

Bulletin niçois de Pharmacovigilance

2014 n°10

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



Entéropathies sous olmésartan : mécanisme physiopathologique ?	Page 1
Un patient peut-il présenter une résistance à un traitement par Anti-Vitamine K (AVK) ?	
Baclofène dans le sevrage alcoolique	2
Dénosumab (Xgeva®) et ostéonécrose de la mâchoire	
Thiocolchicoside (ColtramyI®) et convulsions	3
Médicament allongeant l'intervalle QT : que savoir ?	
Toxidermie aux antihistaminiques	4-5
Gliptines et pemphigoïde bulleuse	5
Et nos plantes... Un petit tour de la littérature !	6
Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle	7
Glossaire	8

ET SI C'ÉTAIT LE MÉDICAMENT ?

VOS QUESTIONS AU CRPV

Entéropathies sous olmésartan : mécanisme physiopathologique ?

En Juillet 2013 la FDA fait état de cas graves d'entéropathies sous olmésartan consistant en une atteinte intestinale associée à une malabsorption pouvant se traduire cliniquement par une diarrhée chronique sévère avec perte de poids, vomissements pouvant conduire à une déshydratation extracellulaire avec insuffisance rénale fonctionnelle. La biologie peut associer hypokaliémie, hypoalbuminémie, carences vitaminiques et parfois acidose métabolique.

Ces cas ont été décrits plusieurs mois à plusieurs années après le début du traitement, et régressent la plupart du temps après arrêt du traitement.

En 2014 la CNAMTS a comparé le risque d'autres sartans (candésartan, éprosartan, irbésartan, losartan, telmisartan, valsartan) et des IEC concluant à un sur-risque de malabsorption avec l'olmésartan comparativement aux IEC et aux 6 autres sartans avec un risque relatif (RR) à 2,27 par rapport aux IEC. Ces résultats confirment ainsi les données de la littérature.

Les biopsies intestinales trouvent une atrophie villositaire duodénale importante, avec hyperlymphocytose, typique d'une maladie cœliaque. La recherche d'anticorps anti-transglutaminase, anti-endomysium et le typage HLA-DQ2/8 sont négatifs.

Le mécanisme impliqué est inconnu à ce jour. Affaire à suivre...

Bibliographie :

- <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-rappelle-le-risque-d-entéropathies-graves-chez-certains-patients-traités-par-l-olmesartan-Point-d-information>
- Exposition aux différents sartans et risque d'entéropathies - Etude CNAMTS-DSES-DESP (18/03/2014) - Rapport (27/03/2014).
- Nunge D, Eoche M, et col. Entéropathie sévère avec atrophie villositaire associée à la prise d'olmésartan médoxomil. *Thérapie* 2013 ; 68 (6) : 419-21.
- Menne J, Haller H. Olmesartan and intestinal adverse effects in the ROADMAP study. *Mayo Clin Proc.* 2012 Dec;87 (12):1230-1.
- Abdelghany M, Gonzalez L. Olmesartan associated sprue-like enteropathy and colon perforation. *Case Reports in gastrointestinal medicine.* Vol 2014, Article ID 494098, 3 pages.

Un patient peut-il présenter une résistance à un traitement par Anti-Vitamine K (AVK) ?

Les anti-vitamines K (AVK) sont des anticoagulants largement utilisés dans la prévention des complications thrombo-emboliques. En France, trois molécules sont disponibles : la fluindione (Previscan®), l'acénocoumarol (Sintrom®) et la warfarine (Coumadine®), la fluindione représentant plus de 80% du marché malgré les incitations des sociétés savantes à prescrire de la warfarine.

Leur mécanisme d'action est commun : ils agissent en inhibant la réduction, par la vitamine K époxyde réductase (VKOR), de la vitamine K oxydée et donc inhibent la synthèse de la forme réduite qui est la forme active de la vitamine K. La vitamine K réduite est le cofacteur d'une carboxylase qui convertit l'acide glutamique en acide gamma-carboxyglutamique. Quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX, X) possèdent des résidus gamma-carboxyglutamiques nécessaires à leur activité. Ainsi, les AVK ont un effet anticoagulant indirect en empêchant la synthèse des formes actives de plusieurs facteurs de la coagulation mais de façon dissociée dans le temps.

