

Bulletin Niçois de Pharmacovigilance

2012 # 1

**POUR UN ABONNEMENT
GRATUIT AU BULLETIN :**
pharmacovigilance@chu-nice.fr



SOMMAIRE

- 1 EDITORIAL / Remous autour du rapport de l'Académie de Médecine sur les génériques
- 2 VOS QUESTIONS AU CRPV / Association étoricoxib et AVK
MISE AU POINT / ISRS ET HTAP persistante du nouveau-né
- 3 VOS OBSERVATIONS AU CRPV / Interaction complexe AVK
LETTRES AUX PRESCRIPTEURS / Aliskiren et recommandations de prescription
- 4 VOS OBSERVATIONS AU CRPV / Rhabdomyolyse sous statine
NOUS AVONS LU POUR VOUS / IPP et Hypomagnésémie

ET SI C'ETAIT LE MEDICAMENT ?

Comme le concluait naguère la prestigieuse revue JAMA : ... alors qu'aucune évidence ne suggère que les spécialités princeps soient supérieures aux génériques, un nombre substantiel d'éditoriaux préconise la non substitution....

Point n'était besoin de nouvelle polémique comme celle lancée par l'Académie de Médecine, stipulant que « *malgré les garanties apportées par les instances officielles, un certain nombre de malades et de professionnels de santé ne font pas confiance aux produits génériques* »¹.

Ce « pavé dans la mare », selon les médias, nécessite un rappel de ce que sont les médicaments génériques. Ils contiennent le même principe actif en qualité et quantité que les princeps. Comme le principe actif est support de l'activité pharmacologique, c'est le seul raisonnablement à prendre en considération.

C'est vrai que l'effervescence peut être parfois moins bonne, que la dragéification peut laisser à désirer, mais on ne prend pas des médicaments comme des friandises, mais pour leur principe actif. C'est vrai que nos patients ont parfois beaucoup de traitements à prendre et qu'avoir de nouveaux traitements au gré des substitutions peut favoriser la confusion. Cela devrait nous inciter à dé-prescrire, au lieu de toujours prescrire plus et de blâmer les génériques. Leur synthèse ou fabrication, qui se font parfois à l'étranger, sont également critiquées ! C'est pourtant le cas de bon nombre de princeps. Les défauts de contrôle ? Ils concernent également des labos bien implantés dans nos frontières comme l'actualité récente nous l'a montré.

Cette prise de position académique étonnante collige un certain nombre de lieux communs entendus çà et là, qui eux, sont généralement bien confinés à l'intérieur de nos frontières, comme la spasmophilie qui n'existe qu'en France !

Dans ce nouveau document¹ il est entre autres reproché aux génériques :

- ▲ de n'être « pas la copie conforme de la spécialité princeps », ce qui n'a jamais été revendiqué par un générique, qui ne doit contenir que la copie conforme de son principe actif !
- ▲ que « le changement d'excipient peut occasionner des réactions allergiques plus ou moins sévères » en occultant le fait qu'on évite aussi les allergies potentielles liées aux excipients du princeps !

Ce point de vue académique fait appel à un article d'opinion² concernant les génériques soulignant « que 23% des médecins en avaient une opinion négative et 50% des doutes sur la qualité ». Il ne cite évidemment pas les articles qui prouvent scientifiquement le contraire³ !

Pourtant, en 2004 l'Académie de Médecine soulignait à propos des produits homéopathiques : « *le remboursement de ces produits par la Sécurité sociale apparaît aberrant à une période où, pour des raisons économiques, on dérembourse de nombreux médicaments classiques* ». Il en va de même pour les génériques : s'il est normal que la communauté prenne en charge l'activité pharmacologique d'un principe actif, le « confort galénique » dont se pare le princeps après qu'il a atteint la limite de son brevet peut être considéré comme un luxe que nous ne pouvons plus nous permettre.

Nos collègues européens, très en avance sur la prescription des génériques, ne s'y sont pas trompés.

