



MÉDICAMENT DE PICARDIE

CHU SUD 80054 AMIENS Cedex 1 Tél : 03 22 45 54 10 / 03 22 45 57 88

Fax : 03 22 45 56 60

Courriel : pharmacovigilance@chu-amiens.fr

Adresse du site Internet : www.chu-amiens.fr/pharmaco/

AVRIL 2007

SOMMAIRE		PAGES
I-	QUELQUES NOUVEAUX EXEMPLES DE CONFUSION POSSIBLE ENTRE NOMS DE SPÉCIALITÉ	2
II-	Y-A-T-IL DES RISQUES A PRENDRE DES SUPPLEMENTS EN AGENTS ANTI-OXYDANTS ET EN PARTICULIER EN VITAMINE E ?	2
III-	DES PLANS DE GESTION DES RISQUES POUR DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS VOIRE DE NOUVELLES INDICATIONS THERAPEUTIQUES	3
IV-	ACOMPLIA® (rimonabant). COMMERCIALISATION ET VIGILANCE POUR UN MÉDICAMENTS INNOVANT DESTINÉ À UNE LARGE UTILISATION	4
V-	UN SUIVI ETROIT EGALEMENT POUR CHAMPPIX® (varénicline)	5
VI-	RESTRICTIONS DANS L'UTILISATION DU KETEK® (télichromycine)	6
VII-	LES SPECIALITES A BASE DE PERGOLIDE (Célanco® en France) RETIREES DU MARCHÉ AMERICAIN PAR LA FDA	7
VIII-	DES RESTRICTIONS SONT APPORTÉES À L'UTILISATION DU ZYVOXID® (Linézolide)	8
IX-	L'AUGMENTATION DU RISQUE DE FRACTURES CONFIRMÉE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE BPCO ET TRAITÉS PAR DE FORTES DOSES DE CORTICOÏDES INHALÉS	9
X-	QUELQUES COMMUNICATIONS RECENTES	9
	a- LA CARDIOTOXICITÉ POTENTIELLE DU GLIVEC® (imatinib) FAIT L'OBJET D'UNE COMMUNICATION AUX PRESCRIPTEURS ET D'UNE MODIFICATION DU RCP	9
	b- ARRÊT DE COMMERCIALISATION DE CERTAINES FORMES D'HALDOL® (halopéridol)	10
	c- LE TAMIFLU® (oseltamivir) PEUT ÊTRE A L'ORIGINE DE TROUBLES NEUROPSYCHIATRIQUES	10
	d- BARACLUD® (entécavir) : RISQUE D'EMERGENCE DE MUTATION DU VIH EN CAS DE CO-INFECTION VIH-VHB ?	11
	e- DES CAS DE LEUCOENCEPHALOPATHIE MULTIFOCALE PROGRESSIVE SOUS MABTHERA® (rituximab)	11
XI-	REFLETS DE LA LITTÉRATURE	12

La brochure VIGIPHARM est rédigée et diffusée par le CRPV et le CHU sans aide de l'industrie pharmaceutique.

Rappel : « Tout professionnel de santé ayant constaté un effet indésirable grave (soit entraînant ou prolongeant une hospitalisation, soit entraînant une incapacité ou des séquelles, soit mettant en jeu la vie du patient ou entraînant le décès) et/ou « inattendu » (non répertorié dans les mentions légales) doit en faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance » (décret du 13 mars 1995).

DATE A RETENIR : La 5^{ème} Journée Régionale de Pharmacovigilance de Picardie aura lieu le jeudi 18 octobre 2007 (toujours à l'amphithéâtre des Ecoles au groupe hospitalier sud du CHU).

Vous y êtes tous cordialement invités.

Si vous avez des observations qu'il pourrait être intéressant d'y présenter (selon les mêmes modalités que les années précédentes), n'hésitez pas à nous contacter.

I- QUELQUES NOUVEAUX EXEMPLES DE CONFUSION POSSIBLE ENTRE NOMS DE SPÉCIALITÉ

Au cours des dernières semaines, les exemples suivants nous ont été signalés :

- par le Dr Benoit CLAIS, dermatologue à Amiens
 - LOCACID-LOCOÏD
 - SINTROM-SERMION
- par un patricien du CHU qui a souhaité garder l'anonymat :
 - CALCIDIA-CANDIDAS

II- Y-A-T'IL DES RISQUES A PRENDRE DES SUPPLEMENTS EN AGENTS ANTI-OXYDANTS ET EN PARTICULIER EN VITAMINE E ?

Le stress oxydant est impliqué dans la plupart des pathologies, d'où l'utilisation de suppléments en anti-oxydants, dans un but de prévention. De nombreux essais de prévention primaire ou secondaire ont été menés avec les anti-oxydants sans qu'il soit possible de mettre en évidence un effet significatif par exemple sur le risque de cancer gastro-intestinal, les accidents cardiovasculaires et sur la mortalité globale, à l'exception peut-être du sélénium.

Une méta-analyse (1) a porté sur 69 essais randomisés qui ont inclus au total 232 606 participants. Les anti-oxydants consommés à titre de suppléments par ces derniers, en monothérapie ou en association, étaient les suivants : bêta-carotène, vitamine A, vitamine C (acide ascorbique), vitamine E (doses > 400mg/j) et sélénium.

L'analyse globale de tous les essais réunis (à faible ou haut risque de biais), montre que ces produits n'ont aucun effet significatif sur la mortalité globale, le risque relatif (RR) correspondant étant en effet de 1,02. Les analyses multivariées par méta-régression portant sur les études a priori faiblement biaisées révèlent même une **association faible mais significative entre anti-oxydant et mortalité**, avec un RR de 1,16 (soit 16% d'excès de mortalité).

