



LES INFORMATIONS DES AUTORITÉS DE SANTÉ

KÉTOCONAZOLE *PER OS* ET CUSHING : HÉPATOTOXICITÉ TOUJOURS ...

Le kétoconazole *per os* à visée antifongique a fait l'objet d'une procédure d'arbitrage en Europe en raison du risque d'hépatotoxicité conduisant en 2013 à la suspension des AMM de ces médicaments, alors que la dose journalière recommandée était de 200 mg/jour.

En avril 2014, une ATU a été délivrée au kétoconazole HRA *per os*, pour le traitement du syndrome de Cushing endogène chez les patients de plus de 12 ans.

La dose recommandée est de 400 à 600 mg/jour, lors de l'initiation, à 800-1200 mg/jour, en 2 à 3 prises.

En mars 2015, le laboratoire, en accord avec l'EMA et l'ANSM, rappelle le risque d'hépatotoxicité et les précautions d'emploi.

La prescription de kétoconazole HRA est réservée aux spécialistes en endocrinologie et maladies métaboliques ou en médecine interne.

Un bilan hépatique (ASAT, ALAT, gammaGT, PAL, bilirubine totale) doit être réalisé avant l'initiation, puis toutes les semaines pendant 1 mois puis mensuellement. En cas d'augmentation de la dose après les six premiers mois de traitement, le contrôle est hebdomadaire durant un mois.

En cas d'augmentation des enzymes hépatiques inférieure à 3 fois la normale, la surveillance doit être plus fréquente et la dose journalière du kétoconazole réduite d'au moins 200 mg ; au delà de 3 fois la normale, le traitement par kétoconazole doit être contre-indiqué définitivement.

Si des symptômes cliniques d'hépatite surviennent tels qu'une fatigue inhabituelle, une anorexie, des nausées, des vomissements, un ictère, des douleurs abdominales ou des urines foncées, le kétoconazole HRA doit être arrêté et un bilan hépatique réalisé sans délai.

Par ailleurs, le Kétoconazole HRA est contre-indiqué chez les patients atteints de maladie aiguë ou chronique du foie ou si le taux des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT) avant le traitement est supérieur à 2 fois la normale.

[En savoir plus ...](#)

[RCP du Kétoconazole HRA](#)

[Protocole d'utilisation thérapeutique du Kétoconazole HRA](#)



HALDOL ET VOIE INTRAVEINEUSE, TOUJOURS UN PROBLÈME !

Le laboratoire commercialisant l'Haldol 5 mg/mL et l'ANSM rappellent que la **voie intraveineuse est supprimée des modalités d'administration** de cette spécialité depuis 2011 en raison des **risques cardiaques associés connus (allongement du QT, arythmie ventriculaire)** plus fréquents avec la voie intraveineuse.

Ce rappel fait suite à la persistance de cas d'injection IV d'halopéridol depuis 2011.

L'injection d'Haldol est recommandée par voie intramusculaire, quelle que soit l'indication.

[En savoir plus ...](#)



SIBÉLIUM, (FLUNARIZINE) : BÉNÉFICE SUPÉRIEUR AU RISQUE, OUI MAIS ...

La Flunarizine (Sibélium*) est indiqué dans le **traitement de fond de la migraine lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées**.

Une réévaluation française du rapport bénéfice/risque de cette spécialité conclut à une **balance qui reste favorable avec quelques recommandations**.

L'utilisation de Flunarizine est désormais **non recommandée chez l'enfant de moins de 12 ans**, l'efficacité et la sécurité d'emploi de ce médicament n'étant pas établies dans cette population.

Le traitement **ne doit pas être instauré** en cas de **symptômes préexistants de maladie de Parkinson**, d'**antécédents de symptômes extra-pyramidaux**, d'**hypersensibilité** à la molécule ou ses excipients, de maladie dépressive ou d'**antécédents de syndrome dépressif récurrent**.

La **dose recommandée** (5 mg/j chez les patients de plus de 65 ans, jusqu'à 10 mg/j chez les patients de moins de 65 ans) **ne doit pas être dépassée** en raison du **risque de survenue de syndrome extrapyramidal et de syndrome dépressif**.

