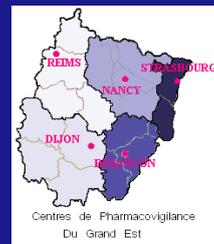


# Echos de Pharmacovigilance

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



N° 15

MAI - JUIN  
2016

DANS CE  
NUMÉRO :

Alertes des  
autorités de  
Santé P 1-3

Syndrome hy-  
potonique - hy-  
poréactif :  
un effet mécon-  
nu de la vaccina-  
tion P 2

Tamoxifène,  
cancer du sein  
et pharmacogé-  
nétique P 3

Vous nous avez  
rapporté ...  
olanzapine et  
acidocétose  
diabétique P 4

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

Dans ce bulletin de printemps, en plus des habituelles alertes sanitaires, articles thématiques et cas clinique, nous vous présentons quelques chiffres sur l'activité 2015 du réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Ce réseau est présent sur le terrain pour notamment faire remonter les effets indésirables que vous constatez vers les autorités sanitaires (agences nationales et européennes du médicament, ANSM et EMA).

En 2015, il a enregistré 47 089 cas d'effets indésirables (contre 46 497 en 2014). A noter que les notifications émanant des patients eux-mêmes représentent environ 5% des cas. La France a contribué à 4.2% des déclarations enregistrées dans la base de données de l'Organisation Mondiale de la Santé, Vigibase®, alimentée par plus de 100 pays. Par ailleurs, 572 signalements d'erreurs médicamenteuses potentielles et 2169 erreurs médicamenteuses avérées (dont 54% avec effet indésirable) ont été recueillis.

Il est important de rappeler que vos notifications sont prises en compte dans l'évaluation continue des signaux de sécurité, concernant non seulement les médicaments récemment mis sur le marché mais aussi les plus « vieux » médicaments dont les profils de sécurité doivent être réévalués régulièrement. Par conséquent, nous comptons sur votre précieuse et indispensable collaboration pour améliorer la connaissance des effets indésirables des médicaments afin de sécuriser au maximum leur utilisation.

Le CRPV de Bourgogne

## Alertes des Autorités de Santé

**Inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL (Glivec®, Sprycel®, Tasigna®, Bosulif®, Iclusig®) : le dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) doit être réalisé avant l'initiation du traitement.**

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ont été rapportés chez des patients porteurs chroniques du VHB et traités par des ITK BCR-ABL. Certains de ces cas ont entraîné une insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante ayant conduit à une transplantation hépatique ou à une issue fatale. Tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage d'une infection par le VHB avant l'initiation d'un traitement par un ITK BCR-ABL. Un médecin spécialisé en hépatologie doit être consulté avant l'instauration du traitement chez les patients présentant une sérologie positive pour l'hépatite B (y compris ceux ayant une hépatite B active) et chez ceux dont la sérologie est devenue positive au cours du traitement. Les patients porteurs du VHB et traités par un ITK BCR-ABL doivent être étroitement surveillés tout au long du traitement et plusieurs mois après son arrêt.

De même : **Pomalidomide (Imnovid®) : nouvelle recommandation importante**

**pour le dépistage du virus de l'hépatite B avant l'initiation du traitement.**

La sérologie VHB doit être déterminée avant l'instauration du traitement par pomalidomide. Chez les patients présentant un résultat positif au dépistage du virus de l'hépatite B, une consultation chez un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B est recommandée. La prudence s'impose en cas d'administration de pomalidomide en association avec la dexaméthasone chez des patients préalablement infectés par le VHB, y compris chez les patients présentant une sérologie positive pour les anticorps anti-HBc et négative pour l'antigène AgHBs.

Les patients ayant des antécédents d'infection doivent être étroitement surveillés tout au long du traitement afin de détecter les signes et symptômes d'infection active par le VHB.

**Confusion Préviscan®/Permixon® lors de la délivrance.**

Attention aux confusions possibles entre Préviscan® (fluindione) et Permixon® (serenoa repens) lors de la délivrance qui peuvent être à l'origine de manifestations hémorragiques parfois graves voire d'évolution fatale !

## Syndrome hypotonique - hyporéactif :

### un effet méconnu de la vaccination

#### Alertes suites...

**Risque de pneumonie sur le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) par corticoïdes inhalés : avis du PRAC européen.**

Les patients traités par corticoïdes inhalés pour leur BPCO présentent un risque de survenue de pneumonie. En revanche, à ce jour, aucune donnée clinique ne permet de mettre en évidence une éventuelle différence de risque entre les différentes substances au sein de la classe. Par conséquent, la pneumonie demeure un risque commun à l'ensemble des corticoïdes utilisés par voie inhalée dans cette indication.

N'utilisez la corticothérapie inhalée chez les BPCO qu'en association avec les bronchodilatateurs et restez vigilant en cas d'exacerbations fébriles.

