

Bulletin niçois de Pharmacovigilance

2014 n°11

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



Hypnotiques et parasomnies	Page 1
Amoxicilline et syndrome Baboin	2
Quels sont les effets indésirables attendus du Viscum Album (VA), extrait de gui européen ?	
Risque cardiaque de la saxagliptine (Onglyza®, Komboglyze®)	3
Clozapine et élévation isolée des CPK	4
Bimatoprost et hyperpilosité	
Choix d'un antihistaminique H1 au cours de la grossesse	5
Actualisation du thesaurus des interactions médicamenteuses du 18 août 2014	6
Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle	7
Glossaire	8

ET SI C'ÉTAIT LE MÉDICAMENT ?

Notre commentaire :

Un patient de 76 ans est traité depuis plusieurs années par zopiclone 7,5 mg deux comprimés par jour au coucher pour des insomnies. Quelques jours après une augmentation de la posologie de zopiclone à deux comprimés et demi par jour, le patient a présenté un épisode de lever nocturne objectivé par sa famille durant lequel il effectuait des tâches de rangement, avec une amnésie complète des faits. Quelques jours plus tard, le patient a été retrouvé, en milieu de nuit, par les pompiers errant sur la voie publique, puis a été hospitalisé en urgence. L'examen clinique initial retrouvait une légère désorientation avec amnésie des faits ainsi que des dermabrasions multiples. Les examens d'imagerie n'ont pas mis en évidence de traumatisme profond, et le bilan étiologique de syndrome confusionnel (dont un scanner cérébral, un électroencéphalogramme et un bilan métabolique) était sans anomalie.

Les hypnotiques non-benzodiazépines (zolpidem, zopiclone) sont des médicaments indiqués dans le traitement des insomnies sévères occasionnelles. Ce sont des agonistes des récepteurs GABAA des benzodiazépines, avec une sélectivité pour le sous-type alpha-1 qui leur confère une action plus spécifiquement sédatrice et moins d'effets amnésiants. Ils sont caractérisés par une absorption rapide (concentrations maximales atteintes en 90 minutes en moyenne), une action rapide (environ 30 minutes) et un temps de demi-vie très court (2,4 à 5 heures) comparativement aux benzodiazépines. Ces hypnotiques de nouvelle génération sont efficaces pour une induction rapide du sommeil, en améliorent la stabilité et la qualité avec généralement peu d'effets résiduels et peu d'impact sur le temps de veille en journée.

Cependant, les effets indésirables, en particulier de types neuropsychiatriques, tels que le somnambulisme, la somnolence, les troubles compulsifs alimentaires (sleep-related eating disorder), ou la conduite automobile, sont de plus en plus rapportés. Le somnambulisme est un trouble de l'éveil caractérisé par des comportements initiés durant les stades 3 et 4 du sommeil profond (non-rapid eye movement sleep : NREM sleep) entraînant un réveil partiel sans pleine conscience et une amnésie. Les mécanismes du somnambulisme induits par les hypnotiques restent mal connus. Certains auteurs suggèrent une désensibilisation des récepteurs GABAA par les hypnotiques entraînant une augmentation de l'activité sérotoninergique qui restaurerait le tonus musculaire et laisserait l'activité locomotrice agir selon les activités oniriques correspondantes. Ces effets indésirables neuropsychiatriques sont plus fréquents avec le zolpidem, sont dose-dépendants, et disparaissent à l'arrêt du traitement. L'association à des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), à des inhibiteurs du cytochrome CYP3A4 et l'hypoalbuminémie majorent le risque. Bien que décrits comme rares (moins de 1% dans les études phase IV), des effets neuropsychiatriques peuvent donc survenir avec les hypnotiques. En raison de l'amnésie associée, leur incidence peut être sous-estimée.

Ce cas permet de rappeler aux prescripteurs les règles de bon usage des hypnotiques à savoir l'utilisation à dose minimale efficace, la réduction de la posologie de moitié chez les sujets âgés, le respect des posologies maximales et une durée de traitement aussi brève que possible (ne doit pas excéder 4 semaines dans la mesure du possible).

Inagaki T et col. Adverse reactions to zolpidem: case reports and a review of the literature. Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry. 2010;12(6).

