



## CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ET DE RENSEIGNEMENT SUR LE 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](mailto:pharmacovigilance@chu-amiens.fr)

Adresse du site Internet : [www.chu-amiens.fr/pharmaco/](http://www.chu-amiens.fr/pharmaco/)

NOVEMBRE 2006

Le Pr Hervé ALLAIN de Rennes qui avait présenté une conférence très appréciée dans le cadre de la 3<sup>ème</sup> Journée Régionale de Pharmacovigilance (19/10/2005) vient de nous quitter brutalement. Toutes nos pensées pour les siens.

SOMMAIRE		PAGES
I-	Confusions entre noms de spécialités (l'appel à vos témoignages continu)	2
II-	Des restrictions importantes à l'utilisation du Buflomedil (Fonzylane®)	2
III-	Autres informations de pharmacovigilance récentes (Tracleer®, Ferriprox®)	3
IV-	Risques d'hémorragies digestives sous anti-thrombotiques : attention aux associations	4
V-	Les associations d'anti-thrombotiques (exemple de l'artérite des M.I) ne majorent pas nécessairement le bénéfice thérapeutique	5
VI-	Association contraception orale - facteurs de risque de thrombose veineuse : exemple des longs trajets (en avion ou non)	6
VII-	Informations récentes de pharmacovigilance concernant les médicaments anti-VIH	6
VIII-	Réaffirmation des recommandations 2003 concernant le traitement hormonal substitutif de la ménopause	8
IX-	Des recommandations pour limiter le risque de fausse route lors de l'utilisation d'Uvestérol® vitamine ADEC et d'Uvestérol® D chez le nourrisson	9
X-	Reflets de la littérature	10

**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).

La 4<sup>ème</sup> Journée Régionale de Pharmacovigilance a eu lieu le 5 octobre 2006 et a connu une affluence plus importante que lors des éditions précédentes de cette manifestation. Le chiffre de 200 participants a un moment ou à un autre de la Journée semble avoir été atteint (avec 177 participants enregistrés officiellement). La répartition était relativement équilibrée entre médecins et pharmaciens (les premiers étant quelques peu plus nombreux).

La 5<sup>ème</sup> Journée Régionale de Pharmacovigilance aura lieu mi-octobre (soit le 11 soit le 18 a priori).

Pour ceux qui ont participé à la 4<sup>ème</sup> Journée Régionale de Pharmacovigilance sans rendre leur feuille d'appréciation, vous trouverez ci-joint un exemplaire de celle-ci. Nous souhaitons en effet tenir compte de vos suggestions et commentaires.

## **I- CONFUSIONS ENTRE NOMS DE SPÉCIALITÉS (L'APPEL A VOS TÉMOIGNAGES CONTINU)**

A la suite de la mise au point du dernier Vigipharm sur les confusions possibles entre noms de spécialités. Certains d'entre vous nous ont cité d'autres exemples auxquels ils avaient été confrontés :

- Coversyl - Corvasal (plusieurs signalements : Dr C. Boulnois : MG Amiens ; Ch. Pitré : Pharmacien et Dr Iara : Cardiologue : CH Creil ; P Royer : Pharmacien à Tricot,
- Tadénon - Tanakan (Pr JP Denoeux : CHU Amiens),
- Préviscan - Permixon (Dr Barja endocrinologie, CH Compiègne),
- Efficort - Effederm (Dr Briois, dermatologue, Abbeville),
- Kétum - Kétoderm et Proxalyoc - Paralyoc (P. Royer, Pharmacien à Tricot).

Nous pourrions dans les numéros à venir de Vigipharm citer d'autres exemples de confusions entre noms de spécialités que vous auriez pu être amenés à observer.

## **II- DES RESTRICTIONS IMPORTANTES A L'UTILISATION DU BUFLOMEDIL (Fonzylane®)**

Celles-ci font suite à deux enquêtes nationales de pharmacovigilance et de toxicovigilance suivies d'une réévaluation du rapport bénéfice-risque de ce médicament.