1. Académie Nationale de Médecine : Place des génériques dans la prescription. http://www.academie-medecine.fr/les_rapports.cfm (consulté le 28/2/2012).

2. Shrank WK et al. Physician perception about generic drugs. *Ann Pharmacother*, 2011; 4:31-80.

3. Kesselheim AS et al. *JAMA* 2008; 300: 2514 -26.

VOS QUESTIONS AU CRPV

CHEZ UNE PATIENTE DE 70 ANS SOUS AVK PRÉSENTANT DES LOMBALGIES, PEUT-ON PRESCRIRE DE L'ÉTORICOXIB ?

Lors de la mise sur le marché des inhibiteurs spécifiques de la COX-2 (ou « coxibs »), la survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux était théoriquement plus faible qu'avec les AINS conventionnels.

Lors des études de suivi et de la commercialisation, il a été constaté un certain nombre d'effets indésirables gastro-intestinaux dont des hémorragies digestives et des ulcères compliqués.

Dans l'étude MEDAL destinée à évaluer le risque d'effets indésirables cardio-vasculaires de l'étoricoxib 60 à 90 mg/j versus diclofénac 150 mg/j, sur un effectif de plus de 34 700 patients, les auteurs ont conclu à la survenue de moins d'ulcères gastro-duodénaux avec l'étoricoxib mais à l'absence de différence significative pour les événements digestifs hauts (perforations, sténoses et hémorragies digestives), et ce d'autant plus chez les patients prenant également de l'aspirine à visée anti-agrégante.

En Avril 2004 l'EMA avait conclu que « *les données disponibles n'ont pas montré d'avantage gastro-intestinal significatif et constant pour les inhibiteurs de la COX-2 par rapport aux AINS conventionnels* ».

Le bulletin de l'ADRAC (Adverse Drug Reactions Advisory Committee) de février 2001 mentionne l'interaction célécoxib/warfarine par inhibition du CYP-2C9 conduisant à une augmentation de l'INR et des saignements.

Il est à noter que dans les RCP du Vidal, le célécoxib est métabolisé via le cytochrome P450-2C9 et l'étoricoxib via le CYP-3A4 principalement et le 2D6, 2C9, 1A2 et 2C19 accessoirement. L'INR peut être augmenté après introduction des « coxibs » et doit être étroitement surveillé pendant leur prescription. Dans le dossier Interactions de l'AFSSAPS de septembre 2011, il est indiqué pour l'association AVK et AINS une augmentation du risque hémorragique et donc que leur association est déconseillée avec les AINS (et contre-indiqué avec la phénylbutazone) sans distinction des « coxibs ».

Toutes ces données incitent donc à observer la même prudence dans la prescription des « coxibs » que des AINS conventionnels lors de traitements par anticoagulant.

MISE AU POINT

ISRS ET HTAP persistante du nouveau-né

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ne sont pas considérés comme des agents tératogènes stricto sensu même si certaines de ces spécialités sont associées à un léger sur-risque de malformations (mineures, à type notamment de défaut du septum inter-auriculaire ou inter-ventriculaire). Ils sont souvent largement prescrits chez la femme enceinte, parfois jusqu'en fin de grossesse, exposant alors le nouveau-né à la survenue d'un syndrome de sevrage néonatal.

Depuis 2006, plusieurs travaux ont tenté de démontrer l'existence d'un lien causal entre la prise d'ISRS au-delà de la 20^{ème} semaine d'aménorrhée et la survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAP) chez le nouveau-né.

La prévalence de l'HTAP du nouveau-né est de 1 à 2 %, grevée de 10 à 20 % de décès malgré une prise en charge adaptée.

Une étude cas-témoin américaine¹ avait inclus 377 cas de nouveau nés atteints comparés à 836 témoins et identifié ainsi un sur-risque d'HTAP chez les nouveaux-nés exposés en fin de grossesse (Odds Ratio 6,1 IC95[2,2-16,8]) soit un risque multiplié par 6.