En cas de survenue de ces symptômes, le traitement **doit être interrompu**.

Dans de rares cas, une **fatigue d'intensité croissante** a été rapportée, justifiant l'**arrêt du traitement** par Flunarizine.



TESTOSTÉRONE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE, DIVERGENCE DE POINTS DE VUE

Suite à la publication de plusieurs études en 2013 et 2014 suggérant un risque augmenté d'évènements cardiovasculaires et thromboemboliques veineux, l'Europe a réévalué le rapport bénéfice/risque (B/R) de la testostérone dans ses indications actuelles (principalement **traitement substitutif d'un hypogonadisme masculin lié à un déficit en testostérone clinique et biologique**).

Il était déjà recommandé d'utiliser avec **précaution les produits contenant de la testostérone notamment chez les patients présentant des affections cardiovasculaires** (insuffisance cardiaque ou cardiopathie ischémique), une insuffisance hépatique ou rénale en raison d'un risque de syndrome œdémateux, accompagné ou non d'insuffisance cardiaque congestive. Dans ce cas, le traitement doit être **arrêté immédiatement**. De plus, la testostérone peut provoquer une **élévation de la pression artérielle**.

L'analyse des données de la littérature a mis en évidence des **données divergentes** et n'a pas permis de confirmer une augmentation du risque cardiovasculaire lié à l'utilisation de la testostérone.

Sans remettre en question le B/R de la testostérone dans ses indications, le PRAC rappelle qu'un traitement par testostérone ne doit être **initié uniquement qu'après la confirmation clinique et biologique d'un déficit en testostérone** et souligne le risque lié à une utilisation en cas d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévères, la nécessité de la surveillance biologique des taux de testostérone, **de l'hémoglobine, de l'hématocrite en tant que marqueurs indirects du risque cardiovasculaire**.

[En savoir plus ...](#)

ILLUSTRATION : VOS CAS MARQUANTS

Vous nous aviez rapporté le cas d'un patient bodybuilder de 27 ans, qui, brutalement, présentait des **céphalées hémi crâniennes droites**, associées à des **nausées** et des **vomissements** ainsi qu'une **photophonophobie**.

Le fond d'œil retrouvait un **œdème papillaire bilatéral**, le scanner du crâne injecté une **thrombophlébite cérébrale du sinus veineux latéral droit, du sinus longitudinal supérieur et de la jugulaire droite**. L'IRM cérébrale retrouvait une persistance des thromboses veineuses, sans lésions parenchymateuses. L'électrocardiogramme et le bilan d'hémostase étaient normaux.

L'interrogatoire retrouvait la prise 4 semaines auparavant de **SUSTANON (testostérone)**. Un **surdosage** en testostérone est mis en évidence : 11,43 ng/mL (N : 3-9 ng/mL).

Ce cas illustre les effets cardiovasculaires potentiels de la testostérone, ici chez un patient ne présentant pas de facteurs de risque et rappelle la dangerosité de ces molécules fréquemment détournées à des fins anabolisantes.





LE PREVISCAN PASSE AU ROSE !



Le Préviscan (fluindione) est commercialisé depuis novembre 2009 en **comprimés quadrisécables en forme de trèfle**, pour faciliter le fractionnement lorsque le traitement le nécessite.

Depuis, de nombreux signalements de **confusion liée à la similitude de ces nouveaux comprimés de Préviscan 20 mg avec Lisinopril EG 20mg et Nébivolol (Biogaran)** ont été rapportés.

En mars 2013, le laboratoire commercialisant le Préviscan avait déjà, en accord avec l'ANSM, mis à disposition un nouveau conditionnement de Préviscan en **plaquettes prédécoupées permettant l'identification de chaque comprimé**.

Afin de minimiser encore les risques de confusion, **le 13 avril prochain**, de **nouveaux comprimés colorés, roses**, seront mis à disposition.

Un retour des anciens comprimés blancs de Préviscan auprès des grossistes précèdera cette mise à disposition afin d'éviter la coexistence des deux formes.

Les patients seront invités à retourner leurs éventuelles boîtes restantes de comprimés blancs en vue d'une destruction à Cyclamed dès la première délivrance des nouveaux comprimés de Préviscan.

