

## SOMMAIRE

### Editorial

Photosensibilité : méfions-  
nous du soleil 1

### Vos questions

Codéine : le poids du  
polymorphisme génétique 2  
des cytochromes dans la  
décision européenne

### A suivre

Calendrier des vaccinations 3  
2013 : le point sur les  
principales nouveautés

### Littérature

Acide valproïque et  
grossesse, de nouvelles 3  
données à prendre en  
compte

### Vos observations

Anti-VEGF : un signal de 4  
tendinopathies à confirmer

Ont participé à la réalisation  
de ce numéro :

M. Auffret  
M. Bastides  
J. Béné  
J. Caron  
J. Dekemp  
M. Faucon  
S. Gautier  
J. Pamart  
M. Rossi

# Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 40, Mai – Juillet 2013

## **EDITORIAL – Photosensibilité : méfions-nous du soleil (même dans notre région !)**

Depuis le mois d'avril, et comme chaque année, nous recevons régulièrement des déclarations d'évènements indésirables à type de photosensibilité chez des patients qui n'ont pas bougé de nos contrées du Nord de la France. C'est l'occasion de rappeler que l'on peut développer ce risque cutané même sous un faible ensoleillement... Nous avons reçu notamment 2 observations concernant le gel de KETUM<sup>®</sup>, sujet qui fit polémique en 2010 (un de plus !) et dont nous vous avons parlé dans les brèves d'avril 2010.

Pour rappel, en janvier 2010, le Directeur Général de l'ex Afssaps, après avis des commissions nationales de pharmacovigilance et d'AMM, avait suspendu l'autorisation de mise sur le marché des gels de kétoprofène avec retrait immédiat de toutes les spécialités concernées, en raison d'effets indésirables graves de photoallergie et du non respect fréquent des recommandations d'utilisation de ce produit. Le laboratoire qui commercialise le KETUM<sup>®</sup> avait contesté la décision française et la décision définitive du Conseil d'Etat, le 7 juillet 2010, avait finalement annulé la décision de l'Afssaps et recommandé d'attendre l'issue de la procédure de réévaluation européenne engagée au même moment.

Nous ajouterons sobrement que cette procédure de réévaluation européenne est toujours en cours et que le gel de KETUM<sup>®</sup> fait toujours partie des produits couramment prescrits...

Comment identifier ces spécialités à risque de phototoxicité ?

Le médecin ou le pharmacien jouent un rôle essentiel dans cette identification.

Ils doivent, à chaque prescription ou délivrance d'une spécialité concernée (et la liste est longue parmi les antibiotiques, anxiolytiques, psychotropes, diurétiques, antidiabétiques, immunosuppresseurs...), rappeler ce risque et expliquer à leurs patients que toute exposition solaire, même minime, lors de l'utilisation de ces produits, peut engendrer la survenue de photosensibilisation et les inviter à se protéger par éviction solaire, protection vestimentaire ou chimique via des produits de protection solaire adaptés. Les séances de PUVA-thérapie doivent bien sûr être formellement proscrites. Les patients peuvent aussi vérifier au niveau de la notice si le médicament n'est pas photosensibilisant et le cas échéant, adapter leur exposition solaire. Enfin, les patients sont avertis de ce risque par la présence d'un pictogramme spécifique sur les spécialités les plus concernées.



Alors que l'été arrive enfin, il nous semblait important d'insister sur ce sujet, même en cas d'ensoleillement mineur !

**3<sup>ème</sup> Journée Régionale de Pharmacovigilance/Addictovigilance  
le 3 octobre 2013 de 9h00 à 17h00 sur le thème  
« Pharmacovigilance et Cardiologie ».**

Vous pouvez vous inscrire (gratuitement) à l'aide du coupon ci-joint. Nous vous y attendons nombreux.

Cette journée est agréée comme programme de Développement Professionnel Continu (DPC).

