



## VOS CAS



### SINGULAIR ET CAUCHEMARS

Vous nous avez contacté pour un patient de 38 ans, traité par Singulair® pour un asthme insuffisamment contrôlé par corticoïdes.

**15 jours** après l'introduction de Singulair®, le patient présente un **syndrome dépressif et des cauchemars**. Le Singulair® est arrêté et les symptômes disparaissent en moins d'une semaine. À noter que le patient n'avait pas d'antécédent psychiatrique.

Singulair® (montelukast), antagoniste des récepteurs aux leucotriènes, est indiqué en **traitement additif chez les patients présentant un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée**.

En 2009, la FDA met en garde les professionnels de santé sur les risques suicidaires après la prise de Montelukast.

14 mois après la mise sur le marché du Singulair, le système de pharmacovigilance espagnol a recensé 24 cas de cauchemars dans lesquels le Singulair est suspecté : 17 enfant, 7 adultes. Pour 14 patients, d'autres symptômes psychiatriques étaient observés : anxiété, insomnie, irritabilité, hallucinations, agressivité. Dans tous ces cas, le seul traitement suspecté était le Singulair.

**DÉLAI DE SURVENUE COURT** : pour 11 patients, les cauchemars sont survenues dès la première nuit après l'instauration du traitement, et pour 8 patients, dans la première semaine de traitement.

**DÉLAI DE RÉGRESSION RAPIDE** : pour 21 patients, les cauchemars ont régressé rapidement après l'arrêt du Singulair.

3 patients, chez qui les cauchemars avaient disparu à l'arrêt du Singulair, ont été réexposés au Singulair, avec une récurrence de cette symptomatologie.

Nightmares induced by montelukast in children and adults – Cereza - 2012



**Attention particulière en pédiatrie, population dans laquelle les cauchemars peuvent avoir un impact sur la qualité de vie.**

Le RCP du Singulair mentionne la survenue possible de rêves anormaux, cauchemars, insomnie, somnambulisme, irritabilité, anxiété, fébrilité, agitation incluant agressivité, ou comportement hostile et dépression.

## ANTI VEGF EN INTRAVITRÉEN ET RISQUE D'ISCHÉMIE COLIQUE

Un CRPV a rapporté le cas d'une femme de 80 ans, traitée pour DMLA par injection intravitréenne bilatérale d'Eylea®. Première injection le 09/01/16, deuxième injection le 06/02/16. Le 09/02/16 survenue de douleurs abdominales brutales avec rectorragies : la patiente est hospitalisée. Le scanner retrouve un aspect de colite ischémique.

Eylea, aflibercept, est un anti-VEGF, indiqué dans la **dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)**.

Le RCP ne mentionne pas *stricto sensu* cet effet mais signale des **effets systémiques thrombo-emboliques**.

## IPP ET DOSAGE CHROMOGRAMINE A

La découverte fortuite d'une **élévation de la chromogranine A** (CgA) (153 ng/mL, N < 85 ng/mL) chez un patient de 74 ans traité par Ogast depuis 5 ans, a conduit de multiples investigations qui se sont révélées négatives. C'est l'arrêt de l'Ogast seul, suivi de la normalisation de la CgA, qui a mis un terme aux explorations.



La chromogranine A (CgA) est un **marqueur général de tumeur endocrinienne**, des marqueurs spécifiques existent.

**Une augmentation de la chromogranine A peut interférer lors d'investigations réalisées pour des tumeurs neuro-endocriniennes. Pour éviter cette interférence, il est conseillé d'arrêter le traitement par IPP au moins 5 jours avant le dosage la CgA.**

Il s'agit d'un effet mentionné dans les RCP de certains IPP.  
Une harmonisation des RCP des IPP a été demandée.



Le savoir permet d'éviter des dosages complémentaires inutiles!



## FYCOMPA ET AUTOMUTILATION

Un CRPV a rapporté ce mois-ci le cas d'un homme de 35 ans traité par Fycompa, qui, lors de l'augmentation de la posologie, à une semaine de l'instauration, a présenté des idées d'**automutilation**.

Devant la persistance de ces idées, le patient décide d'arrêter le traitement 15 jours après, avec une disparition des idées d'automutilation.

Fycompa® (pérampanel), est indiqué chez les patients de plus de 12 ans, en association, dans le **traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire** et dans le traitement des **crises généralisées tonico-cloniques primaires**.