[Informations pour les professionnels](#)

[Informations pour les patients](#)

[En savoir plus ...](#)

NOUVEAUX TRAITEMENTS DE L'HÉPATITE C, MISES EN GARDE

Des cas de **bradycardie sinusale** et de **troubles de la conduction auriculo-ventriculaire** ont été rapportés chez des patients traités simultanément par daclatasvir (Daklinza) et sofosbuvir (Sovaldi), deux nouveaux agents antiviraux indiqués dans l'hépatite C à un stade avancé. Une évaluation européenne est en cours mais les autorités recommandent d'ores et déjà :

- d'être vigilant **lors de toute initiation** de sofosbuvir ou de daclatasvir chez les **patients présentant des troubles du rythme cardiaque**, en particulier s'ils sont traités par bradycardisants, notamment par **amiodarone**, une potentielle majoration de l'effet bradycardisant ne pouvant être exclue
- d'alerter les patients sur la nécessité de **consulter immédiatement** en cas de survenue de **symptômes évocateurs de troubles du rythme**

MENINGIOME ET CONTRACEPTION HORMONALE, CONTRE INDICATION ?

Vous nous avez demandé si une **contraception orale par œstroprogestatif** était envisageable chez une **patiente suivie pour un méningiome**.

RECOMMANDATIONS OFFICIELLES CONTRACTIONS OESTROPROGESTATIVES OU PROGESTATIVES SEULES

Les RCP des spécialités oestroprogestatives ou progestatives pures à visée contraceptive ne mentionnent pas *stricto sensu* de contre-indication **chez des patientes souffrant de méningiome ou d'hémangioblastome** mais les contre-indiquent en cas de **tumeurs bénignes ou malignes hormonodépendantes**.

Seul le RCP du progestatif acétate de cyprotérone pour des posologies ≥ 10 mg (Androcur et génériques) contre-indique cette molécule en cas d'antécédent de méningiome ou de méningiome évolutif.

Aux dosages utilisés pour la contraception, le niveau de preuves a été jugé insuffisant.

Qu'en est-il réellement de la prescription de contraceptifs hormonaux en cas de méningiome ?



TUMEURS CÉRÉBRALES

Le **rôle des facteurs hormonaux** dans la croissance des méningiomes a été évoqué devant une incidence plus élevée de ces tumeurs chez la femme, leurs évolutions influencées par le cycle génital et la grossesse. De plus, des **récepteurs à la progestérone** ont été retrouvés **quasi-constamment** dans les **méningiomes** (représentant 30% des tumeurs cérébrales) et les **hémangioblastomes**, plus rares (<1% des tumeurs cérébrales). Par ailleurs, 5% des méningiomes ont des **récepteurs aux œstrogènes**.

Les gliomes et astrocytomes possèdent également des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone en faible quantité et plus rarement.

EN PRATIQUE

Malgré le niveau de preuve réputé insuffisant, la Société Française d'Endocrinologie **contre-indique, par précaution, la contraception hormonale chez les patientes souffrant de méningiomes**.

De même, certains auteurs précisent même de ne les envisager, chez les femmes **opérées** de ce type de tumeurs cérébrales, **que si le dosage des récepteurs tumoraux à la progestérone et aux œstrogènes est négatif**. Si le **dosage n'est pas réalisé, la prescription de contraception hormonale est contre-indiquée**.

POUR LES PROFESSIONNELS SOUHAITANT RECEVOIR LES INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE

Le CRPV a mis en place un formulaire destiné aux professionnels de santé souhaitant s'inscrire à la liste de diffusion électronique des informations de pharmacovigilance.

Ce formulaire est disponible sur le site internet du CRPV de Haute-Normandie ou [directement en cliquant sur ce lien](#).

N'hésitez pas à nous adresser vos coordonnées professionnelles et votre adresse mail. Celles-ci resteront confidentielles et modifiables à tout moment.

**N'hésitez pas à nous faire part de vos suggestions
pour les prochains numéros**



**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

Téléphone : 02.32.88.90.79

Fax : 02.32.88.90.49

E-mail : pharmacovigilance@chu-rouen.fr

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