Ganzoni E et col. Zolpidem in insomnia: a 3-year post-marketing surveillance study in Switzerland. The Journal of international medical research. 1995;23(1):61-73.

Tsai JH et col. Zolpidem-induced amnesia and somnambulism: rare occurrences? European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 2009;19(1):74-6.

Drover DR. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotics: zaleplon, zolpidem and zopiclone. Clinical pharmacokinetics. 2004;43(4):227-38. Epub 2004/03/10.

Cartwright R. Re: Pressman, M. Factors that predispose, prime and precipitate NREM parasomnias in adults: clinical and forensic implications. Sleep Med. Rev. 2007; 11: 5-30. Sleep medicine reviews. 2007;11(4):327-9; author reply 9-33.

Mendelson WB. Sleepwalking associated with zolpidem. Journal of clinical psychopharmacology. 1994;14(2):150.

VOS OBSERVATIONS

AU CRPV

Un patient était traité par amoxicilline un gramme trois fois par jour pour une pneumopathie basale fébrile. Le lendemain de la prise apparaissait une éruption érythémateuse localisée aux fesses. Le diagnostic évoqué était celui d'un syndrome Babouin. L'amoxicilline était interrompue et l'évolution était favorable. Les patchs tests à l'amoxicilline en peau saine et en peau lésée se sont révélés négatifs. Le test de provocation orale a été refusé par le patient.

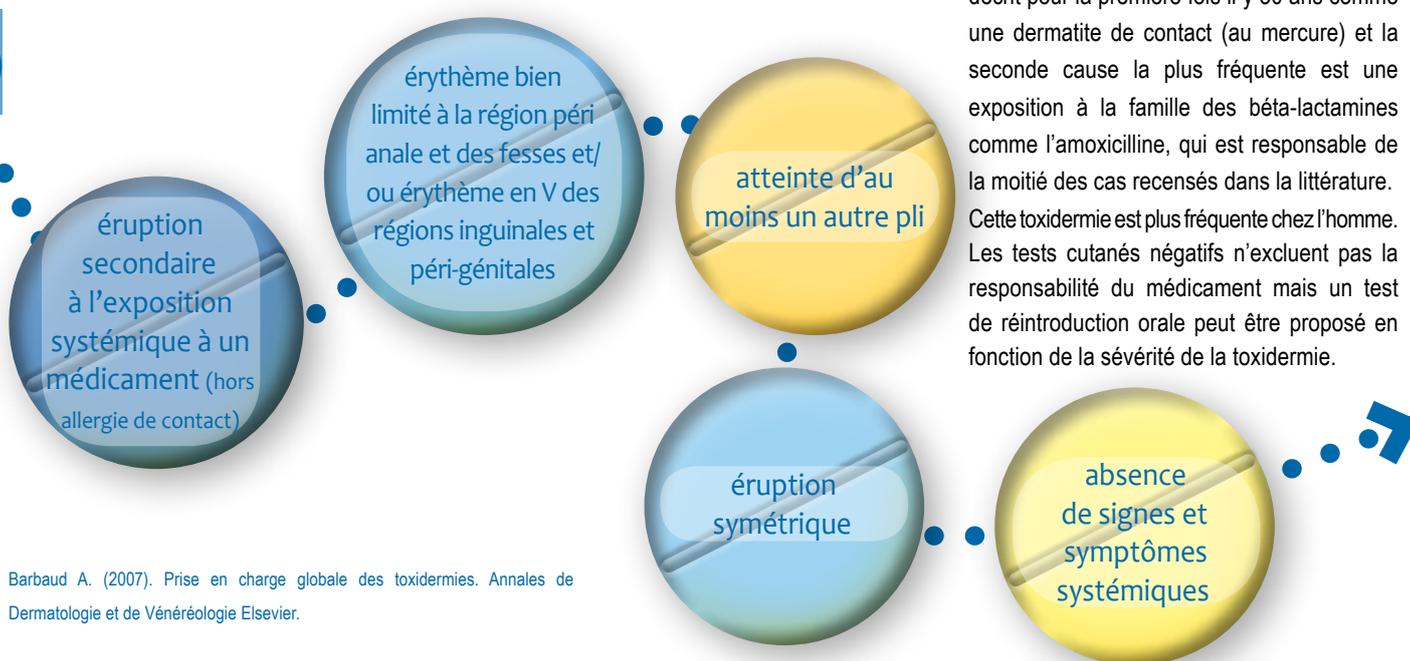
Amoxicilline et syndrome Babouin

Plus récemment ont été regroupés sous l'acronyme SDRIFE (Symmetrical Drug Related Intertriginous and Flexural Exantherma) le syndrome Babouin et les dermatoses atteignant la région pelvienne et les grands plis de flexion. Les critères diagnostiques sont les suivants :