Dans 47 études choisies, parmi les faiblement biaisées (représentant 180 938 participants), la supplémentation en anti-oxydants augmenterait faiblement mais significativement la mortalité, avec un RR de 1,05. Après exclusion des essais consacrés au sélénium, les RR correspondant au bêta-carotène, à la vitamine A et à la vitamine E sont respectivement de 1,07, 1,16 et 1,04, que ces substances aient été consommées en monothérapie ou en association. La vitamine C et le sélénium sont innocentés par cette approche.

Cette méta-analyse n'est pas vraiment rassurante. Elle suggère que, contrairement à toute attente, l'exposition au carotène, à la vitamine A et à la vitamine E augmente significativement la mortalité, ceci **dans des proportions qui sont extrêmement faibles**, ce qui doit être souligné. La vitamine C et le sélénium n'auraient pas ce risque. Bien qu'elle reste très faible, cette légère augmentation du risque va à l'opposé du but poursuivi par les consommateurs de ce type de « produits-miracles », destinés à contrer le vieillissement ou à protéger l'organisme.

Récemment, des données épidémiologiques ont été rapportées qui vont dans le même sens. Il s'agit d'une étude cas-témoins, la Cache County Study (2). Celle-ci a concerné une population de sujets âgés de 65 ans au moins. Des antécédents de maladie cardiovasculaire ont été systématiquement recherchés, cependant qu'une enquête nutritionnelle réalisée par des

experts du domaine permettait d'évaluer les apports de vitamine E, sous la forme d'aliments ou de suppléments. Les décès ont été enregistrés à partir de trois sources différentes.

Après ajustement à l'âge et au sexe, globalement aucune association significative n'a été mise en évidence entre la mortalité et la prise de vitamine E, le risque relatif ajusté étant globalement de 0,93 (exposés versus non exposés).

Cependant, il semble ressortir un excès de mortalité dans le sous-groupe des patients qui ont des antécédents de diabète, d'AVC ou d'infarctus.

Cette étude de type cas-témoins laisse perplexe. Elle ne peut que susciter des hypothèses, compte tenu de la méthodologie utilisée. La vitamine E augmenterait la mortalité en cas de maladie cardiovasculaire préexistante, alors qu'elle pourrait être bénéfique en l'absence d'une telle pathologie.

(1) Bjelakovic G et coll. Mortality in randomized trials of antioxydants supplements for primary and secondary prevention. Systematic review and meta-analysis. JAMA 2007; 297 : 842-857.

(2) Hayden KM et coll. Risk of mortality with vitamin E supplements: The Cache County Study. Am J Med 2007; 120 : 180-184.

III- DES PLANS DE GESTION DES RISQUES POUR DE NOUVEAUX MEDICAMENTS VOIRE DE NOUVELLES INDICATIONS THERAPEUTIQUES.

L'un des reproches adressés de façon récurrente aux Agences réglementant le médicament est de n'avoir pas su déceler suffisamment tôt des problèmes de sécurité liés à de nouveaux médicaments particulièrement lorsque ceux-ci concernent de vastes populations de patients. Les exemples du rofécoxib (Vioxx®) et de la cérivastatine (Staltor®, Cholstat®) sont encore dans toutes les mémoires.

La pharmacovigilance vise à recueillir des signaux indicateurs d'un risque concernant la sécurité d'emploi. Son efficacité dépend de la bonne volonté des professionnels et repose sur la notification. Elle a cependant ses limites : sous-notification, difficultés à repérer une relation entre la prise d'un médicament et la survenue de certains états pathologiques qu'il n'est pas facile d'imputer à cette prise... Un moyen d'améliorer la surveillance pour les nouveaux médicaments est le recours à un **plan de gestion des risques** (généralement européen avec des « déclinaisons » nationales).

L'Afssaps, comme les autres agences européennes, a présenté ce nouveau concept de plan de gestion des risques (PGR) liées aux produits de santé (essentiellement les médicaments). Il s'agit à la fois :

- d'une surveillance renforcée par rapport à la pharmacovigilance classique
- et d'une démarche de « minimisation des risques » par le biais en particulier d'une communication active, à la fois vers les professionnels de santé et les patients.

Les spécialités concernées par ces PGR sont à titre d'exemple :

- Acomplia® et Champix® évoqués dans ce numéro de Vigipharm
- Gardasil® (vaccin anti papillomavirus)

- Tysabri® (natalizumab indiqué dans le traitement de fond de certaines formes très actives de sclérose en plaques
- de nouveaux AINS de type coxibs qui seront prochainement mis sur le marché
- Intrinsa® (patch à la testostérone) dont l'indication est la baisse du désir sexuel chez les femmes ayant subi une ovariectomie avec ablation de l'utérus. Le PRG européen porte sur une étude de sécurité d'emploi (cancer du sein, risque cardio-vasculaire) ; l'agence française aura un programme d'éducation et d'information des prescripteurs et un suivi de pharmacovigilance.

Ces PGR peuvent aussi concerner d'anciens médicaments lorsqu'ils sont utilisables sous d'autres formes comme cela peut être le cas avec des génériques. C'est le cas de l'isotrétinoïne orale avec trois génériques du RoAccutane® dans la même indication de l'acné sévère. Il s'agit de faire en sorte que les conditions de leur utilisation (visant à éviter le risque de survenue de grossesse sous traitement) restent aussi strictes qu'avec le médicament princeps. Il en est de même pour la buprénorphine haut dosage (Subutex® et ses deux génériques Buprénorphine Merck® et Arrow®)

IV- ACOMPLIA® (rimonabant). COMMERCIALISATION ET VIGILANCE POUR UN MEDICAMENT INNOVANT DESTINE A UNE LARGE UTILISATION.