**L'automutilation est mentionnée dans la notice du médicament mais pas dans le RCP.**

**2 cas d'automutilation rapportés** dans une étude menée dans un centre à Manchester.

Clinical experience with perampanel: Focus on psychiatric adverse effects  
– Coyle & Al - Epilepsy & Behavior 2014

De façon plus générale, les **idées suicidaires** ont été rapportés chez des patients traités par pérampanel (effet mentionné dans le RCP)

Les patients doivent donc être surveillés afin de détecter les signes d'idées et de comportement suicidaires et d'envisager un traitement approprié. Il convient de recommander aux patients (et à leurs aidants) de consulter un médecin en cas de survenue de signes d'idées et de comportement suicidaires.



## TRAMADOL EN PÉDIATRIE

De récents signalements de pharmacovigilance font état de **décès suite à une erreur d'administration du tramadol sous forme buvable en pédiatrie**. Ces erreurs doivent nous rappeler qu'il est nécessaire de s'assurer de la compréhension de l'ordonnance lors de la prescription et de la délivrance. C'est dans ce cadre que nous nous permettons de rappeler certaines informations.

Posologie habituelle : 1 à 2 mg/kg par prise en 3 à 4 fois par jour  
Posologie maximale : 8mg/kg par jour

Écrire l'équivalent en **gouttes** afin de faciliter la compréhension ainsi que l'administration.

Le médicament est à prendre avec un peu de liquide (eau, lait, jus de fruit...) ou sur un morceau de sucre.

Il est nécessaire d'utiliser le flacon compte-gouttes. Il ne faut ni dévisser le flacon ni utiliser un autre système d'administration que celui fourni avec le médicament. Le produit étant fortement concentré, l'utilisation d'une pipette n'est pas adaptée à l'administration.

Toute erreur devient dès lors potentiellement grave

## TYSABRI ET LEMP

Nous vous l'annonçons en janvier : le PRAC met à disposition des documents de minimisation des risques.

Tysabri® (natalizumab) est indiqué en monothérapie dans le traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente. L'utilisation de Tysabri est associée à un risque accru de survenue de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), infection opportuniste causée par le virus de John Cunningham (virus JC).

La **détection précoce** d'une LEMP est associée à un **pronostic plus favorable**.

Une LEMP cliniquement **asymptomatique** au moment du diagnostic est plus souvent **unilobaire** à l'IRM qu'une LEMP symptomatique ; elle s'accompagne d'un **meilleur taux de survie** et d'un pronostic plus favorable.

### PATIENTS À HAUT RISQUE DE DÉVELOPPER UNE LEMP

- les patients ayant une **sérologie anticorps anti-virus JC positive**, ayant été traités par Tysabri® pendant plus de 2 ans et **ayant reçu un traitement antérieur par immunosuppresseur**, ou
- les patients présentant un **titre d'anticorps anti-virus JC élevé**, ayant été traités par Tysabri® pendant plus de 2 ans et **n'ayant pas reçu de traitement antérieur par immunosuppresseur**.

Des **examens IRM plus fréquents** (par ex. tous les 3 ou 6 mois) selon un **protocole simplifié** (FLAIR, T2 et diffusion, en fonction des recommandations locales) devront être envisagés chez les patients à haut risque de développer une LEMP.

### Estimation du risque de LEMP chez les patients traités par Tysabri

Durée d'exposition au natalizumab	Statut sérologique des anticorps anti-JCV				
	Négatif				
	0,1 / 1000 Patients				
	Positif				
Estimation du risque de LEMP pour 1000 patients					
	Patients sans traitement antérieur par IS				Patients ayant eu un traitement antérieur par IS
	Absence de valeur d'index	Index ≤ 0,9	Index > 0,9 ≤ 1,5	Index > 1,5	
1-12 mois	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 mois	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 mois	2	0,2	0,8	3	4
37-48 mois	4	0,4	2	7	8
49-60 mois	5	0,5	2	8	8
61-72 mois	6	0,6	3	10	6

Chez les patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur par immunosuppresseurs, le titre d'anticorps anti-virus (Ac) JC est associé au niveau de risque de développer une LEMP.

- d'après les données actuelles, le risque de développer une LEMP est faible lorsque l'index (titre d'Ac) est inférieur ou égal à 0,9 et qu'il augmente substantiellement pour des valeurs supérieures à 1,5 chez les patients traités par Tysabri® depuis plus de 2 ans ;
- si l'index d'anticorps anti-virus JC est faible, il est recommandé de répéter la sérologie tous les 6 mois au-delà de 2 ans de traitement par Tysabri®.