Notre commentaire :

La description du syndrome Babouin est purement clinique, avec un érythème maculopapuleux des grands plis évoquant la région périnéo-fessière des babouins. L'éruption apparaît dans les heures ou jours qui suivent le contact avec l'agent ou le médicament responsable. Ce syndrome a été décrit pour la première fois il y a 30 ans comme une dermatite de contact (au mercure) et la seconde cause la plus fréquente est une exposition à la famille des bêta-lactamines comme l'amoxicilline, qui est responsable de la moitié des cas recensés dans la littérature. Cette toxidermie est plus fréquente chez l'homme. Les tests cutanés négatifs n'excluent pas la responsabilité du médicament mais un test de réintroduction orale peut être proposé en fonction de la sévérité de la toxidermie.



Barbaud A. (2007). Prise en charge globale des toxidermies. Annales de Dermatologie et de Vénérologie Elsevier.

VOS QUESTIONS AU CRPV

Quels sont les effets indésirables attendus du Viscum Album (VA), extraits de gui européen ?

Le Viscum Album appartient à la famille des Loranthaceae, plantes tropicales représentées en Europe par le gui, qui est un parasite des arbres.

La feuille de gui renferme des protéines spécifiques (viscotoxines) et des lectines (dont la viscumine) ayant des propriétés cytotoxiques sur les cellules cancéreuses in vitro, ainsi qu'un potentiel immunostimulant in vitro et in vivo. Une étude multicentrique observationnelle menée en Allemagne sur 1923 patients cancéreux ayant reçu de l'extrait de gui a montré des effets indésirables dose-dépendants : réaction inflammatoire locale et fièvre pour la plupart. De plus, des cas d'hépatotoxicité et de rares cas de réactions anaphylactiques ont été décrits. La Société Française du Cancer précise que ces extraits de gui n'ont pas fait la preuve de leur efficacité (dernière mise à jour en 2008).

Aronson JK. Side effects of herbal medicines. *Meyler's*.2009.

Bruneton J. Plantes toxiques, végétaux dangereux pour l'homme et les animaux. 1999.

Steele LM et col. Adverse Drug Reactions and Expected Effects to Therapy with

Subcutaneous Mistletoe Extracts (*Viscum album* L.) in cancer patients. *EBC and Alternative Medicine*. 2014, 11p.

Hutt N et col. Anaphylactic reactions after therapeutic injection of mistletoe. *Allergol Immunopathol*. 2001;29(5):201-3.

Risque cardiaque de la saxagliptine (Onglyza[®], Komboglyze[®])

Récemment sont parues plusieurs publications sur les risques cardiovasculaires de la saxagliptine, antidiabétique appartenant à la classe des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4).

Le principal essai post-marketing SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus) a été mené auprès de plus de 16000 patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, randomisés pour recevoir de la saxagliptine ou un placebo, et suivis pendant 2 ans. Le critère primaire d'évaluation incluait les décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde (IDM) non mortels, ou accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques non mortels. Ce critère composite est survenu dans les 2 groupes en proportion égale (environ 7%), avec une non-infériorité significative.

La saxagliptine n'apporterait donc pas de bénéfice en termes de prévention des événements cardiovasculaires. Certains auteurs pensent que le temps d'exposition à la molécule n'était pas suffisant pour apporter un bénéfice cardiovasculaire.

A contrario, une augmentation de l'insuffisance cardiaque a été constatée, et les résultats ont été présentés au congrès de l'European Society of Cardiology 2013 (ESC 2013) et publiés dans le New England Journal of Medicine : la saxagliptine était associée à un risque accru d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 27%, l'une des composantes du critère secondaire principal de l'étude (RR=1,27 ; IC95% [1,07-1,51] ; p=0,007).

