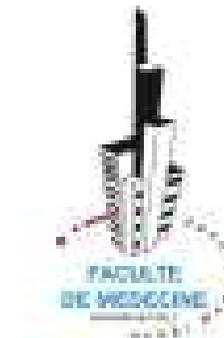




Centre Hospitalier Régional  
Universitaire de Lille



Université Lille Nord de France  
Pôle de Recherche  
et d'Enseignement Supérieur



# Effets indésirables dermatologiques : des effets d'actualité ?

Sophie Gautier  
Centre de Pharmacovigilance de Lille

15 octobre 2014

## Actualités ?

### Vraies actualités :

- nouveaux médicaments / nouveaux effets dermatologiques

- vieux médicaments / nouveaux effets dermatologiques

### Vraies « fausses » actualités :

- vieux médicaments / vieux effets dermatologiques

# Vraie fausse actualité : le kétoprofène en gel !



INFORMATIONS  
SÉCURITÉ PATIENTS

Août 2014

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

## Lettre aux professionnels de santé

### Gels de kétoprofène (Kétum<sup>®</sup>, génériques) – rappel du risque et des mesures visant à réduire le risque de photosensibilité

*Information destinée aux médecins généralistes, dermatologues, rhumatologues, médecins spécialistes en rééducation fonctionnelle et médecine du sport, pharmaciens, kinésithérapeutes et ostéopathes.*

Madame, Monsieur,

Depuis la commercialisation des formes topiques de kétoprofène (Kétum<sup>®</sup> et ses génériques), des cas de réactions de photosensibilité (réaction cutanée photoallergique, suite à une exposition au soleil ou à un rayonnement UV se caractérisant le plus souvent par une atteinte eczématiforme et/ou bulleuse) ont été rapportés, dont certains graves nécessitant une hospitalisation. Des réactions croisées entre le kétoprofène gel et des molécules chimiquement proches (fenofibrate, l'acide tiaprofénique, les écrans solaires de type benzophénone, les composants de certains parfums) ainsi que des cas d'allergie associée à l'octocrylène<sup>1</sup> ont également été notifiés. L'utilisation de produits contenant ces molécules chez des patients ayant au préalable développé une réaction photoallergique au kétoprofène, a provoqué, dans plusieurs cas, l'apparition d'un nouvel épisode de photoallergie en l'absence d'application concomitante d'un gel contenant du kétoprofène.

- Disponible depuis 1993 sous forme topique
- Notifications de photoallergie dès 1993

- Zones photoexposées
- Lésions extensives
- Lésions rémanentes
- Réactions croisées  
(fénofibrate, octocrylène...)

- Première alerte de l'Agence du médicament en 1996 : modification du RCP
- Suivi de la molécule de 1996 à 2000 : 770 effets indésirables cutanés dont la moitié de photoallergie, souvent grave (CRPV Nantes, Thérapie 2002;57:55-64)
- Deuxième alerte de l'agence en 2001 : modification du RCP, ajout d'un pictogramme
- Harmonisation européenne sur ce risque

- Bilan en 2003 : pas de diminution du nombre de cas ⇒ médiatisation +++



Ne pas exposer les zones traitées au soleil, même voilé, ni aux U.V.A

- Entre janvier 2001 et février 2009, 371 effets indésirables cutanés dont la moitié de photoallergie : réévaluation du bénéfice/risque par l'AFSSAPS

- Pas de diminution du risque malgré mesures de minimisation (information des professionnels de santé, des patients, pictogramme...)

- Efficacité faible à modérée et alternatives thérapeutiques (ibuprofène, diclofénac ...)

⇒ Bénéfice/risque défavorable : suspension début janvier 2010

⇒ Attente de l'évaluation européenne

# - Révolte du laboratoire : saisie du conseil d'Etat

## Références

Conseil d'État

N° 335102

Inédit au recueil Lebon

M. Arrighi de Casanova, président

M. Jacques Arrighi de Casanova, rapporteur

SCP LYON-CAEN, FABIANI, THIRIEZ, avocats

lecture du mardi 26 janvier 2010

Considérant, toutefois, d'une part, que l'efficacité des propriétés antalgiques de ce gel, utilisé depuis 1993 sur prescription médicale en rhumatologie et en traumatologie bénigne, n'est pas remise en cause par l'étude mentionnée plus haut, ainsi que les représentants de l'AFSSAPS l'ont confirmé à l'audience ; que, d'autre part, il apparaît que l'effet indésirable sur lequel repose la mesure litigieuse ne concerne qu'une trentaine de cas, sur plusieurs millions de gels de kétoprofène vendus chaque année ; que cet effet, connu depuis l'origine, semble pour une large part imputable au non-respect des précautions d'emploi ; qu'au demeurant, il ressort des indications fournies au juge des référés sur l'état actuel de la procédure « d'arbitrage communautaire » que le co-rapporteur désigné par les autorités communautaires pour instruire la demande présentée par la France estime le bénéfice/risque du gel de kétoprofène inchangé, et qu'aucun des vingt Etats consultés n'envisage le retrait de ce médicament ; que, dans ces conditions, les moyens tendant à contester l'existence de la condition d'urgence prévue au paragraphe 2 de l'article 107 de la directive du 6 novembre 2001 et à soutenir que la mesure litigieuse présente un caractère disproportionné doivent, en l'état de l'instruction, être regardés comme propres à créer un doute sérieux quant à sa légalité ;