Le buflomédil est un médicament vasodilatateur périphérique commercialisé sous deux formes galéniques depuis 1976 :

- ❖ La forme orale dont les indications étaient le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2), et l'amélioration du phénomène de Raynaud.
- ❖ La forme injectable dont l'indication est le traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs chez les patients ayant un risque d'amputation et chez lesquels la revascularisation par chirurgie ou angioplastie a échoué, n'est pas réalisable, ou n'est pas indiquée après confrontation médico-radio-chirurgicale.

Les enquêtes de pharmacovigilance ont été réalisées à la suite de notifications de cas graves d'atteintes neurologiques (myoclonies, convulsions, état de mal épileptique) et

cardiovasculaires (hypotension, troubles du rythme, arrêt cardiaque). Ces cas surviennent généralement lors de surdosages ou dans un contexte de mésusage de ce médicament à marge thérapeutique étroite (et sont en particulier expliqués par une absence d'adaptation posologique chez le sujet âgé, et l'insuffisant rénal) ainsi qu'en cas d'intoxication volontaire ou accidentelle (souvent avec le dosage de 300 mg). La prise en charge de ces intoxications dont l'évolution peut être fatale, est rendue difficile en raison de la possibilité de survenue rapide et brutale des symptômes neurologiques et cardiaques après l'ingestion.

A la suite de la réévaluation du bénéfice-risque du buflomédil, l'Afssaps vient de diffuser auprès du corps médical et pharmaceutique, des mesures prises pour la forme orale :

- retrait de l'autorisation de mise sur le marché du dosage 300 mg comprimé (rappel des lots le 28/11)
- maintien sur le marché du dosage 150 mg dans la seule indication du traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2)
- suppression de l'indication amélioration du phénomène de Raynaud
- renforcement du résumé des caractéristiques :
  - ❖ Ajout de la notion de marge thérapeutique étroite
  - ❖ Contre-indication dans l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30ml/min)
  - ❖ Adaptation posologique dans l'insuffisance rénale légère à modérée comprise entre 30 et 80 ml/min (1 cp à 150 mg matin et soir)
  - ❖ Contrôle de la fonction rénale avant et régulièrement pendant le traitement
  - ❖ Rappel des effets indésirables neurologiques et cardiologiques liés au surdosage en cas de non respect de la posologie ou d'absence d'adaptation de la posologie chez l'insuffisant rénal.

Les modalités d'utilisation de la forme injectable sont quasiment également renforcées (cf communiqué Afssaps [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr))

### **III- AUTRES INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE RÉCENTES (TRACLEER®, FERRIPROX®)**

Le **Tracleer®** ou bosentan est un antagoniste de l'endothéline puissant vasoconstricteur d'origine endothéliale commercialisé depuis 2002 dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes des patients en classe fonctionnelle III (traitement à prescription hospitalière).

Des atteintes hépatiques peuvent être observées avec le médicament et sont connues depuis les premières études cliniques y compris menées dans d'autres indications comme l'HTA.

Dans un courrier adressé aux cardiologues, pneumologues, internistes, hépatologues et pharmaciens hospitaliers, il est fait état de modifications intervenues dans le RCP en accord avec les autorités sanitaires européennes.

Le laboratoire explique dans sa lettre que depuis la commercialisation de Tracleer®, qui a été homologué en Europe en 2002, environ 31 000 patients ont consommé le médicament.

L'étude de ces cas d'atteintes hépatiques a conduit à inclure dans le RCP ces nouvelles données, et à **souligner la nécessité de poursuivre la surveillance mensuelle des transaminases hépatiques « pendant toute la durée du traitement »**.

Il a été ajouté dans le RCP que **« bien que les anomalies du bilan hépatique apparaissent généralement au cours des 26 premières semaines du traitement, elles peuvent également apparaître plus tardivement au cours du traitement »**.