Une deuxième étude, elle aussi rétrospective² a évalué ce risque de survenue à 2,4 IC95[1,2-4,3] en cas d'exposition au cours de la grossesse et à 3,6 IC95[1,2-8,3] en cas d'exposition pendant les dernières semaines.

Trois études sont venues contredire ces résultats dont celle de Wichman³ qui rassemblait 808 expositions aux ISRS parmi 25124 naissances et relevait 16 cas d'HTAP néonatale dont aucun dans le groupe exposé aux ISRS.

Très récemment, une grande étude de cohorte⁴ portant sur 1,6 millions de nouveaux-nés a identifié 17 053 expositions aux ISRS avant la 8^{ème} semaine et 11 014 après la 20^{ème} semaine de grossesse. Ce travail a confirmé l'existence d'une association entre la prise d'ISRS pendant la grossesse et l'HTAP du nouveau-né. Le risque est de 3 pour 1 000 expositions au cours du dernier trimestre (Odds Ratio 2,1 IC95[1,5-3]) et de 1,9 pour 1 000 expositions en tout début de grossesse (Odds Ratio 1,4 IC95[1,0 à 2,0]), pour un risque de 1,2 pour 1 000 chez les enfants non exposés.

En conclusion, même si ce risque est faible, la gravité de cette complication mérite qu'il en soit tenu compte dans l'appréciation du rapport bénéfice/risque d'un traitement par ISRS au cours de la grossesse.

1. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, Mitchell AA. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med.* 2006 Feb 9;354(6):579-87. PubMed PMID: 16467545.
2. Källén B, Olausson PO. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008 Aug;17(8):801-6. PubMed PMID: 18314924.
3. Wichman CL, Moore KM, Lang TR, St Sauver JL, Heise RH Jr, Watson WJ. Congenital heart disease associated with selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(1):23-7. PubMed PMID:19121250; PubMed Central PMCID: PMC2664566.
4. Kieler, H., M. Artama, et al. (2011). "Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries." *BMJ (Clinical research ed.)* 344: d8012.

VOS OBSERVATIONS AU CRPV

ELÉVATION DE L'INR SOUS AVK : INTERACTIONS COMPLEXES DE LA CIPROFLOXACINE, DE LA DÉNUTRITION ET DE L'INSUFFISANCE RÉNALE

Une patiente de 89 ans, hypertendue, épileptique et avec un antécédent d'AVC ischémique a été traitée par ciprofloxacine (Ciflox®) 500mg deux fois par jour par son médecin traitant pour une suspicion d'infection urinaire. Cette patiente est par ailleurs anticoagulée au long cours par fluindione (Préviscan®) à la posologie de 15 mg par jour (¾ de comprimé) avec des chiffres d'INR bien équilibrés.

La patiente a été hospitalisée par la suite pour fièvre et altération de l'état général, le dernier bilan fait en ville objectivant une créatininémie à 300 µmol/L (N=45-106 µmol/L) et un INR à 5,13 (INR cible entre 2 et 3). La patiente est adressée à l'hôpital, déshydratée et dénutrie (albuminémie à 21g/L, N=33-50 g/L). L'INR aux urgences est à 6,81.

Trois facteurs peuvent expliquer l'élévation de l'INR chez cette patiente :

