

## SOMMAIRE

### Editorial

De la perception du rapport  
bénéfice/risque des  
médicaments 1

### Vos questions

Bâillements à répétition sous 3  
antidépresseurs : quelle  
alternative thérapeutique ?

Un traitement par mésalazine 2  
(PENTASA®) peut-il être  
responsable de la survenue  
d'une myocardite ?

### A suivre

GILENYA® 2  
Bistouri électrique 2

### Vos observations

Nicorandil et ulcération 4  
anorectale

Ont participé à la réalisation  
de ce numéro :

M. Auffret  
J. Béné  
J. Caron  
S. Gautier  
S. Deheul  
J. Dekemp  
B. Lelièvre  
J. Pamart

# Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 35, Janvier – Avril 2012

## EDITORIAL –

### De la perception du rapport bénéfice/risque des médicaments

L'annonce du journal « le Parisien », le 25 janvier 2012, des effets « dévastateurs » (mésusage et pharmacodépendance) du tramadol, antalgique opioïde dont la prescription et l'utilisation ont augmenté depuis le retrait du marché européen il y a un an de l'association paracétamol-dextropropoxyphène (DIANTALVIC®), a été l'occasion de nouvelles questions de la part des professionnels de santé et des patients sur les raisons du retrait du DIANTALVIC® en France et sur la sécurité du tramadol.

Pour mémoire, la Suède et le Royaume Uni avaient en 2004 réévalué le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du dextropropoxyphène en raison d'un nombre important de décès retrouvé dans ces 2 pays dans un contexte d'intoxications, pour la plupart volontaires : 200 par an en Suède pour 9 millions d'habitants, et 300 à 400 par an au Royaume Uni pour 60 millions d'habitants. Cette réévaluation avait eu comme conséquence le retrait du marché du dextropropoxyphène en 2005 pour la Suède et en 2007 pour le Royaume Uni. En juin 2009, dans le cadre de l'harmonisation du statut des médicaments contenant du dextropropoxyphène dans l'Union Européenne, l'Agence Européenne du Médicament a émis un avis défavorable au maintien sur le marché des spécialités contenant du dextropropoxyphène. La France, à cette époque, avait réévalué le bénéfice/risque de ce produit sur son territoire, sans risque inquiétant identifié dans des conditions normales d'utilisation. De plus, la France était peu concernée par les intoxications volontaires mortelles au dextropropoxyphène (65 cas par an pour 65 millions d'habitants), et ce pour différentes raisons ayant trait aux conditions de prescription, au conditionnement (gélules sous blister alors que la présentation est principalement en flacon dans d'autres pays de l'Union Européenne, dont notamment la Suède et le Royaume Uni) et également au choix des médicaments utilisés dans les intoxications volontaires (celui-ci variant d'un pays à l'autre, avec une prépondérance pour les psychotropes en France). L'avis défavorable au maintien de cette molécule a cependant été confirmé en juin 2010 par la Commission Européenne. Le retrait du DIANTALVIC® a alors été demandé dans toute l'Union Européenne dans un délai maximal de 15 mois.

Ces deux exemples, concernant des antalgiques opioïdes faibles, sont riches d'enseignements :

- Concernant le dextropropoxyphène, la décision européenne peut apparaître non adaptée à la réalité du risque observé dans notre pays concernant les surdosages. La décision européenne étant contraignante, elle s'est néanmoins imposée en France. Un autre exemple plus récent de différence de perception du rapport bénéfice/risque.../...  
(voir la suite de l'édito en page 2)

Le CRPV et le CEIP Nord - Pas de Calais,  
en collaboration avec l'ARS et le CHRU, organisent la  
**2<sup>ème</sup> Journée Régionale de**

**Pharmacovigilance/Addictovigilance**

**le 2 octobre 2012 de 9h30 à 16h30 sur le thème**

**« Pharmacovigilance et neurologie ».**

**Vous pouvez vous inscrire (gratuitement) à l'aide du coupon ci-joint.**

**Nous vous y attendons nombreux.**

*(Edito : suite de la page 1)*

.../... médicamenteux est celui de la pioglitazone, pour laquelle un même risque (cancer de la vessie augmenté de 20%), entraîne en France une suspension de commercialisation alors que l'Europe a maintenu cette spécialité ... et qu'il n'est donc pas exclu que la pioglitazone revienne sur le marché français dans l'avenir, son AMM étant européenne.

- Concernant le tramadol, il a été nécessaire de rappeler que le bénéfice/risque du produit en France dans des conditions normales d'utilisation apparaissait acceptable à l'heure actuelle et nettement différent de celui observé dans certains pays du Moyen-Orient, où le problème de pharmacodépendance est important.