De plus, le RCP inclut désormais le fait que **« depuis la commercialisation, de rares cas de cirrhose hépatique inexpliquée ont été rapportés après un traitement prolongé avec Tracleer® chez des patients présentant de multiples facteurs associés de co-morbidité et polymédicamentés »**.

De **« rares cas d'insuffisance hépatique ont également été rapportés chez des patients traités par Tracleer® »**, est-il enfin précisé.

Ces notions seront bien entendu à prendre en compte dans l'évaluation du rapport bénéfice-risque de ce médicament avant de décider sa prescription.

Le **Ferriprox®** (défériprone) est un traitement indiqué dans les surcharges en fer chez les patients présentant une thalassémie majeure et chez les patients chez qui le Desféral® est contre-indiqué (AMM en 1999). La prescription initiale et semestrielle est hospitalière. Suite à l'analyse de données récentes de pharmacovigilance, il a été décidé de renforcer l'information sur le **risque d'agranulocytose** qui ne serait pas dose-dépendant (0,5 cas pour 100 patients-année de traitement). L'information porte également, sur le risque de **troubles neurologiques** (nyctagmus, ataxie, dystonie...) ceci à propos de cas récents de troubles neurologiques chez des enfants traités par une dose excessive.

#### **IV- RISQUES D'HEMORRAGIES DIGESTIVES SOUS ANTI-THROMBOTIQUES : ATTENTION AUX ASSOCIATIONS**

Les associations d'antithrombotiques ont montré leur intérêt dans de nombreuses indications de prévention cardiovasculaire. Une équipe danoise a analysé l'évolution des prescriptions en pratique clinique et leur influence sur la survenue d'hémorragie digestive. Cette étude a reposé sur une base de données réunissant des informations complètes sur les prescripteurs et les hospitalisations de la population de 470 000 habitants du comté de Funen au Danemark entre 2000 et 2004. 1443 cas d'hémorragies gastro-intestinales graves ont pu être identifiés au cours de cette période et comparés à un groupe de 57 720 contrôles appariés par l'âge et le sexe.

Le premier résultat est que les prescriptions d'associations d'agents antithrombotiques ont augmenté de façon exponentielle ces dernières années (multiplications par 4,25 en 4 ans) conséquence de la publication des résultats positifs d'études cliniques sur le sujet.

Il est ensuite rapporté que l'aspirine seule multiplie le risque d'hémorragie digestive haute par 1,8. La même augmentation est observée pour les anti-vitamines K, et le dipyridamole qui multiplie le risque par 1,9. En revanche, le clopidogrel seul n'est pas associé à une élévation de risque.

Le risque apparaît par contre beaucoup plus important en cas d'association. Ainsi, l'association aspirine-clopidogrel multiplie le risque d'hémorragie digestive haute par 7,4. Le clopidogrel qui n'a pas d'influence sur le risque hémorragique digestif majeure donc nettement le risque lié à l'aspirine lorsqu'il lui est associé. Enfin, l'association aspirine-AVK multiplie le risque par 5,3.

Dans un éditorial, associé à cet article sont formalisées des recommandations pour prévenir le risque de saignement digestif haut sévère chez les patients prenant une association d'antithrombotiques (bien qu'il n'y a pas d'étude le démontrant).

Les patients à faible risque hémorragique devraient recevoir un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) ; ceux à risque modéré devraient bénéficier d'un traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori*, connu pour augmenter le risque de saignement chez les patients sous aspirine, et en plus recevoir un IPP ; ceux à risque élevé devraient recevoir le même traitement et en plus il est recommandé que le traitement antithrombotique soit de courte durée (proposition pour le moins discutable dans le cadre d'un traitement de prévention).

Il faut enfin insister sur le fait que cette étude n'a pris en compte qu'un des aspects du risque hémorragique (le risque digestif et pas les autres comme celui d'hémorragies intracrâniennes).

Hallas J et coll. « Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding population based case-control study. » *Br Med J* 2006 ; 333 : 726-8.