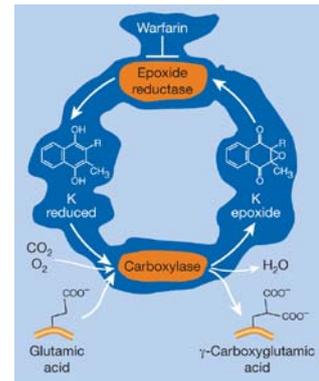
Un polymorphisme génétique concernant la réponse de chaque patient aux AVK justifie un suivi étroit par l'INR (International Normalized Ratio) et ce d'autant plus que de nombreux médicaments interagissent avec les AVK. Il est nécessaire de contrôler l'INR lors de l'introduction ou de la modification de posologie de traitements pouvant être à l'origine d'interactions et il est important de rappeler que la warfarine a une demi-vie légèrement plus longue que la fluindione. D'autre part, les AVK sont métabolisés au niveau hépatique, et l'isomère actif de la warfarine est étroitement dépendant de son métabolisme par le CYP2C9. Toutefois, la variabilité génétique liée au CYP2C9, connue depuis longtemps, ne participe qu'en partie à la variabilité interindividuelle de la réponse pharmacodynamique aux AVK. Un autre polymorphisme génétique expliquant cette différence de réponse a été identifié plus récemment au niveau du gène qui code pour le complexe VKOR : VKORC1 (Vitamin K epoxide Reductase Complex subunit 1). En effet, certaines mutations au niveau de ce gène induisent une résistance aux AVK et donc des patients non répondeurs au traitement par AVK, y compris à forte dose.

En cas de résistance, un génotypage de VKORC1 pourrait permettre d'envisager le changement d'un AVK par un autre. Ce génotypage est difficilement réalisable en routine et certaines mutations n'ont été testées qu'avec la warfarine et ne permet donc pas de conclure quant à une éventuelle efficacité de l'acénocoumarol ou de la fluindione.

En conclusion, lorsqu'un patient présente un INR bas malgré une posologie qui semble adaptée voire élevée, il convient dans un premier temps de vérifier les interactions médicamenteuses potentielles et de s'assurer de la bonne observance du patient. Une fois ces causes éliminées, une résistance aux AVK due à une mutation au niveau VKORC1 peut être envisagée. Dans tous les cas, la conduite à tenir sera adaptée au contexte clinique (essai d'un autre AVK ou changement de classe d'anticoagulants).

Références :

- D'Andrea G et col. Polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood.* 2005 Jan 15;105(2):645-9.
- Li T et col. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature.* 2004 Feb 5;427(6974):541-4.
- Peoc'h K et col. A new VKORC1 mutation leading to an isolated resistance to fluindione. *Br J Haematol.* 2009 Jun;145(6):841-3.
- Sadler JE. *Medicine: K is for koagulation.* *Nature.* 2004 Feb 5;427(6974):493-4.
- Verstuyft C et col. A pharmacokinetic-pharmacodynamic model for predicting the impact of CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms on fluindione and acenocoumarol during induction therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2012 Jan 1;51(1):41-53.



Mécanisme d'action des AVK (d'après Sadler JE)

MISE AU POINT

Baclofène dans le sevrage alcoolique

Le baclofène (Lioresal®) est un myorelaxant d'action centrale possédant une AMM dans le traitement de la spasticité musculaire (agoniste du récepteur GABA-B).

Son utilisation hors AMM dans l'alcool-dépendance a conduit l'ANSM à mettre en place dès 2011 un suivi national de pharmacovigilance.

Après analyse des données disponibles, le baclofène a récemment fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans le traitement de la dépendance à l'alcool et qui permet donc une utilisation par les praticiens dans cette indication.

Un point d'information a été mis en ligne sur le site de l'ANSM le 14 mars 2014.

Notre commentaire

Le protocole de suivi de la RTU propose un cadre d'utilisation sécurisé permettant de recueillir des données d'efficacité et de sécurité dans les conditions réelles d'utilisation.

Les effets indésirables le plus souvent rapportés à la prise de baclofène sont gastro-intestinaux et neuro-psychiatriques, parmi lesquels on relève somnolence voire coma, apnée du sommeil, insomnie, cauchemars, troubles mnésiques, convulsions ou myoclonies, syndrome dépressif parfois grave, hallucinations, syndromes de sevrage...

Tenant compte du contexte de RTU nous vous invitons à être particulièrement vigilants et nous vous engageons à notifier au CRPV tout événement indésirable survenu au cours d'un traitement par baclofène (par courrier, par mail, par fax ou par déclaration en ligne).

Modalités de la RTU du baclofène :

Le baclofène peut être prescrit après échec des autres traitements disponibles chez les patients alcool-dépendants dans les deux indications suivantes :

- aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez des patients dépendants à l'alcool,
- réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de consommation tel que défini par l'OMS.

Le protocole de suivi définit les modalités de prescription et de surveillance des patients, qui devront être accompagnées d'une prise en charge psycho-sociale, nécessaire dans cette pathologie multifactorielle.

La RTU comporte des contre-indications

telles que des troubles neurologiques ou psychiatriques graves (épilepsie non contrôlée, schizophrénie, troubles bipolaires, dépression sévère) ou une insuffisance rénale ou hépatique sévère.