Nous le savons, la précipitation médiatique nuit à une information objective et peut générer des « rumeurs folles », initiatrices d'inquiétudes non fondées auprès des patients et/ou des praticiens. D'autre part, la complexité de l'évaluation du bénéfice/risque d'un médicament à l'échelon de l'Europe du Médicament, doit de plus toujours être gardée en mémoire quand on veut analyser certaines décisions qui peuvent parfois sembler injustifiées.

### ***Un traitement par mésalazine (PENTASA®) peut-il être responsable de la survenue d'une myocardite ?***

La mésalazine ou acide 5 aminosalicylique possède des propriétés antiinflammatoires au niveau de l'intestin, qui la font utiliser dans le traitement de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn. Les monographies française et internationales de la mésalazine rapportent des effets indésirables potentiellement graves au niveau rénal (néphrites tubulo-interstitielles), digestif (pancréatite), respiratoire (pneumopathies interstitielles), hématologique et hépatobiliaire mais aussi cardiaque. Les atteintes cardiaques sont essentiellement représentées par des péricardites mais aussi par quelques myocardites qui doivent être évoquées devant des douleurs thoraciques et/ou une dyspnée.

La littérature médicale rapporte plusieurs cas de myocardite associés à la prise de mésalazine dont certains ont été fatals (1). Le délai de survenue varie de 13 jours (1) à plusieurs années (2). De même, on retrouve dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) 17 cas pour lesquels les délais de survenue les plus fréquents sont de 1 à 3 semaines mais avec des extrêmes de plusieurs années.

Ces myocardites sont en général rapidement réversibles à l'arrêt du traitement mais l'incertitude sur leur mécanisme (toxicité directe ou hypersensibilité) contre-indique formellement toute réintroduction. En effet, même si on retrouve dans la BNPV un cas de réintroduction négative, la littérature rapporte plusieurs cas de réintroductions positives (2, 3).

Ces observations, peu nombreuses, doivent cependant être présentes à l'esprit des prescripteurs devant toute symptomatologie cardiaque survenant chez un patient prenant de la mésalazine, notamment dans les semaines qui suivent la mise sous traitement.

(1) *Lancet* 1990 ;335 :605 ; (2) *Cardiology Research and Practice* 2010; 1 ; (3) *Annals of Gastroenterology* 2009;22: 65-67

### **A suivre...**

Le GILENYA® (fingolimod) est un modulateur des récepteurs à la sphingosine 1 phosphate (S1P), commercialisé depuis décembre 2011. La S1P régule de nombreuses fonctions biologiques notamment immunitaires et des fonctions de myélinisation, neurogenèse et neuroprotection. Le fingolimod est indiqué en monothérapie dans le traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques rémittente récurrente. Cette molécule présente une toxicité cardiovasculaire notable, à type de bradycardies et de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire. Bien que ces troubles soient le plus souvent asymptomatiques et résolutifs dans les 6 heures suivant la première prise, des cas de bloc auriculo ventriculaire, y compris complet, ont été observés au-delà des 24 premières heures de traitement. Quelques rares cas d'infarctus du myocarde et de morts subites ont également été rapportés, parfois chez des patients jeunes sans facteur de risque vasculaire. Ces données de pharmacovigilance ont conduit l'Afssaps à préconiser un allongement de la période de surveillance cardio-vasculaire de tous les patients pendant les 24 heures suivant la première prise (contre 6 heures auparavant) en pratiquant un monitoring cardiovasculaire et à conseiller la poursuite de cette période d'observation au-delà de 24 heures en cas de trouble cardiaque significatif. Par ailleurs, il est nécessaire d'informer les patients sur la nécessité de consulter immédiatement en cas de survenue de symptômes pouvant évoquer un problème cardiaque (douleur thoracique, malaise ...).

Afssaps, Gilenya® (fingolimod) : renforcement de la surveillance cardio-vasculaire de tous les patients durant les 24 heures suivant la première prise - Point d'information ; 20/01/2012

### **Bistouri électrique :**

Une information sur le risque de brûlures déclenchées par l'inflammation d'antiseptiques alcooliques (de type chlorhexidine) à l'allumage des bistouris électriques utilisés dans les blocs opératoires avait été réalisée en février 2009 par l'Afssaps. Trois ans plus tard, le réseau des CRPV reçoit encore régulièrement des observations de brûlures dans ces mêmes conditions amenant à repréciser l'importance de vérifier, après la préparation du champ opératoire et avant la mise en marche du bistouri, le séchage complet par évaporation du produit antiseptique au niveau du champ opératoire et l'absence de quantités résiduelles de produit qui aurait pu s'accumuler, notamment au niveau des plis cutanés, sous le patient ou au niveau du drap de table.

