

Echos de Pharmacovigilance

Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance du Grand-Est vous informent...



N° 4

JUILLET –
A O U T
2 0 1 3

DANS CE
NUMÉRO :

Alertes des autorités de
Santé p 1-3

Antidiabétiques de la
classe des
incrétinomimétiques et
effet indésirables
pancréatiques

Inhibiteurs de la Pompe
à Protons : gare aux
interactions ! p 3

Vous nous avez
rapporté...

COMITÉ DE
RÉDACTION :

Médecins et pharmaciens
des Centres Régionaux de
Pharmacovigilance
d'Alsace, de Bourgogne,
de Champagne-Ardenne,
de Franche-Comté et de
Lorraine.

EDITO

Les quartiers d'été de la pharmacovigilance.

A peine la chaleur arrivée... Voici les premières alertes sur médicaments et canicule ! Déshydratation, phototoxicité, altération des médicaments par la chaleur ... De notre côté, un dispositif (orchestré par le CRPV de Toulouse) doit permettre une évaluation de l'impact de conditions climatiques extrêmes, surtout chez les plus fragiles. Et de votre côté, êtes vous au point pour une pharmacovigilance estivale ?

Faisons un test rapide :

- a) Médicaments susceptibles d'altérer la fonction rénale
 AINS candésartan sitagliptine produits de contraste iodés
- b) Médicaments dont la pharmacocinétique est modifiée par une déshydratation
 sels de lithium antiépileptiques metformine statines
- c) Le paracétamol n'est pas efficace en cas de « coup de chaleur » vrai faux

Pas de panique, toutes les réponses sont en dernière page !

Question bonus : pensez-vous que les « vieux médicaments » sont sans danger ?

Vous avez raison d'hésiter... Pensons à la colchicine, à la codéine, à l'aspirine, à la metformine... De quoi donner envie de se plonger dans ce bulletin pour se rafraîchir la mémoire !
Le CRPV de Lorraine

Alertes des Autorités de Santé

Rappel sur le Plan canicule de cet été

Comme chaque année en période estivale, l'ANSM a fait une mise au point sur le bon usage des médicaments en cas de vague de chaleur en ciblant les populations à risque et les médicaments à prendre en considération. Les populations à risque sont les nourrissons, les enfants et les personnes âgées et/ou dépendantes ainsi que les patients souffrant d'une pathologie chronique qui nécessite un traitement. L'isolement augmente le risque.

Concernant le patient, il est demandé aux professionnels de santé :

- d'évaluer régulièrement l'état d'hydratation notamment en cas de prescription de diurétique par exemple,
- de lister tous les médicaments consommés par le patient en tenant compte de l'automédication et de réévaluer leur intérêt,
- d'éviter la prescription d'AINS (néphrotoxicité en cas de déshydratation) ; de ne pas prescrire de paracétamol en cas d'hyperthermie liée à un coup de chaleur.

Les médicaments à prendre en considération sont ceux susceptibles :

- d'aggraver un coup de chaleur ou un syndrome d'épuisement-déshydratation par troubles électrolytiques,
- d'altérer la fonction rénale ; profil cinétique susceptible d'être affecté par la déshydratation,
- de perturber la thermorégulation,
- d'induire une hyperthermie,

- d'aggraver indirectement les effets de la chaleur.

Lien ANSM : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a537c399c26f20a68833cdc4496138ac.pdf.

Méfloquine : actualisation du profil de tolérance

La méfloquine (Lariam®) a fait l'objet d'une lettre aux professionnels de santé début juillet 2013 pour leur rappeler certains effets indésirables connus ou nouvellement identifiés lors d'un traitement prophylactique par méfloquine. Elle est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents de troubles neuropsychiatriques ou de convulsions. En cas de survenue de troubles neuropsychiatriques, un traitement alternatif du paludisme doit se substituer à la méfloquine. D'autres effets indésirables tels des réactions anaphylactiques, des pneumopathies potentiellement d'origine allergique, des troubles hématologiques (agranulocytose, anémie aplasique ...), des troubles hépatiques ont aussi été rapportés. L'information sur les troubles du rythme cardiaque est elle aussi renforcée. Rappelons qu'en raison d'une 1/2 vie très longue de la méfloquine, les troubles peuvent survenir après l'arrêt de la méfloquine et/ou durer plusieurs mois après l'arrêt de la méfloquine.