## **Vos Questions : Codéine : le poids du polymorphisme génétique des cytochromes dans la décision européenne**

Récemment, des décisions ont été prises au niveau européen pour limiter la prescription de codéine chez l'enfant et l'interdire chez la femme allaitante<sup>1</sup>. Ces restrictions d'utilisation ont fait suite à des cas de dépressions respiratoires, parfois mortelles, survenues chez des enfants traités par codéine à visée antalgique, ou allaités par des mères traitées par codéine. Il s'est avéré, a posteriori, que les enfants ou mamans allaitantes étaient dans ces cas des ultra-métaboliseurs pour le cytochrome P450 2D6 (CYP 2D6). Le gène codant pour cette enzyme est en effet soumis à un polymorphisme génétique, avec un nombre important d'allèles différents<sup>2</sup> qui conditionnent le « profil métaboliseur » du patient. Ainsi on retrouve, pour le CYP 2D6 dans la population caucasienne, à côté des métaboliseurs lents, rapides et intermédiaires, environ 5% de métaboliseurs ultrarapides (ultra-métaboliseurs)<sup>3</sup> et l'activité enzymatique du 2D6 pourrait varier de 1 à 200% selon le profil des sujets<sup>2</sup>. Les ultra-métaboliseurs du CYP 2D6 sont donc susceptibles de produire, à partir de la codéine, de la morphine en grande quantité et exposent à un risque accru d'intoxication sévère avec dépression respiratoire. La décision trouve donc sa logique dans ces cas de pharmacovigilance et ces données pharmacocinétiques, alors que nous savons de longue date que la codéine est contre-indiquée chez l'insuffisant respiratoire.

Il n'en reste pas moins vrai que les antalgiques de palier 2 se raréfient et qu'après le dextropropoxyphène, retiré du marché européen il y a peu, c'est la codéine qui voit sa prescription fortement limitée chez l'enfant, et que le tramadol se positionne dès lors comme l'alternative la plus habituelle. Mais le produit peut-il être totalement exonéré de ces mêmes préoccupations ?

Pour rappel, le tramadol est commercialisé en France depuis 1997. A la suite du retrait du marché des médicaments contenant du dextropropoxyphène, la consommation de tramadol a nettement augmenté (depuis 2007, + 36,2% pour le tramadol seul et + 76,4% pour le tramadol en association au paracétamol)<sup>4</sup>. Des cas de confusion, troubles du comportement et de la vigilance sous tramadol sont régulièrement rapportés aux CRPV chez des patients traités à posologie normale. On peut légitimement se demander si la sévérité de certains de ces troubles ne pourrait pas être expliquée, elle aussi, par un polymorphisme génétique. En effet, le tramadol est métabolisé au niveau hépatique en 11 métabolites, parmi lesquels le seul métabolite actif est le O-desméthyl-tramadol ou métabolite M1 synthétisé par le CYP 2D6<sup>5</sup>. L'affinité du métabolite M1 pour les récepteurs opioïdes  $\mu$  est 200 fois plus importante que celle de la molécule mère<sup>5</sup>, et ce métabolite participe donc à l'activité antalgique du produit. Les patients ultra-métaboliseurs du CYP 2D6, chez qui les concentrations en M1 sont plus importantes, pourraient donc bénéficier d'un effet antalgique, mais aussi d'effets indésirables de type morphinique plus importants<sup>5</sup>. Ainsi, en 2011, une équipe de Réanimation publiait le cas d'une jeune femme âgée de 22 ans, hospitalisée pour défaillance multi-organes alors qu'elle était « traitée » par tramadol à raison de 10 comprimés à 50 mg par jour (initialement prescrit pour des migraines), et qu'elle avait pris 90 comprimés le jour de son admission à l'hôpital (en recherche d'un effet anxiolytique, et non pas dans le cadre d'une tentative d'autolyse)<sup>6</sup>. Le génotypage du CYP2D6 a révélé que la patiente était ultra-métaboliseur, ce qui a été confirmé par le calcul du ratio tramadol/ O-desméthyl tramadol. Dans ce cas, le phénotype ultra-métaboliseur du CYP 2D6 de la patiente pourrait expliquer d'une part une dépendance au tramadol, et d'autre part la sévérité du tableau clinique lié à l'intoxication.

Au total, le polymorphisme génétique de certains cytochromes P450 est une réalité, pouvant parfois conduire à l'échelon individuel, à des effets indésirables graves. Nous ne commenterons pas la décision européenne de limiter la prescription de la codéine chez l'enfant et de l'interdire chez la femme allaitante, mais nous estimons qu'il n'est pas possible en l'état d'exonérer le tramadol d'effets indésirables de même type et/ou mécanisme. Le dossier des antalgiques de palier 2 aurait tiré bénéfice, au niveau européen, d'une analyse comparative de la sécurité de ces produits et de leur rapport bénéfice/risque...