#### Méningitec® : Compléments d'informations demandés.

Suite aux retraits de lot de Méningitec® pour défaut de qualité le 24 septembre 2014 et à titre de précaution, des analyses spécifiques complémentaires ont été demandées par l'ANSM dont les résultats sont attendus prochainement

**Traitement de l'hépatite C : le PRAC étend sa réévaluation des antiviraux à action directe pour étudier un risque de récurrence de carcinome hépatocellulaire.**

Les vaccins sont utilisés dans un cadre de prévention, ils sont généralement administrés à des personnes en bonne santé et doivent donc pouvoir témoigner d'une toxicité la plus faible possible. Il n'en reste pas moins que les vaccins sont des médicaments et ne sont pas exempts d'effet indésirable. Des événements relativement fréquents, prévisibles et bénins surviennent avec tous les vaccins (fièvre, réactions locales...).

Cependant, il existe aussi des effets rares mais graves, souvent méconnus comme le syndrome hypotonique-hyporéactif.

Comme son nom l'indique et selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé, un épisode hypotonique-hyporéactif se définit par l'apparition soudaine, après une vaccination, d'hypotonie, d'hyporéactivité (sensibilité réduite ou insensibilité) et d'une modification de la coloration de la peau à type de pâleur ou de cyanose.<sup>1,2</sup>

Il s'agit d'une manifestation post vaccinale rare décrite initialement chez des enfants qui recevaient des vaccins à germes entiers contre la coqueluche. D'ailleurs, l'utilisation actuelle de vaccins contre la coqueluche de type acellulaire s'est traduite par une réduction du nombre de cas d'hypotonie-hyporéactivité.<sup>1,3,4</sup> Il semblerait que ce syndrome ne touche que les enfants âgés de moins de 2 ans bien qu'il n'y ait pas de donnée suggérant que l'enfant plus âgé ne puisse pas être concerné.<sup>1</sup>

La symptomatologie se caractérise par de l'irritabilité plus ou moins accompagnée de fièvre. Par la suite, les nourrissons deviennent pâles, flasques et insensibles ou hyporéactifs. La respiration devient alors superficielle et une cyanose peut être notée.

La réaction se produit dans l'heure qui suit la vaccination et jusqu'à 48 heures après la vaccination avec un délai médian de survenue de 3-4 heures.<sup>1,5</sup>

Les épisodes sont habituellement de courte durée (6 à 30 minutes), mais il peut s'écouler jusqu'à 36 heures avant que l'enfant récupère complètement.<sup>1,4</sup>

La prise en charge est aspécifique et symptomatique. Le diagnostic de syndrome hypotonique-hyporéactif est seulement clinique, il

n'y a pas d'examen spécifique (pas de modification de la pression sanguine, pas d'hypoglycémie...) et la fréquence semble plus importante pendant la primovaccination et notamment après la première dose.<sup>1</sup>

Cet événement indésirable a rarement été décrit après l'administration d'autres produits immunisants.<sup>4</sup> D'autres vaccins peuvent néanmoins être concernés (ex : PREVENAR®) mais il est délicat de faire la part des choses entre un effet propre ou un effet dû à la co-administration de plusieurs vaccins dont l'un peut contenir la valence de la coqueluche.

En ce qui concerne la conduite à tenir, il s'agit d'une réaction très violente qui contre indique souvent la réadministration mais peut-être à tort. En effet, une étude a montré que sur 84 enfants ayant eu un collapsus ou un épisode d'hypotonie avec hyporéactivité après leur première dose vaccinale, aucun n'avait eu de manifestation grave après la vaccination avec le même vaccin antidiphtérie-tétanos-coqueluche entier.<sup>3</sup> La revaccination est donc possible. Au Québec, cet événement n'est pas considéré comme une contre-indication à une vaccination ultérieure.<sup>4</sup>

Au vu de la rapidité et de la violence de la réaction, il n'est pas toujours aisé d'avoir une attitude rationnelle quant à la poursuite du schéma vaccinal. Il faut néanmoins connaître cet effet indésirable et pouvoir rassurer les parents quant à la reprise de la vaccination.

Le CRPV de Franche-Comté

1- Buettcher M et al. Hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) as an adverse event following immunization in early childhood: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine*. 2007 Aug 1;25(31):5875-81

2- Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance. Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. Disponible en ligne sur le site de l'OMS

3- E. Autret-Leca et al. Pharmacovigilance des vaccins. *Archives de pédiatrie* 13 (2006) 175-180

4- Protocole d'immunisation du Québec (PIQ) - Édition 6. Disponible en ligne <http://www.msss.gouv.qc.ca/>

5- Global manual on surveillance of adverse events following immunization. Disponible en ligne sur le site de l'OMS

# Tamoxifène dans le cancer du sein et pharmacogénétique

## Alertes suites...

**Mycophénolate mofétil (CellCept® et ses génériques) et mycophénolate sodique (Myfortic®) : risque important de tératogénicité - Matériel éducationnel et modification des conditions de prescription et de délivrance.**

Téléchargeables sur le site de l'ANSM avec obligation de signature de l'accord de soins et de contraception.