Des analyses complémentaires ont été demandées par la FDA : les résultats préliminaires suggèrent que le risque est plus important chez les patients qui ont un risque plus élevé d'insuffisance cardiaque à l'entrée dans l'étude, et/ou chez les patients avec un taux de brain natriuretic peptid (BNP) élevé. D'autre part, ce sur-risque serait limité aux 6 premiers mois de traitement (résultats non significatifs au-delà de 6 mois).

Concernant le mécanisme, il n'y a aujourd'hui pas d'explication sur l'effet réel de la gliptine sur la fonction cardiaque. On note simplement qu'il existe

des récepteurs au GLP-1 (peptide dégradé par la DPP-4) au niveau du myocarde.

Sur un plan pratique, les recommandations ne changent pas et le résumé des caractéristiques du produit (RCP) précise que « l'expérience chez les patients insuffisants cardiaques de classe NYHA I-II est limitée, et qu'il n'y a pas d'expérience dans les études cliniques avec la saxagliptine chez les patients de classe NYHA III-IV ».

Certains cardiologues préconisent une vigilance accrue les 6 premiers mois de traitement, d'autres préfèrent ne pas recommander les inhibiteurs de la DPP-4 aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

Scirica B et col. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *New England J Med.* 2013; 369 (14): 1317-26.

FDA drug safety communication: FDA to review heart failure risk with diabetes drug saxagliptin (marketed as Onglyza and Komboglyze). 11-02-2014.

Raz I. SAVOR. Late Breaking Clinical Trials. World Diabetes Congress. Melbourne, 12-06-2013.

VOS QUESTIONS

AU CRPV

Un patient de 80 ans, souffrant de démence à corps de Lewy était traité par clozapine 25 mg : 1,5 comprimé matin et soir depuis un peu plus de 9 mois.

Le bilan de routine mettait en évidence une élévation des CPK = 606 UI/L, une myoglobine = 158 g/L (normales non communiquées). Les transaminases, PAL, bilirubine et gammaGT étaient normales.

Il n'y avait aucune notion de chute ni de signe d'appel clinique.

Les autres traitements (anciens) pris par ce patient étaient les suivants : flécaïnone (Flécaïne®) 100 mg x 2/j, aspirine (Kardégic®) 75 mg/j, midodrine (Gutron®) 2,5 mg x 4/j et sels de potassium (Diffu-K®) 600 mg x3/j.

Après avis du CRPV, la clozapine était poursuivie sous surveillance et les CPK se normalisaient malgré la poursuite du traitement.

NOUS AVONS LU POUR VOUS



Il existe plusieurs analogues de la prostaglandine F2 α (PGF2 α) actuellement disponibles : latanoprost (Xalatan® et génériques), bimatoprost (Lumigan®), travoprost (Travatan®). Ils sont actuellement utilisés comme agent hypotenseur oculaire en favorisant l'écoulement de l'humeur aqueuse. Des effets locaux sont bien décrits tels que hyperhémie conjonctivale, hyperpigmentation de l'iris et de la peau mais également croissance des cils (en longueur et en nombre) et augmentation de la pilosité chez 1 à 10% de la population traitée. Des cas beaucoup plus rares d'hirsutisme sont également rapportés. La réversibilité de ces effets est variable à l'arrêt du traitement, les hyperpigmentations sont souvent peu réversibles.

Le mécanisme d'action par lequel ces molécules entraînent une augmentation de la pilosité serait local, par fixation sur le récepteur prostanoloïde du follicule pileux. Par analogie avec la PGF2 α naturelle, ils prolongeraient la phase d'anagénèse du cil / poil, ce qui a pour conséquence une stimulation de la croissance du poil / cil. Cette propriété est d'ailleurs utilisée en thérapeutique aux USA puisque le bimatoprost a obtenu une autorisation de mise sur le marché en solution ophtalmique dans le traitement de l'hypotrichose du cil !

Kaliaperumal S et col. Hirsutism following the use of bimatoprost eyedrops for glaucoma. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics* 2014, No. 3 (5): 208-210.

Stecchi G et col. Eyelash hypertrichosis induced by topical latanoprost: 6-month follow-up study. *Acta Ophthalmol Scand Suppl.* 2002;236:56-57.