La posologie initiale doit être débutée à 15 mg par jour puis augmentée très progressivement par paliers de 2-3 jours (de 5 mg puis de 10 mg par

jour) jusqu'à obtention de l'effet attendu. En cas d'effets indésirables, la posologie est stabilisée voire diminuée progressivement.

A partir de 120 mg/jour, un deuxième avis d'un collègue expérimenté dans la prise en charge de l'alcool-dépendance [psychiatre, addictologue ou autre médecin de formation et expérience adaptées] doit être sollicité. Pour toute posologie supérieure à 180 mg/j (ou supérieure ou égale à 120 mg/j pour les patients âgés de plus de 65 ans), un avis collégial au sein d'un Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) ou d'un service hospitalier d'addictologie est requis. Dans le cadre de cette RTU, la posologie de 300 mg/jour ne devra jamais être dépassée.

Une fois l'objectif clinique atteint, une diminution de posologie doit être envisagée pour trouver la posologie minimale efficace adaptée à chaque patient. Chez les patients pour lesquels aucune réponse clinique n'est observée, le traitement devra être arrêté de manière progressive afin d'éviter un syndrome de sevrage.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5478acc6f9e1a0f97987c9eeb9b9347.pdf



VOS OBSERVATIONS AU CRPV

Notre commentaire

Le dénosumab est un anticorps monoclonal de disponibilité récente indiqué dans la prévention des complications osseuses chez les patients atteints d'un cancer avec métastases osseuses. Il est également indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique (Prolia®). Les ostéonécroses de la mâchoire sont bien décrites dans les mentions légales de ce traitement. Cet effet indésirable fréquent (1 à 10% des patients) se manifeste principalement chez des patients présentant des facteurs de risque (tels qu'une mauvaise hygiène buccale ou une intervention dentaire invasive). Avant l'instauration d'un nouveau traitement, un examen dentaire doit être réalisé et il est important d'informer les patients quant à la nécessité d'avoir une bonne hygiène bucco-dentaire au cours du traitement.

Bien que ce principe actif ne soit pas un bisphosphonate, il semble avoir un profil de tolérance comparable en ce qui concerne les ostéonécroses de la mâchoire, ce qui pourrait évoquer un mécanisme commun.

Dénosumab (Xgeva®) et ostéonécrose de la mâchoire

Un homme de 76 ans atteint d'un cancer de la prostate découvert au stade métastatique osseux bénéficie d'un traitement intraveineux par dénosumab (Xgeva®). Après 10 injections (1 injection par mois), le patient se plaint de douleurs dentaires. Son état algique s'aggrave progressivement avec la diffusion des douleurs au niveau du menton, l'apparition d'une tuméfaction inflammatoire sous-mandibulaire et du menton et d'un abcès avec écoulement purulent intra-buccal. Un traitement antibiotique avec arrêt du dénosumab améliore le patient lentement et progressivement.



AU CRPV

Une patiente de 30 ans, sans ATCD notable, présente une crise tonico-clonique généralisée inaugurale, de résolution spontanée mais avec phase post-critique de 48h, alors qu'elle est traitée depuis une semaine pour une sciatalgie par thiocolchicoside.

- La survenue de crises convulsives lors du traitement par thiocolchicoside est connue et mentionnée dans le Résumé des
- Caractéristiques du Produit (RCP), bien que d'incidence rare, et peu de publications mentionnent cet effet indésirable.
- Le mécanisme est incomplètement élucidé. Parmi les hypothèses émises, une interaction avec le système GABA-ergique pourrait intervenir.
- Elles peuvent survenir chez des patients épileptiques connus et traités ou chez des patients indemnes de tout ATCD convulsif mais qui présentent généralement un facteur de risque. Il peut s'agir d'une circonstance abaissant le seuil épileptogène, (comitialité préalable, lésion cérébrale focalisée, angiopathie et microhémorragies...) ou d'une solution de continuité de la barrière hémato-encéphalique (post-traumatique par exemple),

permettant ainsi l'apparition de convulsions rapidement après le début du traitement (des premières doses à quelques jours) et pour de faibles posologies. Ces circonstances favorisantes peuvent expliquer les rares descriptions de convulsions malgré la très large utilisation de ce produit.

En pratique, il est donc conseillé d'éviter la prescription de ce médicament en cas de facteur favorisant tel que celui qui nous a été transmis ci-dessus ou de comitialité pré-existante.

Références :

- Giavina-Bianchi et col. Epileptic seizure after treatment with thiocolchicoside; Therapeutics and Clinical Risk Management 2009;5 635-637.
- Pier Luigi De Riu et col. Epileptic Seizures after Treatment with Thiocolchicoside; Epilepsia, 42(8):1084-1086, 2001, Blackwell Science, Inc.