Afssaps, Cas d'inflammation et de brûlures après utilisation d'un antiseptique alcoolique et d'un bistouri électrique : rappel des mises en garde et précautions d'emploi ; 11/02/2012

## **Vos questions:**

### ***Bâillements à répétition sous antidépresseurs : quelle alternative thérapeutique ?***

Une patiente, âgée de 18 ans, présentant une dépression avec insomnie, est traitée dans un premier temps par minalcipran (IXEL®) qui, malgré sa bonne tolérance, se révèle inefficace, aggravant même l'insomnie. Ce traitement est dès lors arrêté et remplacé par de la paroxétine (20mg/j) qui entraîne rapidement des contractures musculaires au niveau des jambes ainsi que des dyskinésies buccofaciales associées à des bâillements. Ces bâillements, très handicapants, entraînent des blocages transitoires de la mâchoire. Le traitement par paroxétine est alors arrêté et remplacé par de la clomipramine (ANAFRANIL®) à raison de 25mg/j. Les bâillements réapparaissent, dès la deuxième prise, et disparaissent dès l'arrêt de l'antidépresseur. Finalement, la patiente reçoit du millepertuis (MILDAC®) entraînant les mêmes symptômes, dès la première prise. Devant cette impasse thérapeutique, le médecin traitant de cette patiente nous interroge sur une alternative médicamenteuse dans la prise en charge de cette dépression.

Les bâillements induits par la prise de certaines classes d'antidépresseurs, comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) tels la paroxétine, ou les imipraminiques tels la clomipramine, sont des effets indésirables rares mais connus. Les quelques cas retrouvés dans la littérature décrivent des bâillements apparaissant dans les jours suivant l'introduction du produit, avec une diminution de leur fréquence lors de la diminution des doses et leur disparition systématique à l'arrêt du traitement (1-5). Les bâillements induits par la prise de fluoxétine peuvent être associés à des douleurs et à des dysfonctionnements au niveau des articulations temporo-mandibulaires (2). Dans un cas de bâillements induits par la fluoxétine, un traitement par cyproheptadine, antagoniste de la sérotonine (à notre avis illogique dans cette situation de dépression), a permis la disparition des symptômes et la poursuite de la fluoxétine, alors que l'arrêt de la cyproheptadine avec maintien de la fluoxétine quelques mois plus tard s'est traduit par une réapparition des bâillements (3).

La dopamine et l'ocytocine sont deux neuromédiateurs déclenchant les bâillements au niveau du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. Leur action est néanmoins modulée par la sérotonine, le GABA, différents neuropeptides, et certaines hormones sexuelles. Ainsi l'action de la sérotonine au niveau des récepteurs 5-HT<sub>2c</sub> est inductrice de bâillements tant chez l'homme que chez l'animal, alors qu'au niveau des récepteurs 5-HT<sub>1a</sub> elle inhibe l'apparition de ces bâillements. Ces actions, complexes, pourraient expliquer le rôle de certains antidépresseurs dans la survenue des bâillements (6) et l'on retrouve la description de bâillements non seulement avec les ISRS et les imipraminiques, mais également avec les inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, les inhibiteurs de la monoamine oxydase sélectifs et non sélectifs, la miansérine, la mirtazapine et la tianeptine. Bien que les monographies française et internationales du millepertuis n'évoquent pas de risque de bâillement et qu'aucun cas ne soit décrit dans la littérature ou dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, il n'est pas exclu que cette plante puisse entraîner ce type d'effets indésirables, son mécanisme d'action passant également par la voie sérotoninergique.

L'agomélatine (VALDOXAN®), agoniste des récepteurs de la mélatonine (MT<sub>1</sub> – MT<sub>2</sub>) est un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2c</sub>, sans effet sur les concentrations extracellulaires en sérotonine. Aucun cas de bâillements n'est à ce jour rapporté avec cette molécule récente et son profil pharmacologique pouvait, selon nous, être une alternative dans la prise en charge de la dépression de cette patiente. Bien que l'absence de bâillements sous milnacipran dans cette observation reste néanmoins curieuse, nous avons donc conseillé au médecin traitant d'essayer un traitement par VALDOXAN® qui, après quelques semaines, s'est avéré ne pas avoir entraîné de récurrence des bâillements.

(1) *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27:106-7. (2) *Gen Hosp Psychiatry.* 2003;25:217-8. (3) *J Clin Psychiatry.* 1992;53:174. (4) *Psychiatry Clin Neurosci.* 2006 ;60:260. (5) *Acta Psychiatr Scand.* 2007;115:80-1. (6) *La lettre du pneumologue.* 2011 ;14:168-72.