<sup>1</sup> EMA ; PRAC recommends restricting the use of codeine when used for pain relief in children ; 14 June 2013

<sup>2</sup> Presse Médicale 2008 ; 37 : 1415-22

<sup>3</sup> Clin Pharmacol Ther 2007; 82: 41-7

<sup>4</sup> Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes. Compte-rendu de la 96<sup>ième</sup> réunion du 14 février 2012. Adopté le 19 avril

<sup>5</sup> Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2007; 26: 564-69

<sup>6</sup> Eur J Clin Pharmacol 2011; 67: 855-58

## **Littérature :**

Acide valproïque et grossesse : de nouvelles données à prendre en compte

On connaît de longue date le risque malformatif du valproate. En 2009 (voir rubrique « à suivre » de nos brèves n°27), les résultats intermédiaires d'une étude (suivi à 3 ans des enfants) avaient montré que le QI des enfants exposés *in utero* au valproate était plus faible que celui des enfants exposés aux autres antiépileptiques. Ces résultats ont été confirmés très récemment (2) avec la survenue de troubles du développement neurologique (baisse du QI, altération de la capacité verbale, de la mémoire et de la fonction exécutive) chez les enfants exposés. Se rajoute désormais l'éventuelle responsabilité du valproate dans la survenue de troubles autistiques ou autisme vrai.

Les résultats d'une étude danoise visant à évaluer les risques de survenue d'un autisme vrai ou de troubles autistiques (syndrome d'Asperger, autisme atypique et troubles du développement envahissants) chez les enfants exposés *in utero* au valproate viennent d'être publiés (1).

Les auteurs ont, à partir des registres civils danois, sélectionné tous les enfants nés entre le 1<sup>er</sup> janvier 1996 et le 31 décembre 2006 (655 615 au total) et identifié dans cette population, par l'intermédiaire de registres spécifiques (psychiatrique et de prescription):

- 5437 enfants présentant des troubles autistiques et 2067 un autisme vrai ;
- 2644 enfants exposés *in utero* (en monothérapie ou en polythérapie) aux antiépileptiques, dont 508 au valproate.

Les enfants avaient été suivis en moyenne pendant 8,8 ans (4-14 ans).

Les auteurs ont analysé le risque de développer un autisme vrai ou des troubles autistiques, lors d'une exposition *in utero*, dans différents groupes d'enfants après ajustement sur l'épilepsie maternelle et les antécédents de troubles psychiatriques des parents.

Ainsi, le risque relatif (en fait hazard ratio) de développer un autisme parmi les enfants exposés au valproate *in utero* en mono ou polythérapie est de 5.2 (IC95% [2.7-10.0]) pour l'autisme vrai et de 2.9 (IC95% [1.7-4.9]) pour les troubles autistiques. Par ailleurs, le risque est plus élevé chez les enfants nés de femmes exposées pendant la grossesse comparé à celui des enfants de femmes ayant interrompu le valproate au moins 30 jours avant la conception : de 5.6 (IC 95% [1,7-18,1]) pour l'autisme vrai et de 2,2 (IC95% [1,02-4,9]) pour les troubles autistiques.

Les auteurs ont aussi identifié les enfants exposés *in utero* en monothérapie aux différents antiépileptiques (388 sous valproate, 321 sous oxcarbazépine, 647 sous lamotrigine, 269 sous clonazépam et 386 sous carbamazépine) et ont comparé les risques relatifs de ces différents groupes à celui de la totalité des enfants non exposés à l'antiépileptique concerné.

Seul, le groupe valproate montre de nouveau un hazard ratio augmenté : de 3,0 (IC95% [1,7-5,4]) pour les troubles autistiques et de 4,9 (IC 95% [2,3-10,3]) pour l'autisme vrai.

Cette étude n'a pas mis en évidence d'effet dose du valproate mais cette donnée mériterait d'être confirmée car les auteurs ne disposaient pas d'informations précises sur les adaptations de posologie pendant la grossesse. De même, l'analyse des résultats semble montrer qu'il n'existe pas de différence entre les femmes qui ont reçu le valproate au cours du 1<sup>er</sup> trimestre et celles qui l'ont reçu uniquement au 3<sup>ème</sup> trimestre, mais l'effectif est trop faible pour pouvoir conclure de manière formelle.

Aussi, le désir ou la survenue d'une grossesse chez une femme traitée par valproate (pour une épilepsie ou un trouble bipolaire) doit impérativement être l'occasion de réévaluer le traitement et d'envisager le plus tôt possible d'autres alternatives thérapeutiques.