Médicament allongeant l'intervalle QT : que savoir ?

Un nouveau message de l'ANSM, publié en accord avec le laboratoire Roche, souhaitait informer des nouvelles modalités de surveillance de l'électrocardiogramme lors d'un traitement par saquinavir mésilate (Invirase®) des patients naïfs de traitement antirétroviral.

De nombreuses classes à risque, ou dont on découvre ce risque, sont sujettes à des demandes réglementaires consistant à réaliser des études dites « thorough QT/QTc » afin de déterminer si oui ou non le médicament impliqué est susceptible de prolonger l'intervalle QT. Ces études réglementaires consistent à administrer des doses supra-thérapeutiques du médicament à des volontaires sains et à comparer les résultats sur l'intervalle QT de l'électrocardiogramme comparativement à du placebo et à un témoin positif (généralement de la moxifloxacine qui est connue pour prolonger modérément le QT dans une gamme définie).

Cette recommandation, qui demande à mesurer l'intervalle QT corrigé (QTc) par la Formule de Fridericia (QT divisé par la racine cubique de l'intervalle RR) 10 jours après l'instauration du traitement, va être mentionnée dans le RCP.

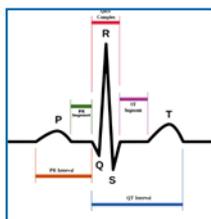
Il nous semble utile de rappeler pourquoi ces conditions réglementaires et de surveillance ont lieu.

Les médicaments, ou classes médicamenteuses, qui prolongent significativement l'intervalle QTc, sont susceptibles de faciliter la survenue d'arythmies ventriculaires complexes (dont font partie les torsades de pointe) et dont les manifestations cliniques peuvent être frustrées et aller de simples palpitations jusqu'à la syncope, voire à la mort soudaine ou inexpliquée, heureusement fort rare.

Si le médicament augmente le QTc de plus de 5 millisecondes en moyenne, il est considéré comme à risque de prolongation et cela est mentionné dans le RCP. Dans ces conditions, le suivi ultérieur implique fréquemment une surveillance électrocardiographique dans le cadre du développement qui reste à accomplir, ou par le praticien si le médicament dispose déjà d'une AMM.

Il est alors important pour les praticiens de signaler au patient des effets indésirables qui peuvent être associés à une prolongation importante de l'intervalle QT, et ce d'autant plus que le patient présente d'autres facteurs de risques, comme l'hypokaliémie qui majore la prolongation (associée ou non à un traitement diurétique) et qui doit être corrigée, un faible poids corporel (qui augmente d'autant les concentrations d'un médicament pour une dose fixe), une bradycardie (qui majore la prolongation), des coprescriptions susceptibles de prolonger l'intervalle QT en bloquant les canaux potassiques cardiaques (neuroleptiques, macrolides...). Lorsqu'un des médicaments à faible potentialité de prolongation est impliqué dans ces arythmies, il s'agit généralement de patients porteurs de certaines mutations asymptomatiques ou pas des canaux potassiques cardiaques (syndrome du QT long congénital).

En conclusion, cette potentialité par le médicament d'augmenter l'intervalle QT n'est pas un danger en soi mais représente un risque de survenue d'arythmies ventriculaires graves. Le bénéfice/risque de la prescription doit donc toujours être évalué à partir de ce raisonnement.



Calcul du QTc par la Formule de Fridericia :

$$QTc, F = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

- Une patiente de 53 ans aux antécédents de trouble bipolaire et de toxidermie de type pustulose exanthématique aigüe généralisée (PEAG) sous amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin®) présente un tableau de rétention aigüe d'urine pour lequel elle subit une urographie rétrograde avec administration en intra-vésicale d'un produit de contraste iodé (PCI), le iobitridol (Xenetix®). Un mois plus tard, un scanner abdomino-pelvien avec injection du PCI ioméprol (Iomeron®) est réalisé pour le bilan d'une masse ovarienne droite vue à l'échographie. Dix minutes après son administration, la patiente présente un tableau d'angioedème avec œdème de Quincke et éruption urticarienne, résolutif sous corticothérapie IV. La patiente sort d'hospitalisation le jour même. Douze heures après l'examen, elle présente un tableau fébrile à 40°C avec éruption cutanée érythémateuse généralisée prurigineuse sans intervalle de peau saine associée à un œdème des mains et du visage ainsi que des lésions pustuleuses péri-buccales justifiant une hospitalisation en service de dermatologie. À l'examen clinique, il n'y a pas de décollement cutané, d'atteinte muqueuse ou d'adénopathie suspecte. Une sensibilité hypogastrique est retrouvée avec palpation d'une masse latéralisée à droite. L'examen cardiopulmonaire est sans particularité. Le bilan biologique retrouve un syndrome inflammatoire biologique modéré (CRP = 60 mg/L), un bilan hépatique normal et les bilans bactériologiques et virologiques sont négatifs.