# LES INFORMATIONS DES AUTORITÉS DE SANTÉ

## PROBLÈME D'OSTÉONÉCROSE DE LA MÂCHOIRE...

L'ONM est une pathologie dans laquelle l'os de la mâchoire devient nécrotique, mis à nu et ne cicatrise pas dans un délai de 8 semaines. L'étiologie de l'ONM n'est pas clairement définie, mais elle pourrait être associée à l'inhibition du remodelage osseux.

### ... AVEC LE PROLIA® (déno-sumab)

À l'instar de l'Xgeva®, l'Agence Européenne du Médicament souhaite renforcer les messages de sécurité au sujet du risque de survenue d'ONM lors d'un traitement par Prolia.

Aussi, les autorités de santé insistent sur la **nécessité de prévenir le médecin ou l'infirmier de toute affection dentaire ou buccale** avant de débiter le traitement, **de maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire durant le traitement** et de **prévenir le dentiste de la prise de ce traitement**.

### ... AVEC LE ZALTRAP® (aflibercept)

8 cas d'ONM ont été rapportés chez des patients atteints de cancer et traités par Zaltrap®. 3 de ces patients avaient reçu un traitement concomitant à base de bisphosphonates intraveineux (pour lesquels risque d'ONM bien identifié).

Les Agences européennes et nationales souhaitent attirer l'attention sur le facteur de risque d'ONM que peut constituer le traitement par Zaltrap.

Elles précisent que **chez les patients traités par Zaltrap, qui ont reçu ou reçoivent des bisphosphonates en intraveineux, les interventions dentaires invasives doivent être, si possible, évitées** et préconisent un **examen bucco-dentaire et des soins dentaires préventifs appropriés doivent être réalisés avant l'instauration** d'un traitement par Zaltrap.

Prolia® (déno-sumab), est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures à la posologie de 60 mg en dose unique tous les 6 mois.

L'Xgeva® (déno-sumab), est lui indiqué dans la prévention des complications osseuses des patients atteints de tumeurs ou métastases osseuses, à une posologie plus élevée que le Prolia®. Pour rappel, depuis juillet dernier, l'Xgeva® est contre-indiqué **chez les patients présentant des lésions non cicatrisées résultant d'une chirurgie bucco-dentaire**.

Zaltrap® (aflibercept) est indiqué, en association avec Irinotécan-5-Fluorouracile-Acide folinique chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'Oxaliplatine.

### FACTEURS DE RISQUE D'ONM

- interventions dentaires invasives, mauvaise hygiène buccale, affection dentaire préexistante, ...
- infections, âge avancé, coagulopathies, anémie, cancer, tabagisme
- traitements concomitants (chimiothérapie, corticothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse, radiothérapie de la tête et du cou) et traitement antérieur par bisphosphonates.
- puissance de la thérapie inhibitrice de la résorption osseuse (risque plus élevé si composé puissant), voie d'administration (risque plus élevé si voie parentérale), dose cumulée de traitement anti-résorptif osseux (dont les bisphosphonates)



## PURPLE DRANK

### ➤ Codéine et Prométhazine

Nous vous en parlions en mai dernier, le Purple Drank a fait son apparition dans les journaux. Boisson à base d'antitussif codéiné et de prométhazine mélangée à un soda ou de l'alcool, ce cocktail aurait des effets euphorisants, voire hallucinogènes. Tous ces « ingrédients » sont disponibles sans ordonnance, peu onéreux et on observe en France une montée en puissance de cette dangereuse consommation chez des lycéens ou étudiants.

Plusieurs hospitalisations secondaires à cette consommation ont été rapportées par les Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) qui rappellent les risques encourus : **troubles de la vigilance et du comportement (agitation, syndrome confusional ou délirant) ainsi que des crises convulsives généralisées ou des troubles respiratoires.**

[En savoir plus ...](#)

### ➤ Mercalm, Nausicalm (diméhydrinate) et Nautamine (diphénydramine)

L'ANSM souhaite également mettre en garde les professionnels de santé sur l'usage détourné des antinaupathiques Mercalm, Nausicalm et Nautamine, anti-histaminiques H1 indiqués dans la prévention et le traitement du mal des transports. Ces trois spécialités ne sont pas soumises à une prescription médicale obligatoire.

