



VOS CAS

TAMOXIFÈNE ET DÉPRESSION ...

Une patiente de 42 ans, traitée pour un cancer du sein par **Tamoxifène**, se présente dans une officine de la région avec une ordonnance de **Paroxétine**. Le pharmacien s'interroge sur cette prescription ... et à bon escient nous appelle !

Le tamoxifène est un pro-médicament. Pour être efficace, il doit donner naissance à un **métabolite actif, essentiellement l'endoxifène**, dont la formation dépend d'une enzyme hépatique, l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P₄₅₀ (CYP2D6).

L'activité du CYP2D6 peut être diminuée ou absente, essentiellement pour deux raisons : le polymorphisme génétique ou la prise de certains médicaments qui inhibent cette enzyme. Il en résulte une baisse des concentrations circulantes de l'endoxifène.

En inhibant fortement le CYP2D6, la paroxétine et la fluoxétine s'opposent à la formation de l'endoxifène, diminuant ainsi l'efficacité anticancéreuse de la molécule. • • •

De manière générale, l'association avec les inhibiteurs puissants du CYP2D6 n'est pas recommandée

LITTÉRATURE

HÉPATITE C CHRONIQUE PROTOCOLES ANTI-VIRAUX SANS INTERFÉRON ET RÉACTIVATION HÉPATITE B

Plusieurs publications récentes soulèvent la problématique de **réactivations d'hépatite B** chez des patients traités par des protocoles anti-viraux sans interféron : **daclatasvir + asunaprevir** ou encore **sofosbuvir + simeprevir**. Elles reviennent en particulier sur les hypothèses permettant d'expliquer ces réactivations virales, la plus probable reposant sur les modifications immunes induites par l'élimination du VHC (*CXCL10, cellules NK, modification de la réponse immune innée...*).

Ceci ne constitue pas *stricto sensu* un signal nouveau mais il est intéressant de garder présent à l'esprit cette éventualité pouvant notamment expliquer des perturbations du bilan hépatique.

Sato T: A case of superinfection of HBV/HCV in which therapy with daclatasvir and asunaprevir was done The 103rd Cyugoku Regional Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology / Takayama H, Sato T, Ikeda F, Fujiki S: Reactivation of hepatitis B virus during interferon-free therapy with daclatasvir and asunaprevir in patient with HBV/HCV co-infection: *Hepatol Res*: 2015; 56 2015 / Collins J, Raphael K, Terry C, Cartwright E, Pillai A, Anania F, Farley M. Hepatitis B Reactivation During Successful Treatment of Hepatitis C with Sofosbuvir and Simeprevir. *Clinical Infectious Diseases Advance Access published June 16, 2015* / Ashwin Balagopal and Chloe L. Thio Another Call to Cure Hepatitis B *Clinical Infectious Diseases* 2015;61(8):1307-9

ALLERGOLOGIE : PRODUITS STALLERGENES, POINT D'INFORMATION

En novembre 2015 lors d'une inspection, l'ANSM a constaté des erreurs dans le circuit de préparation et de livraison des produits de diagnostic et d'immunothérapie allergénique du laboratoire Stallergenes envoyés directement aux patients : impossibilité persistante de recevoir leur traitement, erreur dans la composition, erreur d'étiquetage et dans la délivrance de ces traitements. Le nouveau système informatique du laboratoire mis en place en août dernier en serait à l'origine.

Une suspension des activités de production et de distribution de ces produits est donc en cours et sera effective jusqu'à remise en conformité du système informatique.



Le rappel auprès des patients des produits **Allergènes Préparés Spécialement pour un seul Individu (APSI) Staloral®**, **Alustal®** et **Phostal®** qui ont été délivrés depuis le 13 août 2015 est toujours en cours.

Il n'y a pas de rappel de lots des spécialités Alyostal® venins d'abeille Apis mellifera, Alyostal® venin de guêpes Polistes, Alyostal® venin de guêpes Vespula, Diluant physiologique phénolé, Alyostal® Prick contrôle positif et négatif et Oralair®.

Les produits pour Prick tests destinés au diagnostic de l'allergie, actuellement présents dans les cabinets médicaux et à l'hôpital, peuvent également être utilisés.



Il est fortement recommandé de ne pas initier de nouveaux traitements d'immunothérapie allergénique chez les patients allergiques aux venins d'hyménoptères guêpes et d'abeilles et de n'utiliser les produits disponibles que pour les traitements d'entretien, ceci afin de prévenir un risque de rupture d'approvisionnement.



CODÉINE CHEZ L'ENFANT, OÙ EN EST-ON?

À la demande de l'Agence de santé allemande, l'Agence européenne du médicament (EMA) a lancé un arbitrage concernant les médicaments à base de codéine utilisés dans le traitement de la toux chez l'enfant et ce, en raison du risque d'effets indésirables graves chez l'enfant.

POUR RAPPEL

La codéine est métabolisée en morphine dans l'organisme par le cytochrome P₄₅₀ 2D6 (CYP2D6), enzyme qui présente un polymorphisme génétique. Les sujets métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6 métabolisent la codéine en morphine plus rapidement que la normale, ce qui entraîne des concentrations sanguines en morphine élevées pouvant être à l'origine d'effets indésirables graves même aux doses de codéine habituellement prescrites.

Le métabolisme variable et imprévisible de la codéine chez les enfants les expose à un risque accru d'événements indésirables graves liés à la morphine, notamment des difficultés respiratoires voire une dépression respiratoire.

Le passage dans le lait maternel de la codéine et de son métabolite actif la morphine peut exposer les enfants allaités à un risque accru de toxicité morphinique potentiellement fatal dans de très rares cas, notamment si la femme allaitante est métaboliseur rapide du CYP2D6.