L'évolution est spontanément favorable en 7 jours avec application quotidienne d'un émoullient. La biopsie cutanée réalisée est en faveur d'une toxidermie. Les PCI sont suspectés et des tests allergologiques cutanés sont planifiés.

Six jours après ces événements, la patiente est réhospitalisée pour l'exploration chirurgicale de sa masse ovarienne, avec une prémédication par hydroxyzine (Atarax®), la veille au soir de l'intervention. Quelques heures après la prise, apparaît une éruption érythémateuse du torse. Le lendemain matin, elle présente un tableau fébrile à 40°C avec frissons, associé à une nouvelle éruption cutanée érythrodermique et collapsus. L'intervention est annulée. L'interrogatoire poussé de la patiente retrouve la notion d'une prise d'antihistaminique (dexchlorpheniramine - Polaramine®) au cours de la première exploration, non alléguée initialement. Le diagnostic de toxidermie aux antihistaminiques (seuls dénominations communs à ces deux épisodes d'éruption cutanée) est évoqué.

Dans l'attente de la réalisation des tests cutanés allergologiques, tous les antihistaminiques et les PCI sont formellement contre-indiqués chez cette patiente.

Classification des antihistaminiques

Anti-H1 Première génération	Anti-H1 Seconde génération	Anti-H2
Hydroxyzine (Atarax®)	Cetirizine (Virlix®)	Ranitidine (Azantac®, Raniplex®)
Dexchlorpheniramine (Polaramine®)	Levocetirizine (Xyzall®)	Cimetidine (Stomedine®)
Méquitazine (Primalan®)	Desloratadine (Aerius®)	
Alimémazine (Theralène®)	Loratadine (Clarytine®)	
Bromphéniramine (Dimégan®)	Bilastine (Bilaska®)	
Cyproheptadine (Periactine®)	Ebastine (Kestin®)	
	Fexofenadine (Telfast®)	
	Mizolastine (Mizollen®)	



Notre commentaire

Les anti-H1 sont des traitements fréquemment utilisés et indiqués dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques, de l'urticaire chronique, et en prémédication.

Les effets secondaires cutanés liés aux antihistaminiques sont rares. Cependant, plusieurs cas sont décrits dans la littérature depuis 1949 impliquant les anti-H1 de première génération, de deuxième génération et les anti-H2. Ces réactions cutanées sont variables : urticaire, anaphylaxie, exanthème maculo-papuleux ou encore érythème pigmenté fixe. Dans la majorité des cas, le diagnostic de toxidermie aux antihistaminiques est porté devant la positivité des tests de provocation orale (TPO), alors que les tests épicutanés réalisés (prick-test, intra-dermoréaction, patch tests) donnaient des résultats variables. La variabilité de réponse de ces tests allergologiques démontre, outre la responsabilité des antihistaminiques, que les mécanismes physiopathologiques de ces toxidermies sont encore mal connus.

Par ailleurs, des réactions croisées entre différents antihistaminiques ont été décrites (Demoly et col., Assouère et col.) en particulier entre hydroxyzine et cetirizine en raison de leur structure chimique similaire dérivée de la pipérazine, la cetirizine étant un métabolite de l'hydroxyzine. Des réactions croisées ont également été rapportées entre des molécules sans apparenté structurelle et même entre anti-H1 et anti-H2 : Thurot-Guillou et col. ont décrit un cas de toxidermie et d'anaphylaxie avec la dexchlorphéniramine et la ranitidine, confirmé par des tests cutanés (intradermoréaction) revenus positifs pour dexchlorphéniramine, ranitidine et hydroxyzine alors qu'ils ne sont ni de structure apparentée ni de même famille. Ce cas est similaire à celui de notre patiente, mais les tests allergologiques cutanés n'étant pas encore réalisés, nous ne pouvons confirmer pour l'instant le diagnostic ni la réaction croisée entre dexchlorphéniramine et hydroxyzine.

Ce cas illustre la possibilité, bien que rare, de réaction cutanée paradoxale aux antihistaminiques

Des réactions croisées peuvent survenir entre molécules de structure apparentée, entre anti-H1 de première et deuxième génération ou entre anti-H1

et anti-H2. Pour conclure, l'absence d'amélioration voire l'aggravation d'une réaction allergique après la prise d'antihistaminique doit faire envisager leur responsabilité.