Commercialisé en France depuis le 23 mars 2007, ce médicament, original par son mode d'action (antagonisme spécifique des récepteurs cannabinoïdes CB2 du cerveau, du tissu adipeux et du foie) exerce un effet régulateur sur la prise alimentaire et le stockage des lipides. Son indication est le traitement des patients obèses (IMC \geq ou en surpoids (IMC \geq 27) avec des facteurs de risque associés (dont le diabète sucré de type 2 et l'existence d'une dyslipidémie **EN ASSOCIATION** avec un régime hypocalorique et à l'exercice physique).

Des effets indésirables peuvent survenir avec ce médicament. Certains sont suggérés ou ressortent clairement des essais thérapeutiques. Ceux-ci sont surtout d'ordre neuropsychique (dont dépression et anxiété) et digestif (nausées, vomissements et diarrhée).

L'existence d'un épisode dépressif caractérisé, non contrôlé par un traitement antidépresseur, est une **CONTRE-INDICATION**. Il existe par ailleurs un potentiel convulsivant.

D'autres effets indésirables de faible incidence peuvent ne se révéler que dans le cadre d'une utilisation large dans la population générale.

Une surveillance renforcée portant sur le profil de sécurité et plus particulièrement sur le risque de dépression et de convulsions sera instaurée (plan de gestion de risque). **VOUS ETES PARTICULIEREMENT INVITES A DECLARER AU CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE**, tout effet indésirable avec ce nouveau médicament (et plus particulièrement en ce qui concerne les dépressions et les convulsions).

Le PGR européen, en complément de la pharmacovigilance classique, comprend :

- La conduite de grandes études épidémiologiques, permettant d'évaluer tout signal de pharmacovigilance, grâce à l'utilisation de bases de données médicales informatisées qui existent aux Etats-Unis et au Royaume-Uni.
- L'évaluation dans plusieurs études cliniques de la sécurité à plus long terme portant sur des durées prolongées (5 ans)

- Une évaluation du bon usage d'Acomplia® dans les conditions réelles de prescription, permettant d'évaluer un risque de mésusage (prescription hors AMM), cette évaluation sera plus particulièrement menée en France ;
- La mise en place de mesures d'éducation visant à assurer le bon usage d'Acomplia®.

Dans le prolongement du PGR européen, l'Afssaps prévoit, au niveau national, la mise en place de mesures complémentaires de suivi comprenant :

- une **surveillance renforcée de la sécurité d'emploi du médicament**, en collaboration avec les réseaux de pharmacovigilance, de pharmacodépendance et de toxicovigilance ;
- la mise à disposition, par le laboratoire, de **documents de bon usage et d'information sur les risques** à destination des professionnels de santé et des patients ;
- une **collaboration Afssaps/laboratoire** afin d'établir une stratégie de recherche des **contrefaçons** ;
- une décision de police sanitaire portant interdiction d'importation, de préparation, de prescription et de délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières contenant du rimonabant est à l'étude.

Enfin, l'Afssaps et la Haute Autorité de Santé diffusent une **mise au point sur le bon usage d'Acomplia®** : « Quelle place pour le rimonabant chez les patients obèses ou en surpoids ? ».

V- UN SUIVI ETROIT EGALEMENT POUR CHAMPIX® (varénicline)

La varénicline (Champix®) a été mis à disposition en France mi-février. Il s'agit d'un agoniste partiel du récepteur $\alpha 4\beta 2$ de l'acétylcholine, qui réduit le besoin de fumer et atténue les symptômes liés au sevrage de la nicotine et le plaisir associé au tabac.

Toutes proportions gardées, les caractéristiques pharmacologiques de la varénicline par rapport à la nicotine peuvent être mises en parallèles à celles de la buprénorphine (Subutex®) par rapport à l'héroïne. La varénicline est un agoniste partiel des récepteurs nicotiques neuronaux de l'acétylcholine, de meilleure affinité que la nicotine et de longue durée d'action (1/2 vie d'élimination d'environ 24h). Les effets cliniques bénéfiques attendus de la varénicline sont triples : diminution de l'envie de fumer, réduction des symptômes de manque (en maintenant activé le circuit neuronal dopaminergique mésolimbique impliqué dans la dépendance psychique et physique), et diminution des effets associés à la prise de nicotine lors de la poursuite de la consommation de tabac (en prenant la place de la nicotine sur ses récepteurs).

Le schéma de traitement en a été bien précisé :

- le fumeur fixe d'abord la date à laquelle il décide d'arrêter de fumer. Ensuite, après une semaine de « montée en charge » 0,5mg/j des jours 1 à 3 ; 0,5mg X2/j les jours 4 à 7, la dose quotidienne est ensuite pendant 12 semaines de 1mg, 2 fois/j.

A l'issue de ce traitement, il a été montré que 44% des fumeurs pouvaient s'arrêter, ce qui est supérieur à ce qui peut être obtenu avec le bupropion (Zyban®) mais qui n'a pas été comparé avec l'utilisation des patchs nicotiques. L'efficacité de la varénicline sur le taux d'abstinence tabagique a été comparée à un placebo dans 5 essais cliniques contrôlés, et également au bupropion (Zyban®), (un dérivé amphétaminique, inhibiteur peu puissant de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline) dans 3 de ces essais. L'abstinence tabagique à

un an (plus précisément 40 semaines après l'arrêt du traitement) sous varénicline est supérieure au placebo (multipliée par 3) et également au bupropion (multiplié par 1,6) (Cochrane Database Syst Rev 2007).