#### **V- LES ASSOCIATIONS D'ANTI-THROMBOTIQUES (EXEMPLE DE L'ARTERITE DES M.I) NE MAJORENT PAS NÉCESSAIREMENT LE BÉNÉFICE THÉRAPEUTIQUE**

Des stratégies basées sur des associations de médicaments antithrombotiques ont fait leur preuve dans certaines situations comme après la survenue d'un infarctus (pour réduire les récurrences d'infarctus et les AVC). Elles ne l'ont pas été dans d'autres pathologies cardiovasculaires comme l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI).

L'étude WAVE (Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation) présentée début septembre au Congrès Mondial de Cardiologie de Barcelone a évalué 2 161 patients souffrant d'AOMI traités dans 80 centres de sept pays et randomisés entre l'aspirine seule et l'aspirine associée à la warfarine à un INR cible de 2-3.

Après 42 mois de suivi, les taux de décès cardiovasculaire, infarctus et AVC étaient respectivement de 13,3 % et 12,2 %, non significativement différents. Aucun de ces critères pris séparément n'était significativement différent entre les deux groupes. Par contre, la proportion de saignements mettant en jeu le pronostic vital a été significativement supérieur dans le groupe recevant l'association warfarine + aspirine, atteignant 4 % contre 1,2 %, ainsi que la proportion de saignements modérés (2,9 % contre 1,0 %).

Il convient d'ajouter que d'autres essais ont montré que l'anticoagulation orale seule n'apportait pas non plus de bénéfice par rapport à l'aspirine seule, ni l'ajout du clopidogrel à l'aspirine par rapport à l'aspirine seule.

Toutes ces informations sont utiles pour l'établissement du rapport bénéfice-risque qui est le prérequis avant toute décision thérapeutique.

## **VI- ASSOCIATION CONTRACEPTION ORALE-FACTEURS DE RISQUE DE THROMBOSE VEINEUSE : EXEMPLE DES LONGS TRAJETS (EN AVION OU NON)**

Les femmes prenant une contraception orale qui font de longs trajets ont un risque de thrombose veineuse multiplié par 20, et ce risque serait encore plus élevé pour les trajets en avion où il est multiplié par 40, selon une étude néerlandaise qui a comparé 1 906 patientes de moins de 70 ans ayant fait un accident de thrombose veineuse à autant de contrôles.

Parmi les cas de thrombose veineuse, 233 concernaient des patients qui avaient fait un trajet de plus de quatre heures dans les huit semaines précédentes.

Les auteurs ont rapporté que les voyages en général par voiture, bus, train ou avion, multipliaient par deux le risque de thrombose, sans différence selon les modes de déplacement. Le risque était le plus élevé dans la première semaine suivant le déplacement.

Parmi les facteurs de risque, la contraception orale ressort comme étant le facteur le plus important. Classiquement, celle-ci multiplie par 4 le risque de thrombose. Dans cette étude, les femmes sous contraception orale qui ont voyagé par voiture, bus ou train avaient un risque multiplié par 20. Il était même multiplié par 40 quand le trajet était fait en avion.

Parmi les autres facteurs associés au risque de thrombose post-voyage de longue durée, les auteurs ont trouvé la mutation dite « facteur V Leiden ». La combinaison d'un voyage par voiture, bus ou train et de la mutation multipliait le risque par huit par rapport à l'absence de ces deux facteurs. La combinaison avion-mutation multipliait le risque par 13.

Les auteurs soulignent le fait que d'autres facteurs doivent encore être étudiés, comme l'âge supérieur à 70 ans, la prise de médicaments, notamment les hypnotiques, ou d'alcool, et dans les avions, la classe (bien qu'il ait déjà été suggéré que malgré son nom, ce problème n'est pas spécifique à la classe économique).

Public Library of Science (PLOS) Medicine, volume 3, n° 8, édition en ligne du 22 août.