Alertes suites...

Méthylphénidate

En raison des effets indésirables potentiels et du risque de mésusage du méthylphénidate, indiqué dans la prise en charge du déficit de l'attention et de l'hyperactivité chez l'enfant de 6 ans et plus, une surveillance renforcée avec plan de minimisation des risques a été mise en place. L'état des lieux confirme une balance bénéfique/risque positive dans les conditions d'utilisation définies par l'AMM. Une brochure d'information à destination des patients est disponible sur le site de l'ANSM.

Olmésartan et entéroopathies graves

En juillet 2013, la FDA a rapporté des cas graves d'entéroopathie chez des patients traités par olmésartan motivant une modification du RCP. L'ANSM recommande qu'en cas de signes cliniques évocateurs d'entéroopathie, un avis auprès d'un gastroentérologue soit pris. Ces entéroopathies se manifestent par une diarrhée chronique sévère s'accompagnant de perte de poids nécessitant quelquefois une hospitalisation prolongée notamment en raison d'une déshydratation avec insuffisance rénale fonctionnelle, hypokaliémie et acidose métabolique. Ces troubles peuvent survenir après plusieurs mois ou plusieurs années de traitement. Les biopsies duodénales ont montré une atrophie villositaire simulant une maladie cœliaque. Une atteinte gastrique et colique a pu être observée. L'arrêt de l'olmésartan entraîne généralement une amélioration. Cet effet indésirable n'a pas été observé avec d'autres inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine II.

Almitrine (Vectarion®)

Les AMM des médicaments administrés par voie orale et contenant de l'almitrine sont retirées dans les pays membres de l'UE pour des raisons de sécurité : perte de poids et neuropathie périphérique. En France, ce retrait est intervenu le 25 juillet 2013 avec rappel des lots à cette date.

pancréatiques

L'arsenal thérapeutique du diabète de type 2 s'est enrichi ces dernières années de plusieurs classes nouvelles et prometteuses, mais qui présentent néanmoins des effets indésirables non négligeables. Les thiazolidinediones (glitazones) ont été suspendues, restreintes ou déremboursées en France devant le risque de développement de tumeurs de vessie. Les incrétinomimétiques, très prescrits actuellement, sont des insulinosécréteurs (comme les sulfamides). Ils reproduisent l'action des incrétines¹ (**IN**testine se**CRE**Tion **IN**suline) qui sont des hormones intestinales favorisant la sécrétion d'insuline. Deux d'entre elles sont identifiées : le GIP (glucose-dependent insulintrophic peptide) et le GLPI (glucagon-like peptide I). La restauration de l'activité des incrétines peut être envisagée :

1. par la supplémentation par une incrétine exogène de type GLPI : exénatide (Byetta®) et liraglutide (Victoza®), ces deux spécialités sont injectables,
2. par la prévention de leur dégradation par une enzyme spécifique la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) : les gliptines (sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine) par voie orale.

Ces médicaments apportent, selon la HAS, un service médical rendu important (SMR) mais une amélioration modeste (ASMR IV). Ils sont largement utilisés en France en monothérapie ou bithérapie, en association libre ou fixe avec la metformine, voire avec l'insuline.

Les médicaments de cette famille font l'objet, depuis le début de leur mise sur le marché, d'un plan de gestion des risques européen et d'un suivi national français en particulier **sur le risque pancréatique**.

Sur ce sujet les données des essais cliniques étaient limitées. Avec le liraglutide, une augmentation de l'incidence des pancréatites aiguës par rapport au comparateur avait pu être objectivée, mais la plupart des essais contrôlés ne permettaient pas de conclure. En post AMM, l'agence américaine (FDA) a rapporté rapidement des cas de pancréatite avec l'exénatide. Bien que des études rétrospectives réalisées à partir des notifications spontanées n'aient pas démontré d'augmentation du risque de pancréatite chez les diabétiques de type 2 traités par exénatide et sitagliptine, des cas de plus en plus nombreux de pancréatites aiguës graves sont déclarés en Europe et en France avec tous les incrétinomimétiques.