Il faut également garder à l'esprit que l'efficacité des médicaments pour l'aide au sevrage tabagique est surestimée dans le cadre des essais cliniques, car les sujets sont plus motivés que dans la vie réelle, ne sont pas malades, et reçoivent des conseils réguliers de la part de professionnels de santé.

Même si la varénicline est dépourvue de l'action de type amphétaminique du bupropion, son efficacité doit être nuancée par les effets indésirables qu'elle peut provoquer. Nausées, insomnies ou encore céphalées sont très fréquemment observées sous varénicline ($\geq 1/10$) et on note fréquemment une augmentation de l'appétit.

L'Afssaps indique « qu'aucun risque important n'a été identifié durant la phase de développement clinique », mais également, qu'aucune donnée n'existe sur le risque en cas de surdosage.

« Comme tout traitement d'aide au sevrage tabagique, les risques liés au sevrage lui-même, tels qu'insomnie, irritabilité ou dépression, doivent être surveillés. L'arrêt du traitement peut être associé à une augmentation de l'irritabilité, de l'envie de fumer, de la dépression, et/ou de l'insomnie » pour tout au plus 3% des patients. Par conséquent, « un arrêt progressif du traitement doit être envisagé ».

Un plan de gestion des risques (PGR) adapté, pris en complément de la pharmacovigilance de routine, a été mis en place au niveau européen pour « détecter et traiter tout signal d'effets indésirables nouveaux dans les conditions réelles d'utilisation de Champix® ».

Le PGR européen « comprend un programme de surveillance post-AMM renforcé comprenant la mise en place de plusieurs études » :

- « dans les populations suivantes, non étudiées initialement : sujets de moins de 18 ans, patients présentant une pathologie cardiovasculaire, une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou une psychose ».
- « une étude de cohorte chez la femme enceinte, réalisée à partir des données issues des registres danois et suédois ».

Actuellement, en raison de l'absence d'études spécifiques, Champix® ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, chez la femme enceinte, ou en cours d'allaitement.

L'Afssaps indique qu'une « attention particulière » doit être portée aux personnes âgées de plus de 75 ans, aux personnes ayant des antécédents d'épilepsies, de pathologies cardiovasculaires, de BPCO ou de manifestations psychotiques.

VI- RESTRICTIONS DANS L'UTILISATION DU KETEK® (télithromycine)

Ce médicament apparenté aux macrolides a vu ses indications fortement restreintes du fait d'un profil de sécurité peu favorable :

- risque d'atteintes hépatiques sévères (pour lesquelles des mises en garde avaient été diffusées en 2006)

- aggravation de myasthénie, pouvant mettre en jeu le pronostic vital
- pertes de connaissance transitoires
- troubles visuels

En ce qui concerne les risques associés au Ketek® chez les patients myasthéniques, ceux-ci ont été illustrés par des cas d'aggravation aiguë de la maladie se traduisant par différentes manifestations, hypotonies musculaires, ptosis, diplopie, dysphagie, insuffisance respiratoire aiguë... (dont un cas évalué au CRPV d'Amiens et présenté lors de la 3^e Journée Régionale de Pharmacovigilance). Les 10 cas répertoriés en France ont fait l'objet d'une publication reprenant les 10 cas en détaillant spécifiquement deux cas lyonnais (2). Plusieurs publications ont fait état de ces crises myasthéniques (2).

Ainsi, il est désormais demandé de :

- réserver l'utilisation de Ketek® **au traitement des exacerbations aiguës des bronchites chroniques, des sinusites aiguës et des angines/pharyngites lorsque ces infections sont documentées ou suspectées à bactéries résistantes aux bêta-lactamines et/ou aux macrolides.**
- **De contre-indiquer l'utilisation de Ketek® chez les patients atteints de myasthénie.**
- **D'informer les patients** de la survenue possible de troubles visuels ou de perte de connaissance et en conséquence de la nécessité d'essayer de **réduire la pratique de certaines tâches, telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.**

Ketek® demeure indiqué dans le traitement des pneumonies communautaires de gravité légère à modérée.

Par ailleurs, Ketek® doit être préférentiellement pris à l'heure du coucher afin de réduire les conséquences éventuelles des troubles visuels ou d'une perte de connaissance.

(1) Perrot X et coll. Myasthenia gravis exacerbation or unmasking associated with telithromycin treatment. Neurology 2006 ; 67 : 2256-8.

(2) Jennett AM et coll. Telithromycin and myasthenic crisis. Clin Inf Dis 2006 ; 43 : 1621-2.

VII- LES SPECIALITES A BASE DE PERGOLIDE (Célanse® en France) RETIREES DU MARCHÉ AMERICAIN PAR LA FDA

Dans le numéro de mars 2007 de Vigipharm (<http://www.chu-amiens.fr/pharmaco/articles/contenus/522.html>) étaient rapportées des publications récentes concernant le risque de valvulopathie lors de l'utilisation de ce médicament (avec le même risque pour un autre agoniste dopaminergique dérivé de l'ergot non utilisé comme le Célanse® dans la maladie de Parkinson en France, la cabergoline ou Dostinex®).

L'Afssaps a dans un communiqué fait état du fait que ce médicament avait été retiré du marché américain par la FDA. Elle a profité de cette occasion pour rappeler que depuis janvier 2005, des restrictions de l'utilisation de Célanse® avaient été formulées, son utilisation étant maintenant limitée :

- **aux patients n'ayant pas répondu aux autres agonistes dopaminergiques,**
- **avec instauration du traitement par un neurologue,**
- **en ne dépassant pas 5 mg/j,**

- en contre-indiquant le traitement en cas de valvulopathie préalable ou d'antécédents de fibrose,
- en réalisant un suivi cardiologique (échographie avant traitement et tous les 6 à 12 mois).