- ▲ Le premier facteur, le plus important est l'**interaction entre la ciprofloxacine et la fluindione**. En inhibant certains cytochromes P450, dont le 2C9 qui métabolise la fluindione au niveau hépatique, la ciprofloxacine augmente l'effet de l'anticoagulant et le risque hémorragique. Cette association est une précaution d'emploi dûment répertoriée. La posologie de l'AVK doit être adaptée pendant et après un traitement par fluoroquinolone avec des INR plus fréquents pour éviter les conséquences d'une telle interaction. De plus, tout antibiotique, en diminuant la flore intestinale et les apports de vitamine K qui lui sont liés peut augmenter l'activité anticoagulante des AVK.
- ▲ L'**insuffisance rénale aiguë** survenue dans ce contexte d'infection urinaire et de déshydratation peut contribuer à l'élévation de la concentration sanguine de la fluindione qui est éliminée, comme son métabolite, par le rein. La diminution de la fonction rénale s'accompagne de l'augmentation de la demi-vie du principe actif et de son action.
- ▲ Enfin les **AVK, dont la fluindione fait partie, ont leur fraction libre qui est active et sont des molécules extrêmement liées aux protéines plasmatiques (pour la fluindione 97% à l'albumine)**. L'hypoalbuminémie de cette patiente entraîne une augmentation de la fraction libre d'AVK avec un risque d'INR augmenté, et ce, notamment chez les personnes âgées qui sont souvent dénutries.

La combinaison de ces trois facteurs : augmentation de la fraction libre de la fluindione, diminution de son métabolisme et de son

élimination ont concouru à l'élévation anormale de l'INR chez cette patiente. Ces paramètres sont toujours importants à évaluer chez les patients anticoagulés par AVK afin de pouvoir adapter précisément la posologie nécessaire au maintien d'un INR cible.

LETTRES AUX PRESCRIPTEURS

aliskiren (Rasilez®, Rasilez HCT®) et nouvelles recommandations de prescription

Pourquoi ?

Une étude internationale a été menée sur la prescription d'aliskiren chez des patients diabétiques de type II : lors de l'analyse intermédiaire, a été observé une incidence plus élevée d'événements indésirables liés à un accident vasculaire cérébral non fatal, à des complications rénales dont l'insuffisance rénale aiguë, à une hyperkaliémie et à une hypotension.

L'aliskiren est contre indiqué en association avec les IEC ou ARA II chez les patients présentant :

- ▲ un diabète de type I ou II
- ▲ une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/mn)
- ▲ L'aliskiren en association avec les IEC ou ARA II n'est pas recommandée chez les autres patients.

RHABDOMYOLYSE

SOUS STATINE

ATTENTION AUX INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Un homme âgé de 78 ans est hospitalisé pour prise en charge d'une légionellose. Un traitement par Zéclar® (clarithromycine) et Tavanic® (lévofloxacine) est alors instauré. Il est traité au long cours par Kardegic® (acétylsalicylate de lysine), Kerlone® (bétaxolol), Fludex® (indapamide), Micardis® (telmisartan), Inexium® (ésoméprazole), Inegy® (ézétimibe, simvastatine), Praxilène® (naftidrofuryl), Lévothyrox® (lévothyroxine sodique) et Lantus® (insuline glargine). Dès les premiers jours, le patient se plaint de douleurs musculaires qu'on attribue à la légionellose. Un bilan de routine met en évidence des fonctions hépatiques perturbées 10 jours après le début du traitement avec ASAT = 1244 UI/L (34N), ALAT = 578 UI/L (14N) et une créatininémie à 143 µmol/L (N=45-106 µmol/L). Malgré l'arrêt de l'antibiothérapie, le bilan hépatique est toujours perturbé les jours suivants (ASAT = 1857 UI/L soit 50N, ALAT = 1189 UI/L soit 29N et CPK > 30 000 UI/L soit 158N). Inegy® est alors arrêté et le patient réhydraté. L'évolution sera spontanément favorable par la suite.