CONCLUSIONS : LA CODÉINE EST ...

- **Contre-indiquée chez l'enfant de moins de 12 ans**
- **Non recommandée pour les enfants âgés de 12 à 18 ans avec une fonction respiratoire altérée**
- **Contre-indiquée pendant l'allaitement**
- **Contre-indiquée chez les patients métaboliseurs ultrarapides du substrats du cytochrome CYP2D6**

EN PRATIQUE

L'utilisation de la Codéine chez les enfants de plus de 12 ans est **restreinte aux douleurs aiguës après échec** de paracétamol et/ou AINS lorsque ceux-ci peuvent être utilisés.

Il est recommandé d'utiliser la **plus faible dose efficace**, pour la **durée la plus courte possible**.

[En savoir plus](#)

NICORANDIL ET ULCÉRATIONS

Le nicorandil a fait l'objet d'une réévaluation de son rapport bénéfice/risque suite à l'émergence d'un **risque d'ulcérations graves, de localisation multiple** (principalement buccales, intestinales, anales, péri-anales, génitales, péristomiales, cornéennes) et pouvant entraîner des **complications sévères** (abcès, fistules, perforations, hémorragies, ...).

Suite à cette réévaluation, le nicorandil est désormais **indiqué uniquement en seconde intention** dans le **traitement symptomatique de l'angor stable chez les patients insuffisamment contrôlés ou présentant une contre-indication ou une intolérance aux traitements anti-angineux de première intention** tels que les bêtabloquants et/ou les antagonistes calciques (avant : «Traitement prophylactique de la crise d'angor d'effort en monothérapie ou en association à d'autres anti-angineux »)

POUR RAPPEL

Le nicorandil peut causer des **graves ulcérations cutanées ou muqueuses** qui surviennent **parfois tardivement** après le début du traitement (après quelques mois, voire plusieurs années) et plus fréquemment aux doses thérapeutiques élevées (> 20 mg)

Le retard au diagnostic, fréquent, peut entraîner une aggravation des ulcérations vers des abcès, perforations, hémorragies ou fistules.

Les ulcères causés par le nicorandil ne répondent pas à un traitement classique (y compris chirurgical). **La survenue d'ulcérations impose l'arrêt définitif du nicorandil**. Leur guérison peut être lente (jusqu'à plusieurs mois).

Les patients souffrant de maladies diverticulaires sont exposés à un risque plus important de formation de fistules ou perforations.

La prise concomitante d'AINS, aspirine ou corticostéroïdes augmente également le risque d'ulcérations gastro-intestinales, perforations et hémorragies.

- Le nicorandil est **contre-indiqué en cas d'hypotension sévère, d'hypovolémie, d'œdème aigu du poumon**, ou de médicaments susceptibles de causer une hypotension (stimulateurs de guanylate cyclase soluble : riociguat, inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase).
- Il doit être utilisé avec prudence chez les patients avec un **déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)**. Le nicorandil agit notamment grâce à son groupement nitrate organique. Le métabolisme des nitrates organiques peut entraîner la formation de nitrites susceptibles de déclencher une méthémoglobinémie chez les patients présentant un déficit en G6PD.
- Mise en garde quant au risque **hyperkaliémique**. Des cas d'hyperkaliémie sévère ont été très rarement rapportés avec le nicorandil. Prudence en cas d'association avec d'autres médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie (particulièrement en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère).

MIDODRINE ET RÉÉVALUATION DU BÉNÉFICE/RISQUE

Le Gutron® (midodrine), utilisé dans le traitement de l'**hypotension orthostatique sévère survenant au cours de maladies neurologiques dégénératives**, a vu son rapport bénéfice/risque réévalué limitant l'indication aux cas avec **dysautonomie avérée**.

La **dernière prise de Gutron doit se faire au plus tard 4h avant le coucher** afin de limiter le risque hypertensif en position couchée. Le Gutron doit être interrompu si survient une hypertension en position couchée ne pouvant être réduite par un ajustement posologique .

La midodrine est **bradycardisant**, une potentialisation de cet effet peut se produire en cas d'association avec d'autres traitements bradycardisants : **association déconseillée avec le fingolimod**.

Contre-indication avec les sympathomimétiques alpha
(voie orale ou nasale)



Il existe un **risque accru de troubles du rythme ventriculaire (torsades de pointe)** lors de l'association de la midodrine avec les médicaments susceptibles d'entraîner des torsades de pointe. Une **surveillance clinique et électrocardiographique** est recommandée le cas échéant.

les modalités de prescription et de délivrance ont été modifiées pour passer de la liste II à la liste I des substances vénéneuses

NOUVEAUX EFFETS INDÉSIRABLES POTENTIELS IDENTIFIÉS

Angine de poitrine, cardiopathie ischémique

[En savoir plus ...](#)

POUR LES PROFESSIONNELS SOUHAITANT RECEVOIR LES INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE

Vous pouvez vous inscrire à la liste de diffusion électronique des informations de pharmacovigilance grâce au formulaire 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 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

Comment poser une question ou déclarer un effet indésirable ?



Sur papier libre, via le [formulaire Cerfa*](#) ou en adressant une copie de compte-rendu d'hospitalisation/consultation aux adresses ci-dessous.

Vous pouvez également nous appeler ou nous rendre visite !

L'équipe du CRPV de Haute-Normandie vous adresse ses meilleurs vœux pour la nouvelle année



Centre Régional de Pharmacovigilance de Haute-Normandie

Institut de Biologie Clinique 2ème étage
Hôpital Charles Nicolle
1 rue de Germont
76031 Rouen Cedex

Téléphone : 02 32 88 90 79

Fax : 02 32 88 90 49

Mel : pharmacovigilance@chu-rouen.fr

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