Une publication récente² montre également que les inhibiteurs de la DPP4 augmentent, faiblement mais significativement, la lipasémie et l'amylasémie chez les diabétiques de type 2, comparativement à la metformine.

Par ailleurs, *malgré l'absence de preuves scientifiques suffisamment robustes*, des inquiétudes se font jour sur le potentiel de carcinogénéité de la classe des incrétinomimétiques sur le pancréas en raison des effets de métaplasie potentielle des cellules ductales chez le rongeur, mais aussi de prolifération et dysplasie des cellules β et d'hyperplasie des cellules α avec risque potentiel d'évolution vers des tumeurs neuroendocrines du pancréas chez l'homme³. Ces inquiétudes ont motivé le déclenchement européen de la réévaluation de l'ensemble des données précliniques et cliniques sur ce sujet.

Actuellement, les Pharmacovigilances européenne et française confirment le risque de pancréatite chez les patients diabétiques de type 2 traités par incrétinomimétiques ce qui doit inciter les professionnels de santé à suivre les recommandations suivantes :

Le CRPV de Bourgogne

- **Respecter l'utilisation de ces molécules en deuxième intention selon les recommandations de la HAS⁴ qui soulignait déjà (rapport de l'IGAS de 2012) une exposition plus importante en France que dans les autres pays européens**
- **Évoquer et rechercher une pancréatite devant toute manifestation clinique pouvant faire évoquer ce diagnostic**
- **Ne pas réintroduire d'incrétinomimétiques en cas d'antécédent de pancréatite à l'un des médicaments de cette classe**
- **Notifier tous les cas suspects d'atteinte du pancréas, comme tous les autres effets indésirables**

1. Diabète de type 2, analogues GLPI et inhibiteurs DPP4: dossier du CNHIM, 2012. 33, 3 - Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique de type 2 - 2. Tokuyama H et al. Diabetes Res Clin Pract. 2013;100(3):e66-9 - 3. Butler AE et al. Diabetes. 2013;62(7):2595-604 - 4. Recommandations HAS, ANSM, www.has-sante.fr

Alertes suites

Suspension d'AMM du tétrazépam (Myolastan® et ses génériques)

Tous les états membres de l'UE ont suspendu l'AMM des médicaments à base de tétrazépam (Myolastan® et ses génériques) avec rappel de toutes les boîtes disponibles sur le marché et ceci à partir du 08 juillet 2013 en France. Le tétrazépam est une benzodiazépine indiquée dans le traitement des contractures douloureuses. Cette suspension est motivée par la survenue de réactions cutanées rares mais quelquefois graves. Ces réactions ont remis en cause le rapport bénéfice-risque.

Lénalidomide (Revlimid®)

Le lénalidomide est autorisé depuis fin juin 2013 dans le traitement "des patients présentant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un syndrome myélodysplasique de risque faible ou intermédiaire associé à une anomalie cytogénétique de type délétion 59 isolée lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées".

En raison du risque tératogène et du profil de sécurité, un plan de minimisation du risque est en cours avec notamment un programme de prévention des grossesses.

Retrouvez toutes les alertes de l'ANSM sur :

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite>

Le CRPV d'Alsace

Inhibiteurs de la Pompe à Protons : gare aux interactions !

Les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) font partie des médicaments les plus prescrits en France et font l'objet de nombreuses interactions médicamenteuses plus ou moins bien connues.

Outre les interactions « classiques » liées à l'inhibition des cytochromes CYP3A4, 2C19 voire de la glycoprotéine P (pompe à efflux), les IPP, de par leur mécanisme d'action, peuvent interférer avec l'absorption des principes actifs co-administrés. En effet, un principe actif ne peut être absorbé que sous forme dissoute faisant de l'étape de dissolution gastrique un facteur limitant de l'absorption qui elle même dépend notamment du pH du milieu et des caractéristiques physicochimiques de la molécule. De ce fait, l'augmentation du pH gastrique, lié à un traitement par IPP, diminue l'absorption des bases faibles et augmente celle des acides faibles.