## **VII- INFORMATIONS RECENTES DE PHARMACOVIGILANCE CONCERNANT LES MEDICAMENTS ANTI-VIH**

Le tipranavir (Aptivus®) est un inhibiteur non peptidique de la protéase du VIH, co-administré avec le ritonavir à faible dose. Il est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1 en association avec d'autres agents antirétroviraux, chez les adultes lourdement prétraités ayant des virus multi-résistants aux inhibiteurs de protéase.

Quatorze cas d'hémorragies intracrâniennes (HIC) (dont plus de la moitié des cas d'évolution fatale) ont été rapportés dans des essais cliniques.

Parmi les patients qui ont présenté une HIC au cours de ces essais, nombreux étaient ceux ayant des antécédents médicaux (pathologies du système nerveux central, traumatisme crânien, neurochirurgie récente, troubles de la coagulation, hypertension ou abus d'alcool) ou recevant simultanément d'autres traitements, anticoagulants, antiagrégants plaquettaire pouvant

être à l'origine de l'HIC ou pouvant y avoir contribué. Cependant, dans certains cas, le rôle d'APTIVUS ne peut être exclu.

Des HIC fatales et non fatales ont par ailleurs été rapportées chez des patients recevant APTIVUS sans que des anomalies de l'hémostase n'aient pu être mises en évidence.

La notion de saignements en général figurait déjà dans le RCP du médicament. Cette notion sera élargie à celle d'hémorragies intracrâniennes.

Le saguinavir (Invirase®) peut voir ses concentrations augmenter (en moyenne de 82 %) en cas de co-administration à l'oméprazole par un mécanisme qui reste hypothétique (augmentation de la solubilité en milieu moins acide, interaction par le biais de la glycoprotéine P). Les auteurs de cette étude se demandent si l'oméprazole ne pourrait remplacer le ritonavir (comme « boosteur ») (AIDS 2006 ; 20 : 1401-6).

Une étude espagnole confirme l'hépatotoxicité de la didanosine (Videx®). Ce risque a déjà été mis en avant, notamment en cas de co-infection VIH-VHc (avec une contre-indication en association avec la ribavirine). Les auteurs de cette étude ont comparé les atteintes hépatiques sans cause reconnue dans une cohorte de 3200 patients VIH + et dans la population générale. La prévalence des atteintes hépatiques est 50 fois plus élevée chez les patients VIH (0,5 %) de l'ensemble de la cohorte. Après analyse multivariée, seule la prise de didanosine restait significativement associée au risque d'atteintes hépatiques (J of AIDS 2006 ; 42 : 177-82).

Une nouvelle formulation du Kaletra® (lopinavir boosté au ritonavir, Abbott), désormais disponible en comprimé, semble réduire la fréquence d'effets indésirables gastro-intestinaux.

Autorisée en Europe en juillet, cette nouvelle formulation de l'antiprotéase, développée à partir de la technologie de « melt-extrusion » (Meltrex®), ne nécessite pas d'être conservée au réfrigérateur et peut être prise indifféremment pendant ou en dehors des repas, à l'inverse des capsules molles disponibles depuis 2001.

Elle permet également une moindre prise de comprimés pour la dose de traitement nécessaire (deux fois deux comprimés par jour au lieu de deux fois trois capsules molles).

Or, selon une étude réalisée aux Etats-Unis sur 700 malades ayant pris les deux formulations pendant un minimum de quatre mois chacune, le nouveau Kaletra® serait entre autre moins fréquemment associé à des troubles gastro-intestinaux, tels que diarrhées, nausées et flatulences.

La toxicité rénale du ténofovir (Viread®) reste rare et limitée aux patients souffrant d'insuffisance rénale, selon une étude espagnole publiée dans Journal of Aids (S. Moreno et coll.).

Le RCP de Viread® rappelle que le ténofovir peut, dans de rares cas, entraîner des troubles au niveau du rein, tels qu'une insuffisance rénale et des syndromes de Fanconi.