**Entéropathies graves et déremboursement des spécialités à base d'olmésartan dans le traitement de l'hypertension artérielle.**

Suite à la décision de déremboursement des spécialités à base d'olmésartan qui prendra effet le **3 juillet 2016**, les professionnels de santé doivent dès à présent encadrer médicalement cette décision pour que la meilleure alternative thérapeutique soit proposée aux patients sous olmésartan. En cas de maintien des spécialités à base d'olmésartan, les patients devront être avertis qu'elles ne seront plus remboursées pour une délivrance en pharmacie postérieure au 2 juillet 2016. L'objectif est d'éviter toute interruption du traitement antihypertenseur et de permettre un suivi adapté de chaque patient lors de la période de transition.

Le CRPV de Champagne Ardenne  
Toutes les infos sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/>  
**Actualite.**

Le tamoxifène est indiqué chez les patientes ayant un cancer du sein en situation adjuvante ou métastatique exprimant les récepteurs aux estrogènes (RE) et/ou progestérone. Il nécessite une bioactivation, via le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6), en 4-OH-tamoxifène (plus actif du fait d'une affinité 100 fois supérieure pour le RE) et en endoxifène, ayant une activité pharmacologique similaire à celle du 4-OH-tamoxifène, mais retrouvé à une concentration plasmatique 10 fois supérieure à celle du tamoxifène. L'étude de la fonctionnalité des allèles du CYP2D6 a permis d'établir des correspondances entre génotype/phénotype en considérant 4 phénotypes :

Ultrarapid metabolizer (UM), extensive metabolizer (EM), intermediate metabolizer (IM) et poor metabolizer (PM).

Des études ont noté que les patientes porteuses du phénotype IM ou PM avaient des taux de survie diminués comparés aux patientes EM ou UM en raison de moindre formation de métabolites actifs. Ceci a fait l'objet de controverses et des études menées ces dernières années ont permis de définir des critères pour la réalisation d'études concernant l'association entre génotype 2D6 et réponse au tamoxifène : génotypage sur ADN germinale et non tumoral, utilisation de méthodes standardisées, réalisations d'études prospectives, critères d'inclusion bien définis (statut pré- et post-ménopause, prise concomitante d'inhibiteurs du CYP2D6, etc.)

Une étude complémentaire issue de l'essai prospectif conduit par le Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8 a noté que le statut PM était associé à un risque de récurrence ou de décès plus important que le statut EM chez des patientes traitées par tamoxifène en adjuvant à la dose de 20 mg/j durant 5 ans. Cet effet délétère n'est pas observé lors de switch vers une anti-aromatase non métabolisée par le 2D6. L'International Tamoxifen Pharmacogenomics Consortium a été créé ; une méta-analyse sur 12 études cliniques conduites dans 9 pays ne permet pas de faire ressortir le statut du 2D6 comme étant significativement associé à la survie sans progression avec néanmoins une hétérogénéité entre les études. Une analyse sur des critères définis a posteriori concernant des femmes post-ménopausées, RE + et traitées durant 5 ans

par 20 mg/j de tamoxifène note que la survie sans progression est diminuée dans la population ayant le statut PM. Ce consortium conclut à la nécessité d'études prospectives correctement conduites compte tenu des controverses existantes.

A l'heure actuelle et en l'absence de résultats consensuels, le génotypage du CYP2D6 n'est pas recommandé avant l'instauration d'un traitement par tamoxifène. Mais la monographie du tamoxifène disponible dans de nombreux pays précise néanmoins que les patientes ayant un statut PM ont une diminution de la réponse au tamoxifène, liée à des concentrations plasmatiques abaissées de l'endoxifène (métabolite actif) sans pour autant proposer une conduite à tenir. Le National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology n'a pas recommandé le génotypage du CYP2D6. Le Dutch Pharmacogenetics Working Group a établi des recommandations basées sur le statut phénotypique du CYP2D6 en recommandant l'utilisation d'une anti-aromatase chez des patientes postménopausées PM et IM; il recommande par ailleurs de ne pas associer de médicaments inhibiteurs du CYP2D6 chez des patientes IM.

Une réflexion générale se basant sur des études en cours devrait reconsidérer cette problématique d'autant que des études nous orientent vers un allongement de la durée de traitement par tamoxifène à 10 ans.