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

📧 : [crpv@chru-lille.fr](mailto:crpv@chru-lille.fr)

## **Observation :**

### ***Nicorandil et ulcération anorectale***

*Un homme de 77 ans présente une ulcération ano-rectale extensive et hyperalgique en juillet 2010. Une étiologie néoplasique est initialement évoquée, justifiant la réalisation de biopsies. Les résultats de ces dernières se révèlent négatifs, sans spécificité en faveur d'une origine inflammatoire ou autre. Les divers examens réalisés (échographies, endoscopie ...) ne permettent pas de retrouver l'étiologie de cette ulcération. Devant le tableau hyperalgique de l'ulcération, une colostomie de dérivation est réalisée afin de limiter la prise d'antalgiques et les souillures générées par la lésion. En octobre 2010, une cause iatrogène est suspectée, le patient étant traité par nicorandil (ADANCOR®) depuis 6 ans à la posologie de 20 mg 2 fois par jour pour une cardiopathie ischémique. La régression de l'ulcération, en quelques semaines après l'arrêt du nicorandil, confirme cette hypothèse.*

## **Nos commentaires :**

Le nicorandil (ADANCOR®, IKOREL® et génériques), est un antiangineux utilisé en prophylaxie de la crise d'angor d'effort. Son mécanisme d'action est double puisqu'il provoque une vasodilatation artériolaire et veineuse par activation de l'ouverture des canaux potassiques ATP-dépendants et par une action comparable à celle des dérivés nitrés (donneur de NO).

De rares cas d'ulcérations anales ont été rapportés sous nicorandil. Une étude rétrospective<sup>1</sup> a ainsi identifié 11 cas d'ulcérations anales ou périanales sévères et très douloureuses reliées à la prise de nicorandil. Le temps moyen d'apparition de l'ulcération après l'introduction du nicorandil était de 24 mois et la durée moyenne des symptômes de 22 mois. Le délai moyen de régression de l'ulcération, observé après l'arrêt du nicorandil, était de 5,9 mois. Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, nous retrouvons 9 cas d'ulcérations anales où le nicorandil est suspecté. Les délais d'apparition sont renseignés pour 5 d'entre eux (4 mois, 6 mois et trois cas à 2, 6 et 7 ans). La régression des symptômes a été observée après l'arrêt du traitement pour l'ensemble des patients.

L'Afssaps, à partir d'une nouvelle analyse des données par les Centre Régionaux de Pharmacovigilance a adressé récemment (30/03/2012) une lettre d'information aux professionnels de santé concernant les ulcérations graves pouvant survenir en présence de nicorandil<sup>2</sup>. Les premiers cas d'ulcérations rapportés décrivaient des ulcérations buccales, notamment des aphtes, puis des ulcérations anales ont été signalées, suivies de nombreuses autres localisations notifiées ou publiées : langue, pharynx, intestin grêle, colon, sigmoïde, rectum, anus, vulve, vagin, pénis, prépuce, zone péristomiale, peau, cornée. Ces localisations peuvent être multiples chez un même patient et peuvent être conjointes ou séquentielles. Le délai de survenue peut être long, de plusieurs mois à plusieurs années après le début du traitement. Le délai du diagnostic est souvent retardé de plusieurs mois, contribuant ainsi à la survenue de complications (abcédation, hémorragies, fistules, perforations). L'incidence des cas est supérieure pour les posologies élevées (> 20 mg/j). L'arrêt définitif du traitement entraîne le plus souvent la guérison, intervenant en quelques semaines à plusieurs mois en fonction de la gravité de l'atteinte.

Le mécanisme physiopathologique conduisant à ces ulcérations n'est pas bien compris. Les hypothèses évoquées impliquent un vol vasculaire ou une toxicité directe et locale du nicorandil ou de ses métabolites.

L'Afssaps vous recommande donc :

- d'informer vos patients de ce risque d'ulcérations et de la nécessité de vous contacter en cas d'apparition d'ulcérations ou de symptômes évocateurs
- après avis du prescripteur (si ce n'est pas vous), d'arrêter définitivement le traitement en cas de survenue d'ulcérations sous nicorandil pour favoriser la guérison et éviter la survenue de complications.

1- R P Baker et al. Nicorandil-induced severe perianal ulceration. *Tech Coloproctol* 2007; 11:343-345

2- [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nicorandil-et-ulcerations-graves-Lettre-aux-professionnels-de-sante/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nicorandil-et-ulcerations-graves-Lettre-aux-professionnels-de-sante/(language)/fre-FR)

**INSCRIPTION à la 2ème JOURNEE REGIONALE DE  
PHARMACOVIGILANCE /ADDICTOVIGILANCE  
DU NORD PAS-DE-CALAIS qui aura lieu le 2 octobre 2012 à Lille  
(amphithéâtre B de l'institut Gernez Rieux au CHRU de Lille)**

Nom : .....

Prénom : .....

Profession : .....

Adresse : .....

.....

.....

Téléphone : .....

Mail : .....

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

- Souhaite participer à la journée du 02 octobre 2012
- 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 2012**

**Une attestation de présence sera fournie lors de cette journée.**