(1) *JAMA* 2013 Apr 24 ;309(16) :1696-703

(2) *Lancet Neurol* 2013 ;12 :244-52

## **A suivre ...**

Calendrier des vaccinations 2013 : le point sur les principales nouveautés

Face aux difficultés d'application des recommandations du calendrier vaccinal et à une insuffisance de cette couverture en France (cf brèves n°38), le Haut Conseil de Santé Publique propose, en regard des pratiques vaccinales des autres pays, un nouveau calendrier vaccinal, espérant ainsi une meilleure couverture vaccinale à l'échelle nationale.

Ainsi, des modifications importantes sont introduites pour l'ensemble de la population en termes de primo-vaccination et de rappels. A titre d'exemple :

- Le schéma de primo-vaccination de type « 3+1 » (trois injections à un mois d'intervalle suivies d'un rappel entre 16 et 18 mois) pour la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche est remplacé par un schéma simplifié « 2+1 » comportant deux injections aux âges de 2 et 4 mois, suivies d'un rappel avancé à l'âge de 11 mois, puis d'un rappel à 6 ans et enfin, entre 11 et 13 ans avec des concentrations réduites d'anatoxine diphtérique et de coqueluche.
- Chez l'adulte, la vaccination diphtérie tétanos polio coqueluche se fait désormais à âge fixe (25, 45 et 65 ans) et non plus tous les 10 ans.
- Au-delà de 65 ans, un intervalle de 10 ans est recommandé entre chaque rappel.

Ces modifications affectent aussi d'autres vaccins du nourrisson et de l'enfant et sont disponibles à l'adresse suivante :

[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier\\_vaccinal\\_det\\_aile\\_2013\\_ministere\\_Affaires\\_sociales\\_et\\_Sante-pdf.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_det_aile_2013_ministere_Affaires_sociales_et_Sante-pdf.pdf)

## **Vos Observations** : Anti VEGF : un signal de tendinopathie à confirmer ?

*Cinq observations de tendinopathie chez des patients traités par anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) nous ont été transmises en 2012. Quatre de ces observations concernaient des patients traités par AVASTIN® (bévacizumab), à raison de 10 mg/kg, dans le cadre de glioblastomes avec des délais d'apparition des troubles variant de 1 à 6 mois après l'instauration du traitement. Un de ces cas a conduit à une rupture d'un tendon de la coiffe des rotateurs. Un autre cas concernait un patient traité depuis 10 jours par NEXAVAR® (sorafénib) 400 mg x2/j pour un carcinome hépatocellulaire ayant présenté une ténosynovite du poignet droit. Dans ces cinq observations, le traitement, compte tenu de son intérêt thérapeutique, n'a pas été interrompu malgré une gêne fonctionnelle et une douleur au quotidien non négligeable pour les patients, soulagée néanmoins par les antalgiques.*

Pour rappel, plusieurs anti-VEGF sont commercialisés en France : le bévacizumab (AVASTIN®), le sorafénib (NEXAVAR®), le sunitinib (SUTENT®), l'axitinib (INLYTA®) et le vandétanib (CAPRELSA®). Ces molécules agissent essentiellement par leur activité anti-VEGF qui inhibe la croissance tumorale par une inhibition de l'angiogénèse. Les monographies de ces molécules ne mentionnent pas de risque de tendinopathie parmi les effets indésirables. Nous ne retrouvons pas non plus d'articles publiés évoquant ce risque.

Quelques études suggèrent cependant que le VEGF puisse être impliqué dans la réparation des tendons lésés. Une première étude expérimentale menée chez des rats au tendon d'Achille lésé (défect de 5 mm au niveau du tendon) a retrouvé que l'administration de VEGF-111 augmentait la force nécessaire pour rompre le tendon d'Achille lors d'un test de traction. L'administration de VEGF stimulerait le processus de cicatrisation en augmentant la résistance du tendon<sup>(1)</sup>. Une deuxième étude, réalisée à partir de tissus humains, a comparé l'expression du VEGF dans les tendons patellaires d'un groupe de sujets atteints d'une tendinopathie patellaire et d'un groupe de sujets témoins non atteints. Le VEGF est exprimé dans le groupe malade (chez une partie seulement de ce groupe) tandis qu'il n'est pas du tout exprimé dans le groupe témoin. Dans le groupe malade, chez les sujets exprimant le VEGF, le temps de récupération des troubles liés à la tendinopathie est significativement plus court par rapport aux sujets malades n'exprimant pas le VEGF<sup>(2)</sup>. Ces données amènent à penser que les anti-VEGF pourraient avoir un effet néfaste sur la régression et/ou la cicatrisation des lésions tendineuses. Cette hypothèse peut être étayée par les résultats d'une étude *in vitro* mettant en évidence une action du bévacizumab sur les fibroblastes humains : inhibition de leur prolifération, induction de leur apoptose et perturbation modérée de la maturation du collagène au sein du tissu<sup>(3)</sup>.

