



EDITO :

Pour la rentrée, nous vous proposons une nouvelle formule du bulletin de pharmacovigilance ! Plus concis, davantage centré sur vos notifications afin de mettre l'expérience de chacun au service du plus grand nombre mais toujours avec une lecture de la littérature et un retour sur les informations des autorités de santé.

N'hésitez pas à nous faire part de vos suggestions.

Espérant coller au mieux à vos *pharmacovigilantes-préoccupations*, nous vous souhaitons une bonne lecture !!!

VOS CAS, VOS QUESTIONS !

Ghosts dans les toilettes !

Un correspondant nous a rapporté le cas d'un patient hospitalisé pour thrombose sur stent. Situation malheureuse mais peu pharmacovigilante de prime abord sinon que ce patient, aux antécédents de cardiopathie ischémique et pose de 3 stents, traité, entre autre, par PLAVIX (clopidogrel) et ZOXAN (doxazosine), découvrant des comprimés dans ses selles et, persuadé qu'il s'agissait de clopidogrel, avait cessé de prendre cette molécule, pensant qu'elle n'était pas absorbée et donc inutile.

Il ne s'agit pas d'un cas unique ! Les comprimés à libération contrôlée (LC) sont disponibles dans de nombreuses classes thérapeutiques. Ils permettent une diminution de la fréquence d'administration et une stabilisation des concentrations plasmatiques. Cependant, l'insolubilité de ces formes galéniques n'est pas toujours mentionnée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et/ou la notice patient (N).

Après analyse de 17 molécules LC pour lesquelles nous avons été interrogés (156 couples RCP-N, spécialités et génériques), on constate que les données sont :

Non disponibles pour

bupropion, carbamazépine, clarithromycine, hydromorphone, isradipine, morphine, nifedipine, oxycodone, saxagliptine associée à metformine et theophylline
soit 59% des molécules (10/17)

Hétérogènes pour

diltiazem (88%), mesalazine (50%), methylphenidate (30%) et venlafaxine (50%)
soit 23% des molécules (4/17)

Toujours disponibles pour

doxazosine, glipizide et potassium chloride
soit 18% des RCP-N (3/17)

Au delà du caractère anecdotique, le manque d'information peut être préjudiciable à la sécurité des patients, en terme de confiance et d'adhésion au traitement comme dans le cas rapporté, et il existe également de nombreux exemples publiés, notamment en psychiatrie¹, mais pas seulement : en effet, ces formulations peuvent être à l'origine de la formation de pharmaco-bézoards et le risque est ici celui du retard diagnostique ; de la même façon, le risque d'accumulation de ces matrices inertes dans la lumière digestive, majoré en cas d'antécédent de cancer digestif, de chirurgie bariatrique..., peut être à l'origine de faux diagnostics et d'investigations inutiles.²

¹ Tongeji Elifazi Tungaraza, Curse of the ghost pills: the role of oral controlled-release formulations in the passage of empty intact shells in faeces. Two case reports and a literature review relevant to psychiatry. *Therapeutic Advances in Drug Safety* April 2013 4: 63-71

² Greenstein DB, Wilcox CM, Nifedipine (Procardia XL) as a cause of false-positive results on barium enema study. *South Med J.* 1994 Aug;87(8):808-10.

Hypersensibilité aux sulfamides ... grande famille !

Qui n'a pas un jour rencontré un patient comptant dans ses antécédents une réaction d'hypersensibilité (HS) à un sulfamide antibactérien (SAB) ?