Strober BE et col. Eyelash hypertrichosis in a patient treated with topical latanoprost. *Cutis.* 2001 Feb;67(2):109-10.

Clozapine et élévation isolée des CPK

Notre commentaire :

L'élévation des CPK chez un patient traité par antipsychotique fait toujours redouter une rhabdomyolyse ou un syndrome malin des neuroleptiques, à reconnaître très précocement.

La littérature recense des publications relatant une augmentation isolée des CPK, chez des patients généralement asymptomatiques, et dont le bilan ne retrouve pas d'élévation des transaminases (ou une élévation modeste), de myoglobinurie, d'altération de la fonction rénale. Les CPK peuvent atteindre des valeurs très élevées (à rapporter néanmoins aux normales de chaque laboratoire), de l'ordre de 1000 à 20 000 UI/L.

Cette augmentation ne se reproduit pas toujours lors de réintroductions après interruption du traitement ou après un switch pour une autre molécule. Bien que cette élévation isolée des CPK soit décrite avec tous, elle se produirait plus volontiers avec les antipsychotiques de 2^{ème} génération. Le mécanisme de survenue n'est pas connu. Des hypothèses sont avancées, dont un effet antagoniste sur les récepteurs 5-HT ou une augmentation de perméabilité du sarcolemme (membrane entourant les fibres musculaires).

En pratique, une augmentation des CPK isolée, sans myoglobinurie ni augmentation de créatininémie chez un patient asymptomatique, autorise la poursuite du traitement sous surveillance si la possibilité d'un syndrome malin est formellement écartée.

Herbert Y et col. Serum creatine. Marked Elevations of Serum Creatine Kinase Activity Associated with Antipsychotic Drug Treatment. *Neuropsychopharmacology* 1996;15 (4).

Melkersson K. Serum creatine kinase levels in chronic psychosis patients - a comparison between atypical and conventional antipsychotics. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2006;30: 1277-1282.

Devarajan S et col. Antipsychotic drugs, serum creatine kinase (CPK) and possible mechanisms. *Psychopharmacology* 2000 ;152:122.

Bimatoprost et hyperpilosité

Plusieurs cas d'hyperpilosité, d'hirsutisme au cours de traitements par des collyres d'analogues de la prostaglandine sont rapportés dans la littérature.

Le dernier cas publié concerne une femme de 62 ans traitée pour un glaucome à angle ouvert par du bimatoprost 0,3 mg/ml (Lumigan®). Six mois plus tard, l'examen clinique retrouvait une croissance des cils ainsi qu'une hyperhémie conjonctivale mais également une hyperpilosité sur les joues et la zone sus-labiale (moustache) inesthétique. L'interrogatoire de la patiente ne retrouvait aucun antécédent particulier ni autre prise médicamenteuse. Le bimatoprost était remplacé par une bithérapie composée de timolol et de brinzolamide, avec amélioration de cette hyperpilosité après 7 mois de suivi.

Au total, afin d'éviter tout effet dysesthétique d'hyperpilosité locale, il est important de rappeler au patient d'éviter tout écoulement de collyre hors de l'œil et principalement sur la joue.

LE POINT SUR

Choix d'un antihistaminique H1 au cours de la grossesse

Les antihistaminiques H1 sont communément classés en antihistaminiques de première génération comme la dexchlorphéniramine (Polaramine®), l'hydroxyzine (Atarax®...) ou de deuxième génération comme la cétirizine (Virlix®, Zyrtec®), la loratadine (Clarytine®...).

Les premiers sont très anciens et ont fait l'objet d'évaluations nombreuses et rassurantes au cours de la grossesse mais ils possèdent des propriétés atropiniques et sédatives pour la mère comme pour le nouveau-né.