C'est le cas, par exemple, des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), thérapie ciblée anti cancéreuse. Les ITK sont de petites molécules inhibant spécifiquement l'activité enzymatique tyrosine kinase de certains récepteurs en se fixant de façon compétitive sur le site de liaison de l'ATP des tyrosines kinases. Les ITK sont généralement solubles en milieu acide et leur solubilité diminue rapidement à pH supérieur à 4 - 6.

D'une manière générale, l'élévation de pH induite par les IPP entraîne une diminution de l'absorption de certains médicaments mais plusieurs conditions doivent être réunies. Les médicaments doivent avoir une absorption dépendante du pH, avoir une solubilité qui décroît rapidement pour des valeurs de pH allant de 1 à 4 et ne doivent pas être solubles à des pH supérieurs au pH gastrique. C'est le cas de l'imatinib (Glivec®), dont la solubilité décroît avec l'augmentation du pH alors qu'il reste très soluble entre 6 et 8. L'administration concomitante d'IPP impacte donc peu son absorption.

D'après une revue des données de la littérature, il semblerait que l'interaction médicamenteuse ITK/IPP soit plus marquée avec le dasatinib (Sprycel®), l'erlotinib (Tarceva®), le gefitinib (Iressa®) et le nilotinib (Tasigna®).¹

En effet, l'administration concomitante de 40 mg d'oméprazole pendant 4 à 7 jours induit une diminution de la biodisponibilité de 40% pour le dasatinib et de 46% pour

l'erlotinib. Concernant le nilotinib, une réduction de 34% de la biodisponibilité a été observée en cas de co-administration avec 40 mg d'oméprazole sur 5 jours. Cette interaction est à prendre en compte puisque souvent méconnue et difficile à anticiper.

De plus, les IPP se fixent de façon irréversible à la pompe H⁺/K⁺/ATPase et entraînent une réduction de l'acidité gastrique pendant 24 à 48 heures. Le décalage des doses d'IPP et d'ITK n'aurait donc pas d'impact sur leur absorption.^{1,2}

Les IPP sont de prescription courante mais exposent à de nombreuses interactions auxquelles il faut penser.

Alors restez vigilants et n'oubliez pas de déclarer à votre Centre Régional de Pharmacovigilance !

Le CRPV de Franche-Comté

1. Budha NR, Frymoyer A, Smelick GS, Jin JY, Yago MR, Dresser MJ, Holden SN, Benet LZ, Ware JA. Drug absorption interactions between oral targeted anticancer agents and PPIs: is pH-dependent solubility the Achilles heel of targeted therapy? Clin Pharmacol Ther. 2012 Aug;92(2):203-13.
2. Goodman & Gilman's; the pharmacological basis of therapeutics. 12e edition. Pharmacotherapy of gastric acidity, peptic ulcers, and gastroesophageal reflux disease. p 1311-1312

En bref

Les inhibiteurs de la pompe à protons présentent de nombreuses interactions médicamenteuses dont certaines peu connues :

- **Interaction ITK/IPP par diminution de leur absorption via une élévation du pH gastrique,**
- **40 mg d'oméprazole diminue la biodisponibilité du dasatinib de 40%,**
- **Interaction valable pour les molécules dont l'absorption est pH-dépendante, dont la solubilité décroît rapidement entre pH 1 à 4 et non solubles au pH supérieur au pH gastrique.**

Vous nous avez rapporté... Quand l'examen clinique complet reste primordial !