Il faut noter qu'aucun cas n'a été rapporté de valvulopathie qui serait apparue sous Célance® pour un traitement instauré depuis début 2005, comme cela a été rapporté par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse qui est chargé du suivi national de sécurité de ce médicament.

Les données accumulées en France dont les cas rapportés à Amiens et l'étude réalisée par les services de neurologie et de cardiologie rapportées dans le dernier Vigipharm seront présentées prochainement au groupe de travail européen de pharmacovigilance, une réévaluation étant en cours à ce niveau.

VIII- DES RESTRICTIONS SONT APPORTÉES À L'UTILISATION DU ZYVOXID® (linézolide)

Le linézolide (Zyvoxid®) est un antibiotique efficace sur les bactéries gram positives avec des indications thérapeutiques reconnues dans les pneumopathies et les infections de la peau et des tissus mous lorsque ces germes sont impliqués.

Une étude de phase III, randomisée, en ouvert a été conduite chez 726 patients présentant des états infectieux sur cathéter central, supposés être à Gram positif. Ces infections étaient considérées comme un sous-groupe des infections compliquées de la peau et des tissus mous. Parmi ces patients, 39 % des patients inclus dans l'étude ont présenté des hémocultures positives.

Dans cette étude, un **nombre plus élevé de décès** au cours des 84 jours suivant la première prise du traitement, a été observé chez les patients traités par le linézolide (21,5 %) par rapport aux patients traités par la vancomycine, la dicloxacilline ou l'oxacilline (16,0 %) dans le bras comparateur. Cette différence de mortalité **était plus importante pendant le traitement et dans les 7 jours suivant l'arrêt** avec 43 décès sur 363 (12 %) patients traités dans le bras linézolide versus 22 décès sur 363 (6 %) patients traités dans le bras comparateur.

Le principal facteur pouvant expliquer les différences en termes de mortalité entre les deux groupes était l'origine microbiologique **de l'infection à l'état initial**. En effet, les taux de mortalité étaient similaires dans les deux groupes lorsque les patients présentaient une infection exclusivement à Gram positif entre autres à staphylocoques, mais ils étaient **significativement plus élevés dans le bras linézolide que dans le bras comparateur chez les patients porteurs, soit d'un autre germe soit sans aucun germe identifié à l'état initial**.

Dans le bras linézolide, chez un nombre plus élevé de patients, **sont apparues des infections à Gram négatif** en cours d'étude et chez eux, la mortalité a été trouvée plus élevée. Même lorsque les patients présentant des infections à Gram négatif avaient reçu un traitement antibiotique adapté, les taux de décès étaient plus élevés dans le bras linézolide.

Du fait de ces résultats, les modalités de prescription du linézolide ont été modifiées.

Dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous

Le linézolide doit être utilisé **UNIQUEMENT** lorsque l'infection a été microbiologiquement documentée à bactérie à Gram positif sensible. De plus, en cas d'infection bactérienne à Gram positif compliquée de la peau et des tissus mous, associée à une infection à Gram négatif documentée ou suspectée, le linézolide **NE DOIT ETRE UTILISE QU'EN L'ABSENCE D'ALTERNATIVE THERAPEUTIQUE**. Dans de telles circonstances, un traitement dirigé contre les germes à Gram négatif **DOIT** être initié de façon concomitante.

Dans les pneumopathies nosocomiales et communautaires

Le linézolide est indiqué dans le traitement des pneumonies nosocomiales et communautaires lorsqu'elles sont documentées ou suspectées à bactéries à Gram positif sensibles. Un traitement spécifique des germes à Gram négatif, **doit** être initié de façon concomitante si un germe à Gram négatif est documenté ou suspecté.

IX- L'AUGMENTATION DU RISQUE DE FRACTURES CONFIRMÉE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE B.P.C.O ET TRAITÉS PAR DE FORTES DOSES DE CORTICOIDES INHALÉS

Les données concernant le risque de fracture osseuse associée à la corticothérapie inhalée sont contradictoires. Des données britanniques récentes apportent des arguments solides en faveur d'un tel risque. Sans entrer dans les détails de la méthodologie de cette étude, l'analyse des données qui ont pu être collectées fait clairement ressortir la réalité d'un risque qui dépend de la dose.

Par rapport à l'absence de corticothérapie (quelle que soit la voie), les patients recevant moins de 200 µg/j de corticoïdes inhalés et ceux en recevant entre 200 et 400 n'ont pas d'incidence significativement différente de fractures (suivi moyen 9 ans). Ceux qui en reçoivent de 400 à 600 ont un risque multiplié par 1,94 et ceux qui en prennent plus de 600, multiplié de 2,53. Après prise en compte des autres facteurs du risque de fracture (âge, sexe, activité physique, statut socio-économique, type de maladie respiratoire...), le sur-risque est confirmé. Si l'on ne fait l'analyse que chez les patients n'ayant jamais eu de corticoïdes par voie orale, le risque apparaît encore plus marqué (X par 4,5 pour la dose > 600 µg/j)

Ainsi, la corticothérapie inhalée augmente bien le risque de fracture. Il faut retenir **l'importance de prescrire les doses efficaces les plus faibles possibles et de l'expliquer aux patients**

Hubbard et coll. Use of inhaled corticosteroids and the risk of fracture. Chest 2006 ; 130 : 1082-8.

X- QUELQUES COMMUNICATIONS RECENTES

a- LA CARDIOTOXICITÉ POTENTIELLE DU GLIVEC® (imatinib) FAIT L'OBJET D'UNE COMMUNICATION AUX PRESCRIPTEURS ET D'UNE MODIFICATION DU RCP

Nous avons évoqué dans [Vigipharm d'octobre 2006 \(http://www.chu-amiens.fr/pharmaco/articles/contenus/495.html\)](http://www.chu-amiens.fr/pharmaco/articles/contenus/495.html) des données tant expérimentales que cliniques qui indiquaient un risque d'insuffisance cardiaque congestive avec l'imatinib (Glivec®).