- **Bibliographie**
- - Assouère M et col. Cutaneous drug eruption with two antihistaminic drugs of a same chemical family: cetirizine and hydroxyzine. Annales de dermatologie et de venerologie 2002; 129(11) : 1295-1298.
- - Thurot-Guillou C et col. Anaphylactic reaction to ranitidine and dexchlorpheniramine. European Journal of Dermatology, 2007. 17(2), 170-171.
- - Demoly P et col. Hypersensitivity to H1 antihistamines. Allergy, 2000;55(7), 679-679.
- - Lew B et col. Cutaneous drug eruption from cetirizine and hydroxyzine. Journal of the American Academy of Dermatology, 2004;50(6), 953-956.
- - Inomata N et col. Multiple H1 antihistamine induced urticaria. The Journal of dermatology, 2009 ; 36(4), 224-227.
- - Schröter S et col. Urticarial intolerance reaction to cetirizine. Clinical and experimental dermatology, 2002;27(3), 185-187.
- - Cravo M et col. Fixed drug eruption to cetirizine with positive lesional patch tests to the three piperazine derivatives. International journal of dermatology, 2007, 46(7), 760-762.
- - Catelain A et col. Urticaria paradoxically aggravated by H1 antihistamines. Ann Dermatol Venerol 2004; 131 (5): 451-3.

NOUS AVONS LU

POUR VOUS

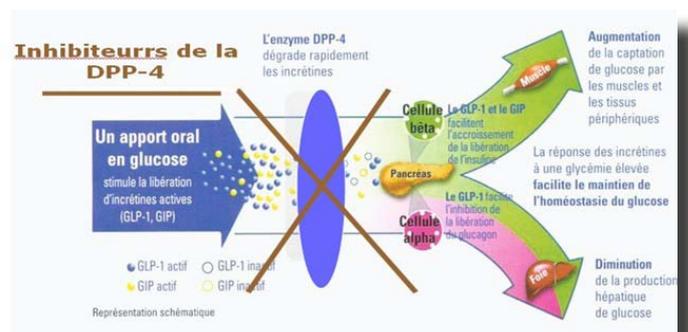
Les gliptines, ou inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) sont une classe récente d'antidiabétiques indiquée dans le diabète de type 2 de l'adulte. Elles agissent en augmentant le taux endogène d'incrétines (appelées GLP1 pour Glucagon-Like peptid 1) et de GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide). Leur prescription se fait soit en monothérapie après échec de la metformine soit en bi ou trithérapie.

Une toxicité hépatique, des cas de pancréatite et des angioedèmes ont été rapportés sous gliptines.

Un article récent fait état de 3 cas de pemphigoïde bulleuse survenus au cours d'un traitement par vildagliptine (Galvus®) chez des patients traités pour un diabète de type 2 survenant de 1 mois à plusieurs années après l'instauration du traitement. L'éruption se manifeste par un érythème généralisé extensif, associé à des bulles cutanées sur les zones de peau saine, sans atteinte muqueuse chez ces patients, ni signes généraux associés (tels qu'une fièvre ou une adénopathie). Le bilan biologique retrouvait une hyperéosinophilie chez deux patients, le diagnostic étant confirmé par biopsie cutanée et/ou immunofluorescence.

Après une amélioration transitoire sous dermocorticoïdes (clobétasol), les lésions ont récidivé et n'ont finalement régressé qu'à l'arrêt définitif de la vildagliptine chez les 3 patients.

Gliptines et pemphigoïde bulleuse



Plusieurs cas de pemphigoïde bulleuse ont été rapportés depuis la commercialisation des gliptines (saxagliptine, sitagliptine et vildagliptine). Cette pathologie auto-immune semble être un effet de classe et le mécanisme de survenue, bien que non encore élucidé à ce jour, pourrait faire intervenir la présence de DPP4 et de GP1 présents dans le tissu cutané.

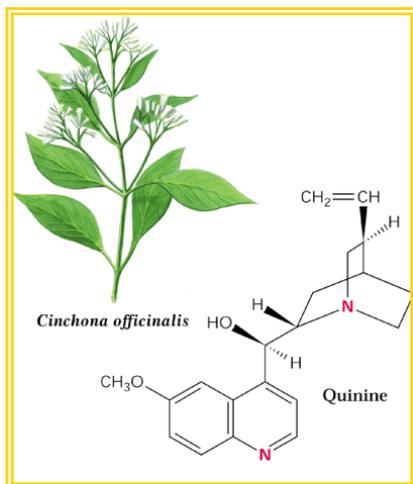
Références :

- Béné J et col. Bullous pemphigoid induced by vildagliptin: a report of three cases. Fundam Clin Pharmacol. 2014 May 24.
- Aouidad I et col. A case report of bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. JAMA Dermatol. 2013 Feb;149(2):243-5.
- Skandalis K et col. Drug-induced bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl peptidase-IV inhibitors plus metformin. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2012 Feb;26(2):249-53.