NOTRE AVIS

Inegy® est une association fixe de simvastatine et d'ézétimibe. Les « statines » et notamment la simvastatine exercent une toxicité musculaire qui peut se manifester par des myalgies mais qui peut aller jusqu'à la rhabdomyolyse. Ces effets indésirables sont bien décrits (cf par exemple notre bulletin N°141). Le risque de survenue de ces manifestations est majoré lors de l'utilisation de fortes posologies en statines, chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal, ou dans certaines situations pathologiques (hypothyroïdies, myopathies...). Certaines associations médicamenteuses exposent également le patient à la toxicité musculaire des statines lorsqu'ils inhibent leur métabolisme et augmentent leur concentration plasmatique (comme les inhibiteurs du CYP450 3A4) ou encore les médicaments qui ont une toxicité musculaire intrinsèque (tels que les fibrates ou l'ézétimibe) et sont susceptibles d'être co-administrés. Les macrolides, comme la clarithromycine, sont des inhibiteurs du CYP3A4. De ce fait, leur association à la simvastatine est contre-indiquée. Dans l'observation présentée ci-contre, le patient présentait beaucoup de facteurs de risques statine : c'est un sujet âgé, hypothyroïdien, et qui prend concomitamment de l'ézétimibe. L'ajout d'un macrolide à statine a très rapidement entraîné une toxicité musculaire. Ce cas illustre la survenue d'un effet indésirable connu et non identifié immédiatement car il résulte d'une interaction médicamenteuse entre un macrolide et la simvastatine dans le cadre d'une association médicamenteuse fixe.

NOUS AVONS LU POUR VOUS

IPP AU LONG COURS ET RISQUE D'HYPOMAGNÉSÉMIE

Le magnésium est l'ion intracellulaire le plus abondant après le potassium : il est principalement absorbé dans l'iléon par transport actif ou diffusion passive à travers des canaux membranaires (TSM6). Son excrétion est rénale. Son taux varie de 1.8 à 3 mg/dL.

Les étiologies de l'hypomagnésémie sont soit une malabsorption intestinale soit une perte rénale. Les symptômes cliniques apparaissent avec des taux inférieurs à 1.5 mg/dl : ce sont des signes neuromusculaires tels qu'asthénie, hyperexcitabilité musculaire, convulsions et vertiges ou des signes cardiovasculaires à type de arythmies ventriculaires, hypokaliémie et hypocalcémie pouvant conduire à la tétanie.

Depuis 2006, 31 cas d'hypomagnésémie¹ avec des IPP pris au long cours (oméprazole pour la majorité des cas) ont été publiés avec pour 5 d'entre eux une ré administration positive. Le délai de survenue varie de quelques mois à plusieurs années. L'évolution est toujours favorable à l'arrêt de l'IPP.

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer cet effet : l'hypochlorhydrie ou l'association d'une infection à *Giardia Lamblia*² induite par l'IPP modifierait l'absorption du magnésium au niveau de l'iléon.

Les professionnels de santé et les patients seront informés du risque d'hypomagnésémies sévères et qu'une surveillance de la magnésémie devra être réalisée avant de commencer l'IPP et périodiquement durant le traitement pour les patients traités au long cours et pour ceux qui prennent concomitamment des médicaments pouvant provoquer des hypomagnésémies (diurétiques ...)³.

1. Cundy T, Mackay J, Hypomagnesaemia H. Proton Pump Inhibitors and Severe Hypomagnesaemia. Current Opinion in Gastroenterology 2011,27:180-185
2. Francois M, Levy-Bohbot N, Caron J, Durlach V, editors. Chronic use of proton-pump inhibitors associated with giardiasis: A rare cause of hypomagnesemic hypoparathyroidism? 2008.
3. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/01/WC500120115.pdf



PENSEZ À NOUS SIGNALER VOS EFFETS INDÉSIRABLES.

DÉCLARATION POSSIBLE EN LIGNE SUR

[HTTP://CENTRE-PHARMACOVIGILANCE-NICE.FR](http://CENTRE-PHARMACOVIGILANCE-NICE.FR)

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



**Centre
Hospitalier
Universitaire
de Nice**

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

[HTTP://CENTRE-PHARMACOVIGILANCE-NICE.FR](http://CENTRE-PHARMACOVIGILANCE-NICE.FR)

DRS. B. BALDIN, M.D. DRICI, D. KOENIG, C. KOUJI, I. LERAI, F. ROCHER, A. SPREUX