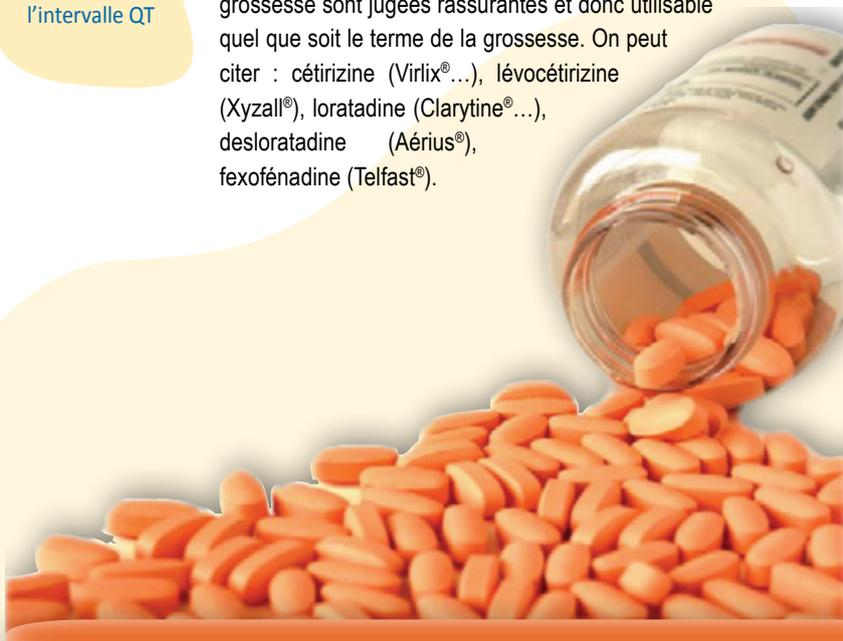
Les seconds sont beaucoup moins sédatifs, tout particulièrement la cétirizine, la lévocétirizine, la loratadine, la desloratadine. Leurs indications sont limitées aux manifestations allergiques. Ils bénéficient de données rassurantes au cours de la grossesse. Comme pour toute prescription chez une femme enceinte, le bénéfice-risque sera évalué chez le couple mère-enfant en tenant compte de l'effet maternel chez la mère et du trimestre de grossesse concerné.



● Rappel :
l'hydroxyzine et
la méquitazine
peuvent allonger
l'intervalle QT

Si un effet sédatif est recherché et en l'absence d'utilisation d'automobile ou de machines, on peut prescrire un antihistaminique de première génération (en évitant la prescription d'hydroxyzine au long cours) aux 1^{er} et 2^{ème} trimestres. La poursuite de cette sous-classe d'antihistaminiques est néanmoins déconseillée au 3^{ème} trimestre pour éviter le risque d'une imprégnation néonatale.

Dans les autres cas, il est préférable d'utiliser un antihistaminique H1 de seconde génération, dépourvu d'effet sédatif, et dont les données concernant la grossesse sont jugées rassurantes et donc utilisable quel que soit le terme de la grossesse. On peut citer : cétirizine (Virlix®...), lévocétirizine (Xyzall®), loratadine (Clarytine®...), desloratadine (Aérius®), fexofénadine (Telfast®).



Principaux Anti-H1 commercialisés

Anti-H1 première génération	Anti-H1 seconde génération
hydroxyzine (Atarax®)	cétirizine (Zyrtec® Virlix®...)
dexchlorphéniramine (Polaramine®)	lévocétirizine (Xyzall®...)
méquitazine (Primalan®)	loratadine (Clarityne®...)
alimémazine (Théralène®)	desloratadine (Aérius®...)
bromphéniramine (Dimégan®)	bilastine (Bilaska®...)
prométhazine (Phénergan®)	ébastine (Kestin®)
	fexofénadine (Telfast®...)
	kétotifène (Zaditen®)
	rupatadine (Wystamm®)

Briggs G et col. Drugs in pregnancy and lactation. Williams and Wilkins. 2011.

Weber-Schoendorfer C et col. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. Reprod Toxicol. 2008 Sep;26(1):19-23.

Källén B. Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2002 Mar;11(3):146-52.

Actualisation du thesaurus des interactions médicamenteuses du 18 août 2014

1.

En raison d'un **risque de maladie généralisée mortelle**, tous les **vaccins vivants atténués** sont **contre indiqués** pendant 3 mois suivant l'arrêt d'un traitement par :

- **Immunosuppresseurs** (ciclosporine, tacrolimus, everolimus, sirolimus, mycophenolate mofetil, mycophenolate sodique)
- **Anti TNF alpha** (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab)
- **Glucocorticoïdes** (en dehors de l'hydrocortisone en traitement substitutif)
 - posologies > 10 mg/j d'équivalent prednisonne (ou > 2 mg/kg/j chez l'enfant ou > 20 mg/j chez l'enfant de plus de 10 kg) pendant plus de 15 jours
 - bolus de corticoïdes

2.