Une enquête sur le potentiel d'abus et de dépendance du diméhydrinate et de la diphénydramine réalisée en 2014 a mis en évidence des cas d'abus, de pharmacodépendance, de mésusage et d'usage détourné principalement chez des adolescents ou des jeunes adultes à des fins récréatives mais aussi chez des patients souffrant de troubles psychotiques ou antécédents de dépendance.

Des cas de **syndromes de sevrage, de syndromes atropiniques, de troubles neurologiques (troubles de la mémoire, hallucinations, agitation, tremblements) et cardiaques (tachycardie, douleur thoracique)**, ayant parfois entraîné une hospitalisation, ont été rapportés dans ces contextes d'usage.

Compte-tenu de ces éléments, les spécialités Mercalm et Nausicalm ne sont plus en libre accès (radiées de la médication officinale) et rejoignent le Nautamine derrière le comptoir, même s'ils restent non soumis à une prescription médicale.

**Cette consommation peut être une porte d'entrée dans l'addiction.**

En raison des risques d'abus et de pharmacodépendance de spécialités non soumises à prescription médicale, il est **recommandé aux professionnels de santé, notamment aux pharmaciens d'officine qui sont en première ligne, une grande vigilance face à toute demande qui semblerait suspecte émanant en particulier d'adolescents.**

L'ANSM rappelle aux pharmaciens que la dispensation doit être refusée lorsque l'intérêt pour la santé du patient paraît l'exiger (Article R.4235-61 du Code de la Santé publique).



[En savoir plus ...](#)

## CORTICOÏDES INHALÉS DANS LA BPCO : RISQUE DE PNEUMONIE

Le risque de survenue de pneumonie lors d'un traitement par corticoïde inhalé chez les patients atteints de BPCO est connu et a déjà été revu en 2007 à la suite de la publication d'une étude ayant montré que les patients traités par corticoïdes inhalés avaient plus de risque de développer une pneumonie que ceux traités par placebo.

En France, la béclo méthasone, le budésonide ou la fluticasone, corticoïdes inhalés sont largement utilisés, uniquement en association avec les bronchodilatateurs, dans le traitement de la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO).

Une évaluation européenne a permis de confirmer que **les patients traités par corticoïdes inhalés pour leur BPCO présentaient un risque de survenue de pneumonie**, sans mettre en évidence de différence de risque entre les différentes substances au sein de la classe. Par conséquent, **la pneumonie est un risque commun à l'ensemble des corticoïdes utilisés par voie inhalée dans cette indication.**

Les RCP et notices de tous les produits concernés par cette revue vont être mis à jour.

Dans l'attente de cette mise à jour, l'ANSM demande aux professionnels de santé ainsi qu'aux patients d'être vigilants sur les signes et symptômes évoquant une pneumonie, ce d'autant que les signes cliniques de pneumonie peuvent être similaires à ceux d'une exacerbation de la BPCO et rappelle l'importance de n'utiliser la corticothérapie inhalée chez les BPCO qu'en association avec les bronchodilatateurs.

[En savoir plus ...](#)

## ARIPIRAZOLE ET RISQUE SUICIDAIRE

Le mois dernier, nous vous parlions d'une utilisation hors AMM de l'Aripiprazole dans l'autisme et du risque suicidaire.

L'ANSM rappelle que la sécurité et l'efficacité de l'aripiprazole dans les troubles autistiques n'ont pas été établies et que même si la survenue d'idées suicidaires est inhérente aux pathologies traitées, dans certains cas, ce comportement est survenu rapidement après l'initiation du traitement.

Le risque de suicide, notamment en pédiatrie, population dans laquelle a été identifié un mésusage lié à l'utilisation de l'aripiprazole dans l'autisme, existe et persiste après les 4 premières semaines de traitement.

### INDICATIONS DE L'ARIPIRAZOLE

- Traitement de la schizophrénie chez les patients > 15 ans
- Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires type 1 (durée < 12 semaines ; patients > 13 ans)
- Prévention des épisodes maniaques chez l'adulte ayant des antécédents similaires contrôlés par aripiprazole

[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 !



## 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](mailto:pharmacovigilance@chu-rouen.fr)

Site : [www3.chu-rouen.fr/Internet/services/pharmacovigilance/](http://www3.chu-rouen.fr/Internet/services/pharmacovigilance/)