A la suite de cette publication, les données disponibles des études cliniques et des notifications spontanées ont été réévaluées. La fréquence de l'insuffisance cardiaque dans les études cliniques reste en accord avec celle du résumé des caractéristiques du produit (RCP) actuel, dans lequel la rubrique 4.8 (effets indésirables) liste l'insuffisance cardiaque comme « peu fréquente » (c'est-à-dire avec une fréquence de survenue allant de : > ou égale à 1/1000 à 1/100 des patients traités). La plupart des patients chez lesquels une insuffisance cardiaque a été rapportée présentaient des pathologies concomitantes ou des facteurs de risque incluant un âge avancé et des antécédents cardiologiques.

Les modifications du RCP portent sur la rubrique « mises en garde » avec l'ajout de la mention suivante :

« les patients présentant des pathologies cardiaques ou des facteurs de risque de survenue d'insuffisance cardiaque devront être étroitement surveillés, et tout patient présentant des signes ou des symptômes évocateurs d'une insuffisance cardiaque doit faire l'objet d'une évaluation et être traités ».

b- ARRÊT DE COMMERCIALISATION DE CERTAINES FORMES D'HALDOL® (halopéridol)

Deux formes d'Haldol® ne sont plus commercialisées :

- une forme en soluté buvable : gouttes Haldol faible (0,5 mg/ml), mais reste sur le marché, la forme Haldol 2 mg/ml
- une forme comprimé : dosage à 20 mg (persistent les comprimés à 1 et 5 mg).

Attention aux substitutions en gardant en mémoire que 40 gouttes d'Haldol® faible correspond à 1 mg d'haloperidol ou 10 gouttes d'Haldol® 2 mg/ml. Par ailleurs, à noter la présence d'excipients à effet notoire dans :

- Haldol cp à 1 mg = lactose
- Haldol cp à 5 mg = erythrosine (E127)

c- LE TAMIFLU® (oseltamivir) PEUT ÊTRE A L'ORIGINE DE TROUBLES NEUROPSYCHIATRIQUES

Le Tamiflu® (oseltamivir) est un antiviral indiqué dans le traitement préventif et curatif de la grippe chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 an.

A la suite de la survenue avec ce médicament (essentiellement au Japon) de complications neuropsychiatriques sévères surtout chez des enfants et des adolescents, l'information médicale a été modifiée pour faire apparaître :

- la **survenue possible de convulsions, de troubles de la conscience, du comportement, d'hallucinations** ou de **délire**.
- la nécessité de surveiller étroitement les patients traités, particulièrement les enfants et adolescents et de contacter immédiatement un médecin si le patient présente un comportement inhabituel.

Il est cependant précisé que ce type de manifestations peut aussi correspondre à des complications de la grippe. En France, les effets indésirables notifiés avec ce médicament sont principalement d'ordre cutané ou digestif.

d- BARACLUDE® (entécavir) : RISQUE D'EMERGENCE DE MUTATION DU VIH EN CAS DE CO-INFECTIION VIH-VHB ?

Ce risque a été soulevé après mise en évidence de la **sélection d'un variant du VIH** (mutation M184V) rapporté avec cet analogue nucléositique et nucléotidique de la transcriptase inverse **indiqué dans certains types d'infections chroniques par le VHB** chez un **patient co-infecté VIH-VHB**. Il est précisé que le Baraclude® (entécavir) n'a pas été évalué chez des patients coinfecteds VIH-VHB ne recevant pas de traitement antiretroviral pour le VIH.

e- DES CAS DE LEUCOENCEPHALOPATHIE MULTIFOCALE PROGRESSIVE SOUS MABTHERA® (rituximab)

Les laboratoires Roche et l'Afssaps viennent de communiquer sur le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) observée lors de l'utilisation hors des indications reconnues par l'AMM du rituximab (MabThera®), dans le lupus érythémateux disséminé ou les vascularites.

Bien qu'un lien de causalité n'ait pu être établi, cette mise en garde a été ajoutée au résumé des caractéristiques du produit (RCP) en accord avec l'Agence européenne des médicaments ;

Jusqu'à présent, ont été rapportés deux cas de LEMP à issue fatale chez des patients traités avec MabThera® contre un lupus érythémateux disséminé ainsi qu'un cas survenu lors d'un traitement d'une vascularite.

Dans ces trois cas, MabThera® était intégré dans un protocole complexe de divers traitements.

La LEMP peut cependant survenir dans ces deux indications chez des patients non traités avec MabThera®.

La LEMP est caractérisée par une démyélinisation progressive du système nerveux central due à l'activation d'un virus de la famille des polyomavirus. Près de 80% de la population est infectée par ce virus qui devient actif en cas d'immunodépression.

Les indications reconnues de MabThera® sont le lymphome malin non hodgkinien et la polyarthrite rhumatoïde.

Pour plus d'information, consulter la lettre aux prescripteurs (<http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/lp070403.pdf>).