L'aprepitant (Emend®) diminue les concentrations d'**oestrogestatifs ou du progestatif seul**. L'association est classée en **précaution d'emploi**, il est souhaitable de préférer un autre mode contraceptif.

3.

L'ondansetron (zophren®...) en IV associé avec les **médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes** majore le risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. L'association est classée en **précaution d'emploi** et nécessite une surveillance clinique et électrocardiographique.

Vaccins contre la rubéole rougeole oreillons Mmrva pro®, Priorix®
Vaccin contre la fièvre jaune : Stamaril®
Vaccins contre le rotavirus : Rotateq®, Rotarix®
Vaccins contre la varicelle : Varilrix®, Varivax®
Bcg ssi® et vaccin antigrippal nasal Fluenz®

Alerte de la FDA sur la vente sur internet de poudre pure de caféine

Après le décès d'un jeune adolescent, la FDA avertit les consommateurs d'éviter la consommation de poudre de caféine pure disponible en vente libre sur internet.

Une cuillerée à café de cette poudre contient une quantité de caféine similaire à celle de 25 tasses de café : de petites quantités peuvent entraîner une overdose accidentelle.

Les symptômes d'une intoxication à la caféine sont palpitations, tremblements, vomissements, diarrhée, convulsions et coma pouvant conduire à la mort.

Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle

Dénosumab (Prolia[®], Xgeva[®]) et nouvelles recommandations

Afin de minimiser les risques d'ostéonécrose de la mâchoire et d'hypocalcémie pouvant survenir à la suite de la prise des spécialités contenant du dénosumab (Prolia[®], Xgeva[®]), de nouvelles recommandations d'utilisation ont été émises.

Un examen dentaire avec des soins préventifs appropriés est recommandé avant d'instaurer un traitement par dénosumab. De plus, toute hypocalcémie préexistante doit être corrigée avant l'instauration du traitement et la calcémie doit être régulièrement contrôlée.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Prolia-R-denosumab-nouvelles-informations-pour-minimiser-les-risques-d-osteonecrose-de-la-machoire-et-d-hypocalcemie-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Xgeva-R-denosumab-nouvelles-informations-pour-minimiser-les-risques-d-osteonecrose-de-la-machoire-et-d-hypocalcemie-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Dompéridone et nouvelles recommandations

Une légère augmentation du risque d'effets cardiaques graves chez des patients >60 ans, à posologies >30 mg/j, ou en cas de prise concomitante de médicaments allongeant l'intervalle QT ou d'inhibiteurs du CYP3A4 a été confirmée. Par conséquent, de nouvelles recommandations sont diffusées :

- Indication restreinte au seul « soulagement des symptômes de type nausées et vomissements »

- Nouvelles posologies recommandées :

Adultes et adolescents ≥12 ans et >35 kg : 10 mg jusqu'à 3x/jour, sans dépasser 30 mg/j au maximum

Nouveau-nés, nourrissons, enfants (<12 ans) et adolescents <35 kg : 0,25 mg/kg jusqu'à 3x/j sans dépasser 0,75 mg/kg/j au maximum

- Ne pas dépasser une semaine de traitement et utiliser la posologie la plus faible possible

- Contre-indication avec les médicaments allongeant l'intervalle QT ou les inhibiteurs puissants du CYP3A4, en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, en cas d'affections affectant la conduction cardiaque ou encore en cas d'affections cardiaques sous-jacentes.

Leur rapport bénéfice/risque étant désormais défavorable, les spécialités fortement dosées en dompéridone (20 mg) sont retirées du marché à compter du 10 septembre 2014.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Medicaments-contenant-de-la-dompéridone-Nouvelles-recommandations-visant-a-minimiser-les-risques-cardiaques>

Olmésartan (Alteis[®], Alteisduo[®], Axeler[®], Olmetec[®], CoOlmetec[®], Sevikar[®]) et risque d'entéropathies graves

En Juillet 2013, le risque d'entéropathies graves associé aux spécialités à base d'olmésartan (Alteis[®], Alteisduo[®], Axeler[®], Olmetec[®], CoOlmetec[®], Sevikar[®]) avait conduit à des recommandations (prendre avis auprès d'un gastro-entérologue et substituer l'olmésartan par un autre anti-hypertenseur si aucune étiologie non médicamenteuse n'est retrouvée).