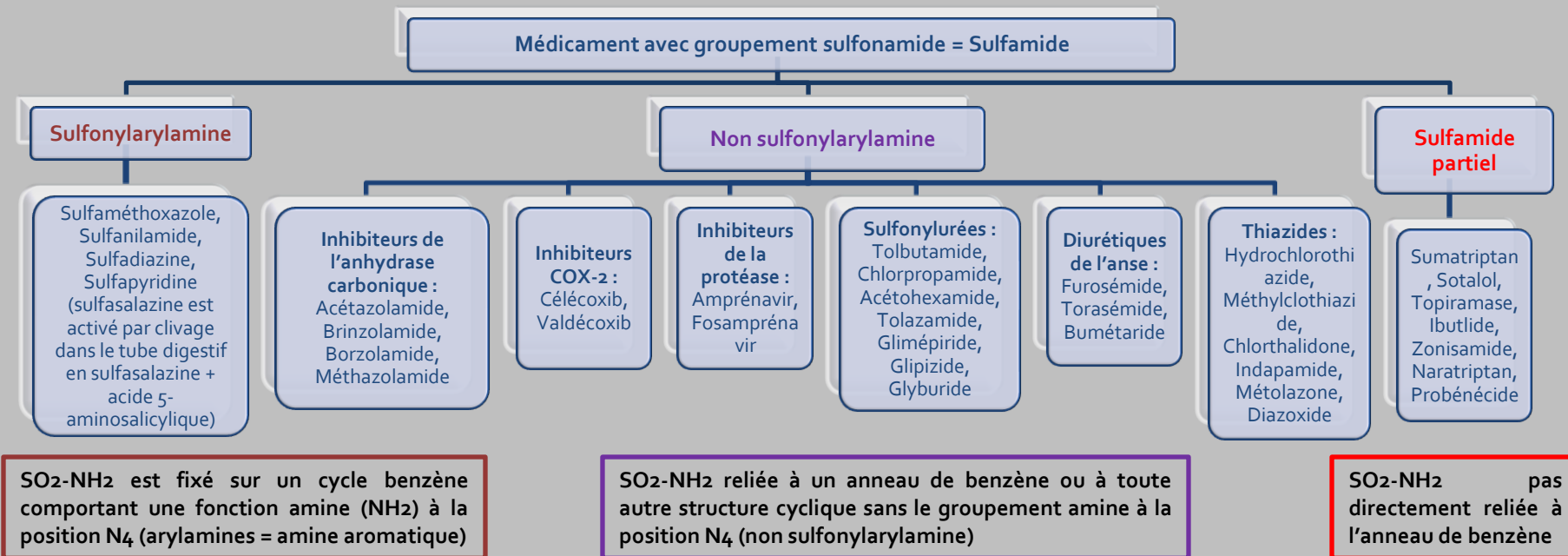
Or, il existe de nombreux sulfamides (molécules contenant un groupement sulfonamide : $\text{SO}_2\text{-NH}_2$), dans de multiples classes thérapeutiques et certains RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) concernant ces molécules stipulent dans les contre-indications l'hypersensibilité aux sulfamides.

Que faire ? Contre-indiquer la totalité des molécules comportant un groupement sulfonamide ?

Essayons d'y voir plus clair...

Les hypersensibilités aux SAB sont fréquentes et comprennent les réactions IgE-médiées (type I) et les réactions à médiation cellulaire (type IV).

Les sulfamides peuvent être classés en 3 catégories, selon leur formule chimique :



✗ Des études mettent en évidence un potentiel allergène des SAB avec la présence d'un cycle aromatique hétérocyclique de 5 ou 6 atomes en position N_1 comprenant au moins un atome d'azote. La nature du substitut présent en position N_1 semble surtout jouer un rôle important dans le développement de réactions induites par des immunoglobulines de type IgE.

✗ Le groupement arylamine (amine aromatique) en position N_4 des SAB (absence chez SNAB) possède la capacité de former des haptènes et ainsi d'induire une réponse du système immunitaire.

✳ Considérant les études ne mettant pas en évidence un phénomène de réactivité croisée entre sulfamides antibiotiques et non antibiotiques, il semble injustifié de priver un patient d'un médicament efficace, mais il convient d'effectuer une surveillance plus étroite chez ces patients, particulièrement ceux qui ont présenté une réaction sévère en raison d'une prédisposition des patients aux antécédents d'allergie.

QUELQUES NOUVELLES DES AUTORITÉS DE SANTÉ !

Gardasil, données de sécurité actualisées...