Et nos plantes...

Un petit tour de la littérature !



1- Une patiente âgée de 78 ans est hospitalisée pour une hématurie associée à des hématomes révélant une thrombopénie sévère. La patiente dit avoir pris de la quinine pour des crampes nocturnes 6 mois auparavant avec une nouvelle prise de 2 comprimés par jour depuis 3 jours. Le test « anticorps plaquettes-quinine » était 100% positif chez cette patiente et l'évolution favorable à l'arrêt du traitement.

Notre commentaire

en France l'Hexaquine® (quinine + thiamine) indiquée dans « le traitement d'appoint de la crampe idiopathique » est sur liste I non remboursée par la CPAM : une mise en garde figure dans la monographie informant les prescripteurs et les patients que « la survenue d'accidents immuno-allergiques à type de thrombopénie, hépatite, allergie, nécessite l'arrêt immédiat et définitif de ce traitement et l'éviction ultérieure de quinine, notamment des boissons en contenant » comme par exemple le Schweppes®.

2- Un jeune patient de 19 ans obèse (120 kg) est hospitalisé pour une perte de connaissance brutale pendant un effort révélant une tachycardie ventriculaire, une hypomagnésémie, un allongement de l'intervalle QT, suivi par plusieurs épisodes convulsifs. On retrouve un régime alimentaire strict (10 cuillères à soupe de riz par jour) associé à une consommation de 15 tasses de thé vert par jour. L'arythmie ventriculaire peut s'expliquer par le déficit en magnésium et une stimulation sympathique liée à la prise excessive de thé vert outre la présence possible de facteurs de risques génétiques non encore identifiés. C'est le premier cas décrit de ce type de toxicité associée avec le thé vert.

Notre commentaire

En France, le produit contenant des extraits hydroalcooliques forts de thé vert Exolise® a été retiré du marché en raison d'une hépatotoxicité sévère. Actuellement le thé vert reste disponible en vente libre dans le cadre des compléments alimentaires.



3- Deux cas d'élévation de l'INR (9,8 et 9,3) chez des patients âgés de 75 et 70 ans traités par warfarine et consommant du Panax® (ginseng + *avena sativa* et *tribulus terrestris*), l'INR s'est normalisé sans modification de la posologie de la warfarine à l'arrêt du Panax®.

Références :

- Mohamed M. « Severe thrombocytopenia in an elderly patient: case report. » Reactions 2014 1489: 32-22.
- Najafian J, Abdar Esfahani M, et al. « Safety of herbal medicine for weight loss. » ARYA Atheroscler 2014 10(1).
- Turfan, M. (2014). « A sudden rise in INR due to combination of Tribulus terrestris, Avena Sativa et Panax ginseng ». Réactions 1494:28.



Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle

Carpipramine (Prazinil®) et retrait d'autorisation de mise sur le marché

L'évaluation des données disponibles relatives aux spécialités à base de carpipramine conclut que le rapport bénéfice/risque de ces produits n'est plus positif. En effet, les bénéfices de ce médicament ne contrebalancent pas les risques de toxicité cardiovasculaire potentiellement grave (arythmies ventriculaires), notamment en cas de surdosage. Par conséquent, l'autorisation de mise sur le marché de ces spécialités sera retirée à compter du 02 Septembre 2014.

<http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/PRAZINIL-50mg-carpipramine-comprime-pellicule-retrait-de-son-autorisation-de-mise-sur-le-marche-a-compter-du-2-septembre-2014-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Nitrofurantoïne (Furadantine®) et rappel sur le bon usage

En raison d'une utilisation persistante hors AMM et de durées de prescription supérieures à celles autorisées, un rappel sur le bon usage des spécialités à base de nitrofurantoïne est effectué.

La nitrofurantoïne est réservée aux filles à partir de 6 ans, aux adolescentes et aux femmes adultes en traitement curatif de cystites documentées dues à des germes sensibles, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfices/risques ne peut être utilisé par voie orale. La durée de traitement est de 5 à 7 jours et les traitements répétés doivent être évités en raison du risque potentiel grave immunoallergique.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Furadantine-R-50-mg-gelule-nitrofurantoïne-Rappels-sur-le-bon-usage-indications-et-duree-de-traitement-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Lénograstim (Granocyte®) et risque de syndrome de fuite capillaire