En raison de son élimination par excrétion urinaire, les patients souffrant déjà d'insuffisance rénale peuvent être exposés à des doses trop élevées de ténofovir. Le risque d'effets indésirables s'en trouve ainsi accru, avec pour résultat une aggravation de l'insuffisance rénale d'où l'adaptation de l'intervalle entre deux administrations de ténofovir. Chez l'insuffisant

rénal les auteurs ont mené une étude sur 1286 patients VIH + pris en charge dans 120 centres, ayant initié Viread® en remplacement d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), en raison d'effets indésirables principalement des lipodystrophies et des neuropathies périphériques.

Après une durée médiane de 19 mois, seuls cinq patients, soit 0,39 % ont dû arrêter de prendre le ténofovir, quatre en raison d'une insuffisance rénale, l'un suite à une uropathie obstructive doublée d'une septicémie. Dans deux autres cas, il existait des antécédents de lithiase rénale associée à l'indinavir (Crixivan®) et dans le dernier, une insuffisance rénale sous cidofovir.

Les auteurs concluent que le risque de développer une néphrotoxicité liée au ténofovir et justifiant son interruption est rare, et se produit la plupart du temps quant coexistent d'autres facteurs de prédisposition.

### **VIII- REAFFIRMATION DES RECOMMANDATIONS 2003 CONCERNANT LE TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF DE LA MENOPAUSE**

Les recommandations de 2003 s'appuient principalement sur les résultats de deux études anglo-saxonnes, la Women's Health Initiative (WHI) et la Million Women Study (MWS). La nouvelle analyse menée par le groupe d'experts de l' Afssaps a permis notamment de prendre en compte les résultats complémentaires de l'étude randomisée américaine WHI et ceux d'études observationnelles françaises récentes E3N et ESTHER. Les résultats complémentaires de l'étude WHI apportent des connaissances sur le THS à base d'estrogènes d'origine équine seuls. L'étude E3N permet une analyse du risque de cancer du sein en fonction du type de THS (pas de majoration du risque de cancer du sein avec l'association estrogène (surtout transdermique) avec la progestérone micronisée) et l'étude ESTHER évalue le risque thrombo-embolique veineux en fonction de la voie d'administration des estrogènes et du type de progestatif (confirmation du risque de thrombose veineuse avec le traitement estroprogestatif oral, risque non retrouvé avec l'association estrogène transdermique + dérivé norprégnane).

Ces résultats sont rassurants. Ils doivent néanmoins être considérés avec prudence car il s'agit d'études observationnelles qui peuvent comporter des biais susceptibles de gêner leur interprétation (il faut garder à l'esprit qu'avant les études prospectives contrôlées HERS et WHI, la notion alléguée d'une réduction marquée de la morbi-mortalité cardiovasculaire ne reposait que sur les résultats d'études purement observationnelle et qu'elle a été contredite par les études « interventionnelles » réalisées ultérieurement. Selon le communiqué de l' Afssaps, l'analyse (avec en particulier une démonstration de l'augmentation après un suivi moyen de 7,1 ans du sur-risque de cancer du sein (1) et de celui d'AVC ischémique risque indépendant de l'exposition ou non avec des statines ou à l'aspirine (2)) des nouvelles données ne modifie pas les recommandations qu'elle a fait antérieurement. Ainsi, chez la femme ménopausée présentant des troubles fonctionnels liés à la ménopause, un THS peut être instauré si la patiente le souhaite mais à la dose minimale efficace et seulement tant que durent les symptômes.

Pour aider à la prise en charge des femmes concernées, la mise au point sur le THS (ou THM traitement hormonal de la ménopause) de juin 2006 a été adressée aux professionnels de santé (3). Par ailleurs, afin d'informer au mieux les femmes, l' Afssaps a rédigé deux nouveaux documents à leur attention : un ensemble de questions/réponses « Vous et votre THM », ainsi qu'une série de 9 messages-clé intitulée « Le THM : ce qu'il faut savoir »

- 1- Anderson GL et coll. Effects of conjugated equine conjugated estrogen in post menopausal women with hysterectomy. *Jama* 2006 ; 291 : 1701-12.
- 2- Hendrix SL et coll. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006 ; 113 : 2425-34.
- 3- Mise au point. Le traitement hormonal de la ménopause (THM). Point d'étape. Juin 2006. Afssaps ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)).