CRPV d'Alsace

Thomas F. La lettre du pharmacologue, Vol 29, N° 2, 2015

Dean L. Tamoxifen Therapy and CYP2D6 Genotype. 2014 Oct 7 [Updated 2016 May 3]. In: Medical Genetics Summaries . 2012-. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247013/>

Swen JJ et al. Clinical pharmacology and therapeutics. 2011;89(5):662-73.

Ultrarapid metabolizer	More than two copies of functional alleles	None
Intermediate metabolizer	One active allele and one inactive allele, or two decreased activity alleles, or one decreased activity allele and one inactive allele	Increased risk for relapse of breast cancer. Avoid concomitant use of CYP2D6 inhibitors. Consider aromatase inhibitor for postmenopausal women
Poor metabolizer	Two inactive alleles	Increased risk for relapse of breast cancer. Consider aromatase inhibitor for postmenopausal women

## Vous nous avez rapporté...Olanzapine et acidocétose diabétique

Il s'agit d'une femme de 72 ans, aux antécédents de dépression et de schizophrénie, traitée depuis plusieurs années par olanzapine (ZYPREXA®), mirtazapine (NORSET®) et zopiclone (IMOVANE®) et, depuis peu, en automédication, par une spécialité à base de psyllium. A noter que cette patiente n'a pas de diabète connu.

Elle présente depuis quelques jours une altération de l'état général avec une incontinence progressive, une perte d'appétit et des troubles de la conscience qui vont en se majorant.

La patiente est hospitalisée en urgence dans un état de déshydratation majeure avec langue rôtie. La présence d'une glycémie à 6,60 g/L et d'un pH à 6,99 conduit au diagnostic d'acidocétose diabétique.

Tous les traitements sont arrêtés et une insulinothérapie intraveineuse est aussitôt mise en place, permettant de stabiliser la glycémie.

L'évolution sera finalement défavorable en raison de complications digestives sévères, dont un choc septique lié à un ulcère perforé de l'estomac.

### L'acidocétose diabétique est un effet rare mais connu des antipsychotiques, dont l'olanzapine.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ZYPREXA® mentionne la « survenue ou l'exacerbation d'un diabète, associée parfois à une acidocétose ».

Dans la littérature, plusieurs cas d'acidocétose diabétique sont rapportés avec l'olanzapine, dont certains d'évolution fatale.

Une étude américaine de 2007, comparant le risque d'acidocétose diabétique entre olanzapine et rispéridone montrait un risque significativement plus élevé avec l'olanzapine et chez les patients ayant un antécédent de diabète.

### La survenue d'une acidocétose liée à la prise d'antipsychotiques est aussi observée chez des sujets sans antécédent de diabète.

Dans une série de 17 cas d'acidocétose d'évolution fatale chez des patients traités par un antipsychotique, seul un patient avait un antécédent de diabète connu.

### Le délai de survenue varie de quelques semaines à quelques années après le début du traitement.

Les données de la notification spontanée en France (Base nationale de pharmacovigilance) permettent d'identifier 10 cas d'acidocétose diabétique chez des patients traités par olanzapine, dont 2 cas respectivement après 2 et 6 ans de traitement chez des patients qui n'avaient pas d'antécédent personnel de diabète.

La survenue d'une acidocétose diabétique a été plus rarement décrite dans la littérature avec la mirtazapine.

Le RCP de NORSET® (mirtazapine) recommande néanmoins **une surveillance glycémique comme pour tous les antipsychotiques.**

L'introduction récente de PSYLLIUM est intéressante sur le plan chronologique mais aucune donnée ne nous permet d'expliquer son rôle éventuel ou une interaction avec les autres médicaments.

Le mécanisme de survenue d'un diabète ou de son aggravation brutale sous antipsychotique n'est pas élucidé. Des hypothèses liées à l'antagonisme des récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>2c</sub> ou à l'augmentation de la leptine sont proposées mais restent à vérifier.

Le CRPV de Lorraine

## Coordonnées

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.

Pour nous contacter en fonction de votre région

**Alsace** 03-88-11-64-80  
fax : 03-88-11-67-26  
[pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr](mailto:pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr)

**Bourgogne** 03-80-29-37-42  
fax : 03-80-29-37-23  
[pharmacovigilance@chu-dijon.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-dijon.fr)

**Champagne-Ardenne** 03-26-78-77-80  
fax : 03-26-83-23-79  
[pharmacovigilance@chu-reims.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-reims.fr)  
<https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/>

**Franche-Comté** 03-81-21-83-99  
fax : 03-81-21-83-98  
[pharmacovigilance@chu-besancon.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-besancon.fr)  
<http://www.pharmacovigilance-fcomte.fr>

**Lorraine** 03-83-85-27-60  
fax : 03-83-32-33-44  
[crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr) (attention changement!)  
<http://crpv.chu-nancy.fr>