



## LES INFORMATIONS DES AUTORITÉS DE SANTÉ EUROPÉENNES

### DIACEREINE, NOUVELLES RESTRICTIONS D'UTILISATION

L'ANSM recommande aux prescripteurs de **ne pas prescrire de médicaments contenant de la diacéréine chez les sujets âgés de plus de 65 ans, d'initier le traitement à une dose réduite de moitié pendant les 2 à 4 premières semaines de traitement et de surveiller la fonction hépatique avant et pendant le traitement.**

En cas d'élévation des enzymes hépatiques ou de **symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique**, ou en cas de survenue de **diarrhées, l'arrêt immédiat du traitement est recommandé.**

De même, les médicaments contenant de la diacéréine sont **contre indiqués chez les patients aux antécédents de pathologie hépatique.**

Le but de ces mesures est de réduire le risque d'effets indésirables à type de **troubles gastro-intestinaux**, en particulier de diarrhées (cas sévères, entraînant des complications, déshydratation avec troubles hydro-électrolytiques), d'**atteintes hépatiques**, d'**arythmie**, en cas d'administration concomitante de diurétiques (diurétiques de l'anse et thiazidiques) et/ou de digitaliques (digitoxine, digoxine).

Rappelons qu'une réévaluation européenne récente de la balance bénéfique/risque des médicaments contenant de la diacéréine (Art50, Zondar) a conclu que celle-ci était favorable.

*[En savoir plus ...](#)*

### TECFIDERA, PREMIER CAS DE LEMP

Un cas de **Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive d'évolution fatale** a été rapporté chez un patient traité par Tecfidera depuis 4 ans et demi, dans un contexte de **lymphopénie sévère et prolongée.**

La lymphopénie est un effet indésirable connu de Tecfidera et les patients traités doivent être régulièrement surveillés. L'hémogramme, comprenant une **numération des lymphocytes**, doit être vérifié à **intervalles réguliers et de façon rapprochée** en fonction du tableau clinique, en raison d'un risque accru de LEMP en cas de lymphopénie prolongée.

La LEMP est une infection cérébrale rare et grave causée par le virus JC, virus fréquemment retrouvé dans la population générale mais ne provoquant une LEMP qu'en cas d'affaiblissement du système immunitaire. En tant que maladie démyélinisante, **les symptômes de la LEMP sont similaires à ceux de la sclérose en plaques.**

Les **patients traités par Tecfidera présentant une lymphopénie doivent être étroitement et fréquemment surveillés.**

**Si des symptômes évoquent une LEMP, ou en cas de doute, l'ANSM recommande un arrêt du Tecfidera** afin d'effectuer une évaluation approfondie.

*[En savoir plus ...](#)*

## RETOUR SUR LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE AVEC L'IBUPROFENE

A l'initiative de l'Agence du Médicament du Royaume Uni, l'Europe (PRAC) **réévalue la balance bénéfice/risque des médicaments contenant de l'ibuprofène et utilisés à fortes doses per os** avec un focus sur le risque cardiovasculaire.

A l'instar de la décision rendue par la Commission Européenne pour les spécialités contenant du Diclofénac en septembre 2013, suite à une méta-analyse de plus de 600 essais cliniques suggérant que le risque cardiovasculaire associé à de fortes doses de diclofénac et d'ibuprofène pourrait être similaire à celui décrit pour les «coxibs», les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2, c'est au tour de l'ibuprofène.

Cette réévaluation ne concerne que les fortes doses d'ibuprofène utilisées chez l'adulte dans un but **anti inflammatoire (posologie > 2400 mg par jour)** et pris lors de **traitements prolongés pour des pathologies chroniques**.

Les doses d'ibuprofène utilisées chez l'adulte en traitement antalgique ponctuel (doses de 200 mg à 1200 mg maximum par jour) ne sont pas concernées par cette réévaluation. Les données actuellement disponibles n'identifient pas de risque comparable à celui décrit pour les fortes doses.