Depuis sa commercialisation, des cas de syndrome de fuite capillaire (SFC) ont été observés chez des personnes recevant du lénograstim. Ce syndrome a été observé chez des patients traités par chimiothérapie et chez un donneur sain dans le cadre d'une mobilisation des cellules souches progénitrices dans le sang circulant. Les épisodes rapportés ont été de sévérité et de fréquence variables et peuvent être d'évolution fatale. Le SFC est caractérisé par une hypotension, une hypoalbuminémie, un oedème et une hémococoncentration.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Risque-de-syndrome-de-fuite-capillaire-associe-au-lenograstim-Granocyte-R-chez-les-patients-atteints-d-un-cancer-et-chez-les-donneurs-sains-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Hydroxyzine (Atarax®, Hydroxyzine Renaudin®) et allongement de l'intervalle QT

À la suite de la notification de cas de pharmacovigilance rapportant des effets indésirables suggérant un allongement de l'intervalle QT et de résultats d'études non cliniques, une réévaluation du rapport bénéfices/risques de l'hydroxyzine a été initiée. Le risque d'allongement de l'intervalle QT est déjà mentionné dans le RCP de certains médicaments à base d'hydroxyzine. Dans l'attente de la décision finale sur cet arbitrage il convient de prendre en compte ce risque et de respecter les recommandations.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Iclusig-R-ponatinib-medicaments-a-base-d-hydroxyzine-Atarax-R-Hydroxyzine-Renaudin-R-medicament-a-base-d-ivabradine-Procoralan-R-et-Corlentor-R-Retour-d-information-sur-le-PRAC-de-mai-2014-Point-d-information>

Ivabradine (Procoralan® et Corlentor®) et risque combiné de décès cardiovasculaire et d'infarctus du myocarde non fatal

L'analyse de données cliniques préliminaires montre une augmentation statistiquement significative du risque combiné de décès cardiovasculaire et d'infarctus du myocarde non fatal dans un sous-groupe de patients présentant un angor symptomatique et traité par ivabradine, comparativement au groupe placebo. Les patients inclus dans cette étude présentaient notamment une pathologie coronaire stable et un rythme cardiaque d'au moins 70 bpm et recevaient un traitement par ivabradine jusqu'à 10 mg deux fois par jour, soit une posologie plus élevée que la dose d'ivabradine actuellement recommandée (7,5 mg deux fois par jour). Au vu de ces données, une réévaluation du rapport bénéfices/risques de ces médicaments a été initiée.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Iclusig-R-ponatinib-medicaments-a-base-d-hydroxyzine-Atarax-R-Hydroxyzine-Renaudin-R-medicament-a-base-d-ivabradine-Procoralan-R-et-Corlentor-R-Retour-d-information-sur-le-PRAC-de-mai-2014-Point-d-information>

Thiocolchicoside et restrictions d'utilisation

Compte tenu de nouvelles données pré-cliniques indiquant un risque potentiel de génotoxicité du thiocolchicoside utilisé par voie systémique, l'utilisation de ce produit est désormais restreinte. Désormais, le thiocolchicoside doit uniquement être utilisé dans le traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en cas de pathologies rachidiennes aiguës chez les adultes et les adolescents à partir de 16 ans. La posologie et la durée de traitement sont maintenant limitées. Le thiocolchicoside est contre-indiqué pendant la grossesse, au cours de l'allaitement, ou chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Specialites-contenant-du-thiocolchicoside-administrees-par-voie-generale-information-importante-relative-aux-indications-modalites-de-traitement-contre-indications-et-mises-en-garde-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

GLOSSAIRE

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché	ECG : ElectroCardioGramme	PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments	EI : Effet Indésirable	QTc : Intervalle QT corrigé
AVK : AntiVitamine K	EMA : Agence Européenne des Médicaments	RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
ATCD : AnTéCeDent	FDA : Food and Drug Administration	RR : Risque relatif
CI : Contre Indiqué	GIP : Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptid	RTU : Recommandation Thérapeutique d'utilisation
CHMP : Comité des Médicaments à Usage Humain	GLP1 : Glucagon-Like peptid 1	SFC : Syndrome de Fuite Capillaire
CP : ComPrimé	IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion	TDR : Trouble Du Rythme
CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie	INR : International Normalized Ratio	TPO : Test de Provocation Orale
CRP : C Réactive Protéine	IV : Intra-Veineux	VKOR : Complexe Vitamine K epOxyde Reductase
CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance	OMS : Organisation mondiale de la Santé	VKORC1 : Gène Vitamin K epOxyde Reductase Complex subunit 1
CSAPA : Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie	PCI : Produit de Contrasteliodé	
DPP-4 : DipePtidylPeptidase 4	PEAG : Pustulose Exanthématique Aigue généralisée	



.....

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 :

Guillaume Bardy, Bernadette Baldin, Milou-Daniel Drici, Christiane Kouji, Isabelle Lerais, Solo Rakotoarivonina, Fanny Rocher, Anne Spreux, Loïc Startari, Marie Steve.