XI- REFLETS DE LA LITTERATURE

<p>AMIODARONE (Cordarone®) Torsade de pointes Cardiovasculaire Deux observations chez des patients de 40 et 85 ans, après instauration d'un traitement par amiodarone à faibles doses pour le traitement de fibrillation auriculaire. Dans les 2 cas, la torsade est survenue au bout d'un temps assez court de traitement (4-5 jours). Europace 8 : 9 1051-3 2006 Torsade de pointes induced by short-term oral amiodarone therapy. Lim et coll</p>
<p>ATAZANAVIR (Reyataz®) Torsade de pointes Cardiovasculaire Rapportée pour la première fois avec cet antiprotéase du VIH, ici chez une femme de 59 ans, insuffisante cardiaque, hémodialysée, un mois après instauration d'une trithérapie (avec lamivudine et zidovudine). Syncopes, nausées. Allongement du QTc (619 msec contre 398 avant le traitement). Enregistrement d'épisodes de torsade de pointes. Clin Inf Dis 44 : 267-8 2007 Prolonged QT interval and torsades de pointes associated with atazanavir therapy. Ly et coll.</p>
<p>CLARITHROMYCINE (Naxy®, Zéclar®) Délie Neurologie Survenu au bout de 3 jours de cette antibiothérapie (500mg/j), chez un homme de 87 ans. Agitation, désorientation, perte de concentration, hallucinations et manifestations délirantes. Evolution favorable après simple arrêt du traitement. J Antimicrob Chemother 59 : 331 2007 Clarithromycin monotherapy-induced delirium. Ozsoglar et coll.</p>
<p>DOCETAXEL (Taxotère®) Pneumopathie interstitielle Pneumologie Chez un homme de 72 ans traité pour cancer de la prostate. Administration sous couvert d'antihistaminiques et de corticoïdes. 28j après instauration de ce traitement (30 mg/m2/semaine) et à l'issue de 7 cures, anorexie, sensation de faiblesse, fièvre et dyspnée. A la radio de thorax, infiltrats interstitiels diffus bilatéraux. Pas d'efficacité d'un traitement antibiotique. Infiltrats diffus également au scanner. Corticothérapie et ventilation non invasive. Malgré cela, aggravation de la dyspnée et évolution fatale dans un contexte de défaillance multiviscérale. Tumori 92 : 542-4 2006 Fatal interstitial pneumonitis associated with docetaxel administration in a patient with hormone-refractory prostate cancer. Leimgruber et coll.</p>
<p>EPTACOG alpha (Novoseven®) Embolie pulmonaire Cardiovasculaire Chez une patiente de 70 ans, ayant développé une hémorragie digestive sévère à l'occasion d'une chimiothérapie pour une leucémie aigue myeloïde. A noter la survenue préalable d'une thrombopénie qui s'est cependant en partie corrigée lorsqu'est survenue l'embolie pulmonaire. Eur J Haematol 78 : 173-4 2007 Massive pulmonary embolism after treatment with rFVIIa in a thrombocytopenic patient with acute myelogenous leukemia and intractable bleeding. Mantzios et coll.</p>
<p>FLUCONAZOLE (Triflucan®) Glomerulonéphrite extramembraneuse Néphrologie Révélée par plusieurs épisodes de syndrome néphrotique, rythmés par la prise de fluconazole. Premier cas publié. Am J Kidney Dis 49 : 318-22 2007 Membranous nephropathy with fluconazole treatment. Shin et coll</p>
<p>GABAPENTINE (Neurontin®) Dyskinésies Neurologie Chez un patient parkinsonien de 75 ans recevant ce traitement pour une douleur neuropathique depuis 2 semaines (en plus de son traitement par l-dopa-carbidopa et entacapone) : survenue de mouvements choréo-athétosiques qui ont disparu dans les 3 jours suivant l'arrêt du traitement et ne sont pas réapparus ensuite. Mov Dis 22 : 288-9 2007 Dyskinesia induced by gabapentin in idiopathic Parkinson's disease. Raju et coll</p>
<p>ISONIAZIDE (Rimifon®...) Psychose Neuro Psychiatrie Rapportée chez une femme de 61 ans après 3 semaines de traitement (traitement antituberculeux prophylactique) : hallucinations visuelles, auditives et tactiles. Altérations cognitives avec perturbation de l'attention et de l'orientation, MMS à 19. Taux élevé d'isoniazidémie. Après 2 jours d'arrêt, disparition des manifestations psychotiques et retour au MMS à 30. Gen Hosp Psy 29 : 85-6 2007 Isoniazid-associated psychosis. Witkowski et coll.</p>