Cette réévaluation porte également sur l'**interaction entre l'ibuprofène et de faibles doses d'acide acétylsalicylique** (indiquée dans la prise en charge des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux), afin d'évaluer si l'information à destination des professionnels de santé et des patients est suffisante et adaptée.

A suivre courant 2015 ...

## VALPROATE, EXPOSITION IN UTERO ET TROUBLES DU DEVELOPPEMENT

Les études réalisées montrent que les enfants exposés *in utero* au Valproate présentent un risque plus important d'**anomalies congénitales** (~10%), de **troubles graves du développement** (jusqu'à 40%) tels que des difficultés d'acquisition de la parole, de la marche, d'élocution, des troubles de la mémoire et des **capacités intellectuelles diminuées** (le quotient intellectuel mesuré chez des enfants de 6 ans exposés *in utero* au Valproate était en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui d'enfants exposés à d'autres antiépileptiques).

Des études mettent en exergue un risque accru de **troubles autistiques** (autisme infantile 5 fois plus fréquent) chez des enfants exposés *in utero* au Valproate pendant que d'autres encore mettent en garde sur le risque de développer des **symptômes du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH)**.

Le risque d'**issues anormales de grossesse** semble **dose-dépendant** et, bien qu'il existe que le Valproate soit prescrit en monothérapie ou en poly thérapie, les données suggèrent que ce **risque est supérieur quand ce dernier est pris en association**.

L'ANSM recommande de **ne pas prescrire le Valproate aux femmes en âge de procréer** sauf en cas d'absence d'alternative thérapeutique, et le cas échéant, **veiller à l'utilisation d'une contraception efficace** et **réévaluer la balance bénéfice/risque** à chaque contrôle régulier du traitement.

Si une grossesse est envisagée ou découverte, au cours d'un traitement par Valproate et si ce dernier doit être poursuivi, **utiliser la dose minimale efficace quotidienne** et **la répartir en plusieurs prises** durant la journée (intérêt des **formes LP**), instaurer une surveillance prénatale spécialisée.

[En savoir plus ...](#)

## STATINES ET DIABETE : UN LIEN ?

En 2012, suite à la parution de plusieurs méta-analyses mettant en évidence une augmentation du risque de survenue de diabète sous traitement par Statine, l'Agence européenne du médicament (EMA) et la FDA (Food and Drug Administration) ont initié une actualisation des résumés des caractéristiques des produits (RCP).

En effet, une **hyperglycémie**, pouvant nécessiter l'instauration d'un traitement antidiabétique, peut survenir chez certains patients présentant les critères de risques suivants :

- **Glycémie à jeun comprise entre 5.6 et 6.9 mmol/L**
- **IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>**
- **Augmentation du taux des triglycérides**
- **Hypertension artérielle**

Ce risque d'hyperglycémie est néanmoins **compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines**, et, dans le cadre d'une surveillance clinique et biologique conforme aux recommandations nationales, **ne doit pas motiver leur arrêt**.

Une étude génétique récente, portant sur deux variants du gène de l'HMGCR (HMG CoA Réductase) d'expression plus faible au niveau hépatique, montre, par observation du taux de LDL cholestérol, de la glycémie et de la concentration d'insuline plasmatique, une **corrélation entre le risque d'hyperglycémie et l'activité de l'HMGCR**. De plus, cette diminution d'activité a des effets comparables à l'inhibition de l'HMGCR par les statines, comme retrouvé dans les différentes méta-analyses. Le risque d'hyperglycémie, et de diabète de type 2, découlerait donc de l'effet thérapeutique spécifique des statines, et non d'une activité indésirable associée.