### **IX- DES RECOMMANDATIONS POUR LIMITER LE RISQUE DE FAUSSE ROUTE LORS DE L'UTILISATION D'UVESTEROL VITAMINE ADEC ET D'UVESTEROL D CHEZ LE NOURRISSON**

L'Afssaps a publié des recommandations d'administration pour Uvéstérol® Vitaminé ADEC et Uvéstérol® D 1500 UI/ml (laboratoires Crinex), suite à la notification de deux cas graves de malaise chez des nourrissons de moins de six mois.

Pour rappel, Uvéstérol vitaminé ADEC est indiqué chez le nouveau-né (en particulier prématuré) et le nourrisson présentant une carence en vitamine A, D, E et C et Uvéstérol D 1500 UI/ml, dans la prévention et le traitement de la carence en vitamine D chez le nourrisson et l'enfant jusqu'à 5 ans, la femme enceinte ou qui allaite et chez le sujet âgé.

Six cas d'hospitalisations suite à des malaises (apnée du nourrisson ± cyanose) liés à l'administration d'Uvéstérol® ont été notifiés, dont deux graves. L'évolution a été favorable dans tous les cas.

L'hypothèse d'un mécanisme de type « fausse route » lié à une administration trop rapide du produit semble être la plus probable. Le laboratoire devrait mettre à disposition d'ici la fin de l'année un dispositif d'administration orale plus adapté et qui limiterait ce risque.

Afin de limiter le risque de « fausse route », l'Afssaps a communiqué la nécessité de respecter scrupuleusement les protocoles d'administration de ces produits, surtout chez les enfants.

Il est ainsi précisé que l'enfant doit être installé en position semi-assise lors de l'administration du produit, qui doit être donné lentement pour laisser le temps au nourrisson de l'avaler naturellement. Il est ajouté que le produit peut être administré pur ou dilué dans un peu d'eau ou de lait, dans une tétine ou un biberon de faible volume avant la tétée. En cas de reflux, il ne doit pas être administré pur.

L'Afssaps rappelle que ces recommandations sont valables pour l'administration de tout médicament sous forme liquide chez un nourrisson.

Les laboratoires Crinex ont adressé aux pédiatres et médecins généralistes à orientation pédiatrique un courrier pour les informer de ces nouvelles recommandations.

(Lettre aux prescripteurs : information importante de pharmacovigilance  
[Afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/lp061002.htm](http://Afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/lp061002.htm)).

## X- REFLETS DE LA LITTERATURE

ADALIMUMAB (Humira®)

**Fibrose pulmonaire** Pneumologie

Rapportée chez une femme de 76 ans traitée pour une polyarthrite rhumatoïde sévère, d'abord traitée par méthotrexate associé à la sulfasalazine et à l'hydroxychloroquine. En raison de l'inefficacité thérapeutique, remplacement par adalimumab et apparition 10 jours après d'une dyspnée d'effort d'aggravation progressive avec développement secondairement d'œdème pulmonaire, dyspnée de repos, aspect scannographique et radiographique en faveur d'une atteinte interstitielle avec sur le plan de l'exploration fonctionnelle diminution du transport d'oxyde de carbone. Amélioration à l'arrêt de l'adalimumab et du méthotrexate mais dans un second temps avec évolution fatale du fait d'une surinfection pulmonaire.

Rheumatology 45 (10) : 1312-1313 2006 Adalimumab-associated pulmonary fibrosis. Huggent MT et al

CANDESARTAN (Atacand®, Kenzen®)

**Malformations congénitales** Gynéco-Obstétrique

Observation confirmant, s'il en est besoin, la toxicité des ARA II au cours de la grossesse. Il s'agit d'une femme de 39 ans traitée par Candésartan lorsque la grossesse a démarré et qui a continué celui-ci tout au long de la grossesse. Malformation avec hypoplasie crânienne, micro-céphalie et anomalies osseuses. Par ailleurs à la naissance, insuffisance respiratoire, hypotension artérielle et oligurie.