<p>ISONIAZIDE (Rimifon®...) Syndrome cérébelleux Neurologie Deux observations chez des patients insuffisants rénaux chroniques. Troubles apparus très précocement après instauration du traitement. Evolution rapidement favorable. Dans un cas, possibilité de reprendre le traitement à des doses plus faibles sans réapparition des signes neurologiques. Clin Nephrol 67 : 63-4 2007 Insoniazid-induced acute bilateral cerebellar syndrome in chronic kidney disease. Blownik et coll.</p>
<p>LAMOTRIGINE (Lamictal®) Syndrome de Stevens Johnson Dermatologie. Survenu après 4 semaines de traitement chez une femme de 29 ans. Lésions initialement au niveau des muqueuses buccales, puis lésions cutanées diffuses. Evolution rapidement favorable à l'arrêt. Am J Health Syst 64 : 273-5 2007 Lamotrigine-induced Stevens-Johnson syndrome. Hilas et Charneski</p>
<p>MOXIFLOXACINE (Izilox®) Torsade de pointes Cardiovasculaire. Rapportée chez une femme âgée de 87 ans, traitée pour pneumopathie. Antécédents de fibrillation auriculaire, d'angine de poitrine, de pace-maker. Avant la perfusion QTc à 458 msec, puis 2 heures plus tard, 550 msec. Dans les 8-10 h, troubles de conscience et mise en évidence par télémétrie d'une tachycardie ventriculaire. Ann Pharmacother 41 : 336-40. 2007 Moxifloxacin and torsade de pointes. Dale et coll.</p>
<p>NICORANDIL (Adancor®, Ikorel®) Ulcères sur stomie digestive Dermatologie Quatre observations chez des patients ayant, soit une colostomie, soit une iléostomie et traités par nicorandil pour une cardiopathie ischémique. Evolution favorable dans tous les cas. Dans certains cas, notion de fistules digestives. Rôle du nicorandil dans la survenue de celles-ci ? Br J Dermatol 156 : 608-9. 2007 Nicorandil-induced peristomal ulcers : is nicorandil also associated with gastrointestinal fistula formation ? Ogden et coll.</p>
<p>NITROFURANTOINE (Furadantine®) Pneumopathie aiguë Pneumologie Chez une femme de 27 ans, enceinte. Dans les 48h de la mise en route du traitement, dyspnée aiguë, toux, hémoptysie, douleur rétrosternale s'aggravant à l'inspiration profonde. Hypoxie à la radio : atteinte diffuse du parenchyme avec épanchement pleural et emphysème. Evolution favorable sous corticoïdes. Can Med Assoc J 176 : 319-20 2007 Acute respiratory failure during pregnancy : a case of nitrofurantoin pneumonitis. Mohamed et coll</p>
<p>OLANZAPINE (Zyprexa®) Agranulocytose Hématologie Rapportée chez une femme de 44 ans présentant un lupus. Après 12 j de traitement, baisse des globules blancs à 700/mm³ (< 210 pour les PN). Arrêt du traitement et administration de facteurs de croissance permettant la remontée rapide des GB. Complication beaucoup plus exceptionnellement rapportée qu'avec la clozapine. Gen Hosp Psy 29 : 75-7 2007 Olanzapine-induced agranulocytosis in systemic lupus erythematosus. Su et coll</p>
<p>ORLISTAT (Xenical®) Interaction Avec lamotrigine, chez une adolescente de 18 ans, la mise en route d'un traitement par orlistat en raison d'une obésité, a été suivi d'une majoration nette de la fréquence des crises d'épilepsies (avec diminution des concentrations de lamotrigine). Rôle d'un défaut d'absorption digestive ? Epilepsia 47 : 2207 2006 Reduced absorption of lipophilic antiepileptic medications when used concomitantly with the anti-obesity drug orlistat. Bigham et coll.</p>
<p>RITUXIMAB (Mabthera®) Pneumopathie organisée cryptogénique Pneumologie POC, nouvelle dénomination des BOOP ("bronchiolitis obliterans with organising pneumonia") rapportée ici, chez un patient de 61 ans traité pour un lymphome non hodgkinien. Après 4 cures hebdomadaires, mise en évidence en imagerie (scanner) de ce type d'atteinte. Diagnostic confirmé histologiquement. Tableau clinique apparu dans un second temps avec : dyspnée, toux non productive et perturbations des explorations fonctionnelles respiratoires. Hematol Oncol 24 : 234-7 2006 Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia after rituximab therapy for non Hodgkin's lymphoma. Biehn et coll.</p>

SUNITINIB (Sutent®)

Hypothyroïdie Endocrinologie

Mise en évidence après bilan systématique d'une asthénie chez 56 de 73 patients dont 47 avec une symptomatologie évocatrice d'hypothyroïdie.

J Nat Cancer Inst 98 : 81-3 2007 Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. Rini et coll

TELITHROMYCINE (Ketek®)

Réaction d'hypersensibilité

Réaction immédiate présentée par une patiente de 54 ans, diabétique et hypertendue après une première prise de cet antibiotique pour une sinusite. Dyspnée sévère avec oedème laryngé (lequel a rendu l'intubation difficile). Il est suggéré pour cette réaction, un mécanisme anaphylactique, mais il n'y a pas eu de bilan immunologique.

Ann Allergy Asthma Immunol 98 : 89-91 2007 Apparent anaphylactoid reactions after treatment with a single dose of telithromycin. Bottenberg et coll

VANCOMYCINE (Vancocine®, Vancomycine®)

Thrombopénie Hématologie

Mise en évidence chez 29 patients ayant une thrombopénie suspectée d'être reliée à la prise de vancomycine, d'anticorps dirigés contre les plaquettes et réagissant en présence de vancomycine (16 = IgM, 3 = IgG, les autres = IgM + IgG). Pas d'anticorps chez 25 patients traités par vancomycine sans développer de thrombopénie. Pour les 29 patients ayant développé sous vancomycine des AC anti-plaquettes, les plaquettes ont diminué en moyenne de 93 % avec un nadir en moyenne à 13600/mm³ (10000-60000) ceci 8 jours après le début du traitement. Les plaquettes se sont normalisées dans 26 cas, après arrêt de la vancomycine (3 décès en rapport avec un sepsis). Dix patients ont présenté une hémorragie sévère, 10 n'ont présenté que des pétéchies et des ecchymoses et 9 n'ont pas eu de symptômes.

N Engl J Med 356 : 904-10 2007 Vancomycin-induced thrombocytopenia. Van Drygalski et coll.

VINCRISTINE (Oncovin®)

Convulsions Neurologie

Convulsions tonico-cloniques décrites chez un enfant de 11 ans recevant un traitement à base de vincristine et doxorubicine (cures hebdomadaires) et tous les jours de l'asparaginase et des corticoïdes, pour une leucémie aiguë lymphoblastique. 10 heures après la 3e cure de vincristine-doxorubicine, survenue d'une épilepsie généralisée. Réapparition après la 4e cure. Les cures ultérieures reposant sur la seule doxorubicine n'ont pas été suivies de manifestations épileptiques.

Ann Hematol 86 : 153-4 2007 Seizures an adverse reaction after therapeutic dose of vincristine. Mahapatra et coll.