévofloxacine) : 8000 cas d'infection à ce germe ont été rapportés en 1 an au Québec pour lesquels les fluoroquinolones étaient le principal facteur de risque retrouvé.

D'autres médicaments peuvent favoriser une telle infection.

Les immunosuppresseurs qui diminuent la réponse immunitaire vis-à-vis de *Clostridium difficile*. Une colite peut survenir chez les patients traités par immunosuppresseurs, même en l'absence d'un traitement antibiotique antérieur. Etant donné que les immunosuppresseurs sont de plus en plus prescrits, l'incidence d'infection à cet agent pathogène est susceptible d'augmenter.

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) qui inhibent la sécrétion acide gastrique et augmentent le pH gastrique, agissent également sur les fonctions immunitaires. Ils favorisent ainsi la survie de bactéries et de parasites et, bien que les études soient contradictoires, sembleraient être un facteur de risque d'infection à *Clostridium difficile*.

Enfin **les chimiothérapies anticancéreuses** peuvent perturber la flore intestinale, et favoriser les infections à *Clostridium difficile*. Ainsi, une telle infection est retrouvée chez 6 % des patientes atteintes de tumeurs ovariennes et traitées par chimiothérapie à base de cisplatine.

Dans cet article, pour les patients sévèrement atteints avec colite pseudo-membraneuse, le traitement de première intention recommandé est la vancomycine orale (non disponible en France). L'alternative est le métronidazole qui est moins coûteux, mais qui présente le désavantage d'être absorbé de manière pratiquement complète et qui, de ce fait, reste moins présent dans la lumière colique.

Cependant des souches résistantes à ces deux antibiotiques émergent actuellement.

La présence de *Clostridium difficile* dans les structures de soins ainsi que le nombre important de patients recevant des antibiotiques, immunosuppresseurs, IPP et/ou des agents anticancéreux augmentent de la fréquence des infections à *Clostridium difficile*.

Vaishnavi C. Established and potential risk factors for *clostridium difficile* infection. Indian J Med Microbiol 2009 ;27 :289-300





**PENSEZ À NOUS SIGNALER VOS EFFETS INDÉSIRABLES.
DÉCLARATION POSSIBLE EN LIGNE SUR
WWW.CENTRE-PHARMACOVIGILANCE-NICE.FR**

**CENTRE RÉGIONAL
DE PHARMACOVIGILANCE
ET D'INFORMATION
SUR LE MÉDICAMENT**

**HÔPITAL DE CIMIEZ – BP 1179 – 06003 NICE CEDEX 1
TÉL. : 04.92.03.47.08 - FAX : 04.92.03.47.09
PHARMACOVIGILANCE@CHU-NICE.FR
WWW.CENTRE-PHARMACOVIGILANCE-NICE.FR
DRS. B. BALDIN, M.D.DRICI, D. KOENIG, C. KOUJI,
I. LERAIS, F. ROCHER, A. SPREUX, F. DELTEIL**