Une patiente de 57 ans présente depuis plusieurs mois un prurit dorsal. Elle souffre depuis 1989 d'une spondylarthrite ankylosante HLA B27 positive traitée par étanercept (Enbrel®) depuis 2011. Cette patiente de phototype IIIB consulte le 6 avril 2013. L'examen clinique met en évidence un naevus dorsal de 0.6 cm dans le plus grand axe correspondant à une lésion suspecte dont l'exérèse est effectuée aussitôt. L'état général de la patiente est bon, il n'existe pas de nodule palpable sous cutané ni d'autre lésion suspecte sur l'ensemble du revêtement cutané. Les aires ganglionnaires sont libres. L'histologie met en évidence un mélanome SSM avec croissance verticale. L'indice de Breslow, mesurant l'épaisseur tumorale maximale et permettant d'évaluer le pronostic de survie globale à 5 ans, est de 1 mm avec 1 mitose/mm². Les sections chirurgicales sont normales avec des marges saines à 2 mm. Une reprise de cicatrice est effectuée avec des marges de 1 cm et prélèvement d'un ganglion sentinelle. La patiente sera surveillée cliniquement de façon trimestrielle et échographiquement au niveau des aires ganglionnaires tous les 6 mois. Les recommandations de bonne photoprotection et d'un dépistage des apparentés au 1^{er} degré sont également préconisées. Une substitution thérapeutique est en cours de discussion. Pour rappel du résumé des caractéristiques du produit (RCP), l'étanercept est un immunosuppresseur/inhibiteur du facteur nécrosant des tumeurs alpha (TNF α) indiqué

dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, le psoriasis en plaques et l'arthrite juvénile idiopathique. Le RCP précise que de rares cas de mélanome ont été rapportés chez des patients recevant un traitement par étanercept (estimation de 0,043 cas/100 patients-années d'exposition). Les différentes données de la littérature sont malheureusement contradictoires. En 2012, une méta-analyse incluant 33 études internationales ne permet pas de mettre en évidence de risque augmenté de mélanome chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde traités par inhibiteurs du TNF α aux doses thérapeutiques préconisées par le RCP¹ alors que plusieurs cas sont traités dans la littérature². Des examens rigoureux et périodiques de la peau et des muqueuses sont bien évidemment nécessaires pour tous les patients, particulièrement ceux qui ont un facteur de risque de cancer cutané.

Le CRPV de Champagne Ardenne

1. Moulis G, Sommet A, Bene J, Montastruc F, Sailler L, Montastruc JL, et al. Cancer risk of anti-TNF-alpha at recommended doses in adult rheumatoid arthritis: a meta-analysis with intention to treat and per protocol analyses. *PLoS one*. 2012;7(11):e48991. PubMed PMID: 23155441. PubMed Central PMCID: 3498371.
2. Fulchiero GJ, Jr., Salvaggio H, Drabick JJ, Staveley-O'Carroll K, Billingsley EM, Marks JG, et al. Eruptive latent metastatic melanomas after initiation of antitumor necrosis factor therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007 May;56(5 Suppl):S65-7. PubMed PMID: 17434043.

Quiz

- Question a : tous ces médicaments altèrent la fonction rénale mais ce ne sont pas les seuls !
 - Question b : ces médicaments ont tous un profil cinétique pouvant être affecté par la déshydratation.
 - Question c : en cas de fièvre, éviter la prescription de paracétamol (inefficacité pour traiter le coup de chaleur et possible aggravation de l'atteinte hépatique souvent présente).
 - Quant aux vieux médicaments...
- Plus d'information sur <http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Conditions-climatiques-extremes-et-produits-de-sante/Canicule-et-produits-de-sante/Canicule-et-produits-de-sante>

Le Centre de Pharmacovigilance de votre région :

- **répond à vos questions sur le médicament** (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),
- **recueille et expertise** les suspicions d'effet indésirable médicamenteux.

Nous vous rappelons que tout **effet indésirable** suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de **surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse** ainsi que les effets indésirables liés à une **exposition professionnelle** doivent être notifiés au CRPV de votre région.

Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.

Coordonnées

Pour nous contacter en fonction de votre région

Alsace 03-88-11-64-80
fax : 03-88-11-67-26
pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr

Bourgogne 03-80-29-37-42
fax : 03-80-29-37-23
pharmacovigilance@chu-dijon.fr

Champagne-Ardenne 03-26-78-77-80
fax : 03-26-83-23-79
pharmacovigilance@chu-reims.fr

Franche-Comté 03-81-21-83-99
fax : 03-81-21-83-98
pharmacovigilance@chu-besancon.fr

Lorraine 03-83-85-27-60
fax : 03-83-32-33-44
crpv@chu-nancy.fr