Dans la Base Nationale de PharmacoVigilance, nous ne retrouvons pas de tendinopathie sous bévacizumab ou sorafénib. Cependant en étendant notre recherche à d'autres anti-angiogéniques, nous retrouvons une observation de douleurs au niveau des tendons d'Achille survenues chez un homme de 67 ans, traité par SUTENT® (sunitinib) pour un cancer du rein, depuis 4 jours.

Ces observations constituent un signal, mais ne suffisent pas pour attribuer cet effet indésirable aux anti-VEGF. Un rationnel pharmacologique existe néanmoins et nous amène à souligner ici l'importance de telles notifications, qui seules permettent l'identification d'un risque et de ses circonstances de survenue.

(1). Poster 3<sup>ième</sup> congrès commun SFMS – SFTS 30/09/2010 ; (2) Clin Orthop Relat Res. (2008) 466(7):1598-604; (3) Investigate Ophthalmology & Visual Science, (2010) 51(12).

Si vous **observez un effet indésirable** grave et/ou inattendu ou si vous désirez un **renseignement sur un médicament** :

**N'hésitez pas à nous contacter :**

☎ : **03-20-96-18-18**

📠 : **03-20-44-56-87**

✉ : [pharmacovigilance@chru-lille.fr](mailto:pharmacovigilance@chru-lille.fr)

## PROGRAMME

### 3<sup>ème</sup> Journée Régionale de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance 3 Octobre 2013

#### « Pharmacovigilance et Cardiologie »

#### Amphithéâtre B de l'institut Gernez Rieux CHRU de Lille

**8h45** - Accueil des participants.

**9h15** - Introduction (Pr CARON)

**9h30 - 11h00** : Actualités de pharmacovigilance en cardiologie

- Effets indésirables cardiovasculaires : des effets d'actualité. Dr GAUTIER, Centre Régional de Pharmacovigilance Nord - Pas de Calais.
- Médicaments et allongement de QT. Pr CARON, Centre Régional de Pharmacovigilance Nord - Pas de Calais.

**11h00 - 11h15** : Pause

**11h15 - 12h30** : Addictovigilance

- Actualités en addictovigilance : mésusage, nouvelles drogues aux effets cardiovasculaires...Dr DEHEUL, Centre d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances.



**13h30 - 15h00** : Pharmacovigilance et cardiologie (1) : les nouveaux anticoagulants

- Pharmacologie. Pr DEPLANQUE, Service de Pharmacologie Médicale.
- Quand et comment les prescrire ? Dr BRIGADEAU, Hopital Cardiologique.
- Effets indésirables : bilan régional. Dr BENE, Centre Régional de Pharmacovigilance Nord - Pas de Calais.

**15h00 - 15h15** : Pause

**15h15 - 16h45** : Pharmacovigilance et cardiologie (2)

- Médicaments à visée cardiovasculaire chez le sujet âgé. Dr BEUSCART, Gériatrie.
- Cardiomyopathies médicamenteuses. Dr LAMBLIN, Hopital Cardiologique.
- Médicaments à visée cardiovasculaire chez la femme enceinte. Dr COULON, Hopital Jeanne de Flandre.

**16h45 - 17h00** : Bilans des CRPV/CEIP - Tableau d'honneur 2012.

Questions, réactions et conclusions.

Cette journée est agréée comme programme de DPC par le département FMC de la faculté de  
Médecine de Lille (organisme agréé de DPC)

**INSCRIPTION à la 3ème JOURNEE REGIONALE DE  
PHARMACOVIGILANCE /ADDICTOVIGILANCE  
3 octobre 2013 à Lille  
(Amphithéâtre B de l'institut Gernez Rieux au CHRU)  
Thème : Pharmacovigilance et Cardiologie**

Nom : .....

Prénom : .....

Profession : .....

Adresse : .....

.....

.....

Téléphone : .....

Mail : .....

**Pas de frais d'inscription, repas du midi non fourni**

- Souhaite participer à la journée du 03 octobre 2013
- Mangera au self de l'institut Gernez Rieux

Fait à ....., le .....

**Signature**

**Merci de faxer ce bulletin au CRPV de Lille :  
03.20.44.56.87  
avant le 28 septembre 2013**

**Cette journée est reconnue comme programme de DPC  
par le département FMC de la faculté de Médecine de Lille  
(organisme agréé de DPC)**