Depuis sa mise sur le marché, ce vaccin fait l'objet d'un suivi national renforcé de pharmacovigilance qui complète un PGR européen. Depuis sa commercialisation en France, et jusqu'au 20 septembre 2013, 2092 notifications d'effets indésirables ont été recueillies et analysées (dont 503 graves). Parmi ces notifications figuraient 127 cas de maladies auto-immunes, dont 17 cas de sclérose en plaques. L'ANSM a lancé une étude de pharmaco-épidémiologie ayant pour objectif de compléter les données sur le risque de survenue de maladies auto-immunes chez les femmes vaccinées. Actuellement, l'ensemble des données de surveillance disponibles met en évidence **un rapport bénéfice/risque favorable** vis-à-vis de ce vaccin. [En savoir plus...](#)

Retour sur le risque d'entéropathies graves avec l'Olmésartan...

... se traduisant par une **diarrhée chronique sévère avec perte de poids**. Le **délat de survenue peut être long** (plusieurs mois, voire plusieurs années), ne rendant pas évident ce diagnostic. Il ne s'agit **pas d'un effet classe**, seul l'olmésartan est concerné. Dans certains cas, les biopsies duodénales montrent une atrophie villositaire simulant une maladie cœliaque. En cas de signes évocateurs et en l'absence d'autre étiologie, **l'arrêt du traitement est recommandé**. [En savoir plus](#)

Nouvelles modalités d'utilisation des spécialités à base de fer injectable

En raison du risque grave d'hypersensibilité, à partir du 31/01/2014, elles sont réservées à l'usage hospitalier. **L'ANSM recommande** une administration 1) **sous une surveillance médicale attentive pendant et jusqu'à 30 min après** chaque administration, 2) avec la disponibilité immédiate d'un personnel formé prendre en charge les réactions anaphylactiques, 3) dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation. **Dans le cas où elles ne pourraient pas être administrées directement par un médecin, un protocole** de surveillance et de prise en charge du choc anaphylactique **doit être établi**. [En savoir plus...](#)

Et on reparle du risque de photosensibilité des formes topiques de kétoprofène (Kétum et ses génériques)...

Ces réactions se manifestent le plus souvent par une **atteinte eczématiforme ou bulleuse** suite à une exposition solaire. L'utilisation de produits contenant des molécules chimiquement proches (fénofibrate, acide tiaprofénique, écrans solaires de type benzophénone, ...) peut entraîner une réaction de photosensibilité chez des patients ayant un antécédent de réaction photoallergique avec du Kétoprofène. Pour rappel, une réévaluation du **rapport bénéfice/risque** du kétoprofène a eu lieu en 2010, laquelle a conclu que la balance restait **favorable**. Néanmoins, il est important de rappeler l'importance du **respect des mesures de prévention** : ne pas exposer les zones traitées (les protéger par un vêtement), pendant la durée du traitement et jusqu'à deux semaines après l'arrêt, procéder au lavage des mains après chaque utilisation et l'arrêt du traitement en cas d'éruption cutanée. [En savoir plus...](#)

Dompéridone (MOTILIUM, PERIDYS) et cardiotoxicité

La dompéridone peut entraîner des effets cardiaques (dont **l'allongement de l'intervalle QT**) avec un risque accru notamment chez les patients de plus de 60 ans, ceux traités avec une posologie journalière dépassant 30 mg et ceux traités avec d'autres médicaments ayant des effets cardiaques.

Il est recommandé de limiter la prescription à la durée de traitement la plus courte (**maximum 7 jours**) et à la dose la plus faible possible, sans dépasser 30 mg/jour chez l'adulte en 3 prises et adaptation au poids de l'enfant de moins de 35 kg (maximum 0,25 mg/kg 3 fois par jour) et de **ne pas prescrire ce médicament chez des patients souffrant d'anomalie du rythme ou de la conduction**. [En savoir plus](#)

Place particulière des anticoagulants directs (AOD/NACO)

Les études de pharmaco-épidémiologie menées par la CNAMTS et l'ANSM sont rendus publics. Ils ne montrent pas d'augmentation du risque d'événement hémorragique sévère avec les anticoagulants oraux directs (AOD) comparés aux traitements de référence, les antivitamines K (AVK). De même, le passage d'un traitement par AVK à un traitement par AOD n'augmente pas le risque hémorragique sévère. Il n'est pas non plus montré d'augmentation du risque d'AVC ischémique, embolie systémique ou d'infarctus du myocarde avec les AOD comparés aux AVK. Toutefois, ces études portant sur une très courte période de suivi, la surveillance renforcée doit être poursuivie. [En savoir plus...](#)