[\*En savoir plus ...\*](#)

## PROCORALAN, RISQUE CARDIOVASCULAIRE : NOUVELLES RECOMMANDATIONS

L'EMA (Agence Européenne du Médicament) a entrepris la réévaluation de la balance bénéfique/risque pour l'Ivabradine (Procoralan\*) suite à la publication de résultats préliminaires de l'étude SIGNIFY, montrant une **augmentation modérée mais significative du risque combiné de mortalité cardiovasculaire et d'infarctus du myocarde** chez les patients présentant un angor stable chronique symptomatique traités par Ivabradine. Le bénéfice reste supérieur au risque si des mesures de minimisation de ce risque sont mises en place.

Dans ce contexte et pour cette indication, l'ANSM mentionne une **fréquence cardiaque seuil au repos supérieure ou égale à 70 battements par minute** pour l'initiation du traitement. La fréquence cardiaque doit être **régulièrement contrôlée** (plusieurs mesures, ECG ou suivi par Holter ECG sur 24 heures) lorsqu'une **augmentation de la posologie est envisagée**.

L'Agence préconise un **arrêt du traitement par Ivabradine si les symptômes de l'angor ne s'améliorent pas dans les trois mois**. L'association de l'Ivabradine avec le **Vérapamil** ou le **Diltiazem** est désormais **contre-indiquée**.

L'étude a montré un **risque de fibrillation auriculaire augmenté** chez les patients traités par l'Ivabradine. Une **surveillance clinique régulière** est recommandée. En cas de survenue d'une fibrillation auriculaire, la **poursuite du traitement doit être reconsidérée** (bénéfice/risque).

[\*En savoir plus ...\*](#)

## BACLOFENE, USAGE DETOURNE : REGIME AMAIGRISSANT

Suite à l'identification de nouveaux cas de mésusage du Baclofène, usage détourné dans le cadre de **régimes amaigrissants** ou de **troubles du comportement alimentaire**, l'ANSM rappelle que le Baclofène doit être utilisé uniquement dans les situations couvertes par l'AMM (**traitement des contractures spastiques d'origine médullaire et cérébrale**) et par une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) existant depuis mars 2014, autorisant son utilisation dans l'**alcoolodépendance**.

*En savoir plus ...*



## VOS CAS, VOS QUESTIONS

### METHADONE, REVIA ... UN COCKTAIL A EVITER !

Ce mois-ci, vous nous avez rapporté le cas d'un homme de 38 ans, toxicomane sevré, **traité par Methadone depuis plusieurs années**. Le patient prend **1 comprimé de Revia (Naltrexone)** et présente au **décours immédiat un syndrome de sevrage marqué** avec nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées liquidiennes. Il est hospitalisé et le bilan électrolytique révèle une hypokaliémie nécessitant une supplémentation.

Il s'agit d'un effet attendu de la **Naltrexone en association avec la Méthadone (contre-indication dans le RCP)**, de même qu'avec **les analgésiques morphiniques de palier III** (alfentanil, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, rémifentanil, sufentanil) et **les morphiniques agonistes-antagonistes** (buprénorphine, nalbuphine).

En effet, la naltrexone antagonise de façon compétitive les récepteurs aux opioïdes.

**Attention au Selincro (nalméfène), nouveau venu dans le spectre de l'abstinence alcoolique !**

Il s'agit, comme pour la naltrexone, d'un **antagoniste morphinique** et le **risque de sevrage en opioïdes** est donc le même lors de telles associations.

## POUR DÉCLARER UN EFFET INDÉSIRABLE QUELLES QUE SOIENT LES MODALITÉS D'ADMINISTRATION OU POSER UNE QUESTION

Centre Régional de PharmacoVigilance  
Institut de Biologie Clinique 2ème étage  
Hôpital Charles Nicolle  
76 031 Rouen Cedex

Site : <http://www3.chu-rouen.fr/Internet/services/pharmacovigilance/>

Téléphone : 02.32.88.90.79

Fax : 02.32.88.90.49

E-mail : [pharmacovigilance@chu-rouen.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-rouen.fr)