Ped Nephrology 21 (9) : 1329-1330 2006 Nonlethal fetal toxicity of the angiotensin receptor blocker candesartan. Simonetti GD et al

CLARITHROMYCINE (Naxy®, Zéclar®)

**Néphrite tubulo-interstitielle** Néphrologie

Rapportée chez une femme de 38 ans traitée pour une pharyngite, qui a développé sous traitement des céphalées, sueurs nocturnes, éruption cutanée et des ulcérations buccales puis chez qui a été mise en évidence une altération de la fonction rénale. A la biopsie, néphropathie tubulo-interstitielle diffuse avec infiltration par des lymphocytes, des plasmocytes et surtout de nombreux éosinophiles. Evolution favorable à l'arrêt sous corticoïdes.

Nephrol Dial Transp 21 : 2654-2655 2006 Clarithromycin-induced granulomatous tubulointerstitial nephritis. Audimoolam VK et al

DAPTOMYCINE (Cubicin®)

**Rhabdomyolyse** Muscle

Chez une femme de 33 ans traitée pour une infection de paroi par des staphylocoques après chirurgie de l'épaule. Elévation des CPK rapidement après l'administration de daptomycine avec douleurs musculaires généralisées. Le pic des CPK se situait à 60 N. Evolution rapidement favorable à l'arrêt du traitement.

Infectious Diseases in Clinical Practice 14 (5) : 327-328 2006 Early-onset rhabdomyolysis associated with daptomycin. Edwards CM et al

DARBOPOIETINE ALPHA (Aranesp®)

**Erythroblastopénie, Anémie** Hématologie

Observation rapportée non pas avec l'époïétine alpha (Eprex®) mais avec la darbopoiétine. Patient hémodialysé depuis 21 mois et traité par cette érythropoiétine. Mise en évidence d'anticorps anti-érythropoiétine très positif.

Nephrol Dial Transp 21(10) : 2963-2965 2006 Antibody-mediated pure red cell aplasia in a dialysis patient receiving darbopoetin alfa as the sole erythropoietic agent. Jacob A et al

ESCITALOPRAM (Seroplex®)

**Tubulopathie** Néphrologie

Effet indésirable non encore rapporté. Ici chez une femme de 81 ans chez qui ce traitement avait été associé à d'autres traitements antérieurs à la fois par la mirtazapine et le ramipril. Après 3 semaines d'ajout de l'escitalopram, hospitalisation pour confusion, mise en évidence d'une glycosurie et d'une alcalose tubulaire. Pas d'autre explication possible à cette tubulopathie.

Clin Drug Invest 26 (10) : 607-610 2006 Renal tubular defects from antidepressant use in an older adult : an uncommon but reversible adverse drug effect. Adiga GU et al

IMATINIB (Glivec®)

**Hypophosphorémie** Métabolisme

Retrouvée dans une étude chez la moitié des patients évalués, ceci indépendamment de l'indication thérapeutique (en particulier leucémies myéloïdes chroniques et tumeurs stromales du tube digestif). Anomalie associée à des perturbations du métabolisme osseux. Intérêt d'une supplémentation en phosphore en cas d'hypophosphorémie ?

N Engl J Med 354 : 2006-13 2006 Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. Berman E et al

OXYBUTYNINE (Ditropan® et génériques)

**Manifestations psychotiques** Psychiatrie

Deux observations chez un enfant de 7 ans et un homme de 21 ans. Développement d'anxiété, céphalées, hallucinations visuelles et auditives dans le premier cas comme dans le second. Disparition rapide des manifestations hallucinatoires dans les deux cas après l'arrêt du traitement.

Clin Drug Invest 26 (10) : 603-606 2006 Psychotic disorder induced by oxybutynin : presentation of two cases. Gulsun M et al