En Juillet 2014, de nouvelles données confirment ces recommandations et démontrent que seul l'olmésartan semble associé à une augmentation d'entéropathies sévères. Il ne s'agit pas d'un effet de classe mais d'un effet propre à l'olmésartan.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Specialites-a-base-d-olmesartan-rappel-concernant-le-risque-tres-rare-de-survenue-d-enteropathies-graves-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Ivabradine (Procoralan[®], Corlentor[®]) et réévaluation du rapport bénéfice/risque

L'analyse des résultats préliminaires d'une étude relative à l'ivabradine montre une augmentation du risque combiné de décès cardiovasculaire et d'infarctus du myocarde non fatal chez les patients présentant un angor symptomatique et traités par ivabradine. Aussi, une réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'ivabradine a été décidée par la Commission Européenne.

Dans l'attente des résultats de cette évaluation, il est recommandé :

- Dans la maladie coronarienne, de ne pas initier de nouveau traitement par ivabradine et de considérer les alternatives disponibles. Pour les patients en cours de traitement, de reconsidérer le bénéfice/risque de la poursuite de ce traitement et d'envisager les alternatives disponibles.
- Dans l'insuffisance cardiaque, de prêter une attention particulière aux recommandations du RCP, en particulier concernant la fréquence cardiaque.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Procoralan-R-ivabradine-dans-l-attente-de-l-evaluation-complete-des-resultats-de-l-etude-SIGNIFY-dans-le-cadre-de-la-reevaluation-en-cours-du-benefice-risque-rappel-sur-les-conditions-d-utilisation-dans-le-traitement-symptomatique-de-l-angor-stable-chronique-afin-d-eviter-la-survenue-d-une-bradycardie-potentiellement-dangereuse-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Étifofoxine (Stresam[®]) et modification de l'AMM

À la suite de la réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'étifofoxine, le libellé d'indication ainsi que les données de pharmacovigilance et de pharmacodynamie ont été mis à jour.

L'indication est désormais : « Manifestations psychosomatiques de l'anxiété ».

L'analyse des données de pharmacovigilance disponibles fait apparaître des effets indésirables d'incidence très faible mais pouvant être graves : toxidermies sévères, vascularites ou réactions de type maladie sérique, choc anaphylactique, cytolysse hépatique, hépatite, hémorragies intermenstruelles chez les femmes sous contraception orale, colite lymphocytaire et risque de somnolence en cas de surdosage.

Stresam[®] doit être arrêté chez les patients qui présentent des réactions cutanées ou allergiques ou des troubles hépatiques graves.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Stresam-R-etifofoxine-Modification-de-l-AMM-libelle-d-indication-donnees-de-pharmacovigilance-et-de-pharmacodynamie-Lettre-aux-professionnels-de-sante>



GLOSSAIRE

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché	CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance	ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotoninie
ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments	CYP : Cytochrome P450	IV : IntraVeineux
ADN : Acide Désoxyribo Nucléique	DPP-4 : Inhibiteurs de la DiPeptidylPeptidase-4	NREM : Non Rapid Eye Movement
ATCD : AnTéCeDent	EI : Effet Indésirable	NYHA: New-York Heart Association
AVC : Accident Vasculaire Cérébral	EMA : Agence Européenne des Médicaments	PAL : Phosphatases ALcalines
BNP : Brain Natriuretic peptide	FDA : Food and Drug Administration	RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
CI : Contre Indiqué	GABA : Acide Gamma AminoButyrique	SDRIFE : Symmetrical Drug Related Intertriginous and Flexural Exanthema
CHMP : Comité des Médicaments à Usage Humain	γGT: Gamma GlutamylTransférase	VA : Viscum Album
CP : ComPrimé	GLP-1 : Glucagon-Like Peptide 1	
CPK : Créatine PhosphoKinase	HAS : Haute Autorité de Santé	
	5-HT : 5-HydroxyTryptamine	
	IDM : Infarctus Du Myocarde	



.....

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 :

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