Considérant, en second lieu, qu'il ressort également des pièces du dossier et des précisions apportées lors de l'audience que le Ketum représente le deuxième chiffre d'affaires de la société MENARINI et, eu égard à l'ancienneté de sa mise sur le marché, lui procure une marge supérieure à celle de ses autres spécialités qu'elle commercialise, de sorte que l'arrêt de sa commercialisation risquerait de compromettre la possibilité, pour cette société, de retrouver en 2010 un résultat positif ; qu'ainsi, les éléments produits par la requérante quant à

- Décision annulée officiellement en juillet 2010
- Remise du kétoprofène sur le marché français dès février 2010 avec « excuses » en mai 2010 et rappel des conditions du risque de photoallergie.

L'Afssaps a décidé, en décembre 2009, de suspendre l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de tous les médicaments contenant des gels de kétoprofène, destinés à être appliqués sur la peau. Cette suspension a pris effet le 12 janvier 2010. A la suite de la décision française, l'Agence européenne du médicament, saisie par l'Afssaps, a engagé une procédure de réévaluation des effets indésirables liés à l'utilisation des gels contenant du kétoprofène. Le laboratoire Menarini qui commercialise la spécialité Ketum® gel a déposé une requête en référé-suspension auprès du Conseil d'Etat fin décembre 2009, pour contester la décision de l'Afssaps. Dans l'attente d'une décision définitive (jugement au fond) du Conseil d'Etat, le juge des référés a suspendu la décision du Directeur général de l'Afssaps par une ordonnance du 26 janvier 2010. Le laboratoire Menarini, estimant que l'Afssaps n'avait pas totalement exécuté cette ordonnance, a de nouveau saisi le Conseil d'Etat, lequel a condamné l'Afssaps à publier le présent point d'information.

- Depuis 2010, plus de 150 nouveaux cas de photoallergie (sur 360 effets au total sur cette période) dont un tiers grave

## - HAS en mars 2013

### Votes de la Commission de la transparence :

<b>SMR</b>	<u>Insuffisant</u> pour une prise en charge par la solidarité nationale dans l'ensemble des indications de l'AMM (tendinites superficielles, traumatologie bénigne, arthrose des petites articulations, lombalgie et veinites post-sclérothérapie).
<b>ASMR</b>	<b>Sans objet</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Sans objet
<b>Recommandations</b>	<u>Avis défavorable au maintien de l'inscription</u> de la spécialité KETUM gel sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'ensemble de ses indications. Cet avis s'applique aux génériques de KETUM.

- Décision européenne du 29 novembre 2014 : réactions de photoallergies à prendre en compte mais le bénéfice/risque de la molécule en gel reste positif.
- Communications ANSM en décembre 2011, puis en août 2014 : l'histoire continue ... jusqu'à quand ?

# Vraie fausse actualité : le nicorandil !

---

## Retour sur la réunion du 8 avril 2014

### de la commission de suivi du rapport entre les bénéfices/risques des produits de santé

---

#### Réévaluation du bénéfice/risque des spécialités a base de NICORANDIL

---

Le nicorandil est actuellement indiqué dans le «Traitement prophylactique de la crise d'angor d'effort en monothérapie ou en association à d'autres antiangineux ». Au niveau national, il fait l'objet d'une réévaluation de son rapport bénéfice/risque suite à l'émergence d'un risque d'ulcérations graves, de localisation multiple (principalement buccales, intestinales, anales, péri-anales, génitales, péristomiales, cornéennes) et pouvant entraîner des complications sévères (abcès, fistules, perforations, interventions chirurgicales, hémorragies, altérations de l'état général, perte de poids). Au niveau européen, une harmonisation du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et de la notice est actuellement en cours dans le cadre d'un arbitrage européen.

Suite à la présentation des données de l'enquête nationale de pharmacovigilance et des propositions de modifications des rubriques « indications thérapeutiques » et « posologie et mode d'administration » du résumé des caractéristiques du produit, la commission de suivi du bénéfice/risque des produits de santé souhaite un renforcement de l'information des professionnels de santé et des patients sur les effets indésirables graves du nicorandil et la mesure de l'impact de cette information.

En cas d'échec des mesures d'information, la commission souhaite que le rapport entre les bénéfices et les risques de ce médicament soit réévalué.

- ADANCOR et IKOREL, commercialisés en France depuis 1994
  - Risque d'ulcération signalé en 1997 (ulcérations buccales)
  - En 2002, ulcérations anales signalées
  - En 2004, ulcérations intestinales signalées,
  - En 2005, ulcérations génitales signalées
- Suivi de ces observations entre 1997 et 2012, avec une meilleure caractérisation de leur nature, de leur sévérité et de localisation
- Modification des RCP en conséquence

- Oct. 2011: nouvelle mise au point (CRPV Saint Etienne)
  - Entre 2008 et 2011, 45 nouvelles observations (dont 57% graves)
  - Sujets âgés (>80 ans) ++
  - Ulcérations buccales, linguales et pharyngées (n=23), cutanées (n=14), anales (n=8), gastro-bulbaires, intestinales, génitales, nasales, cornéennes...
  - Parfois multiples
  - 57% des cas : doses supérieures à 20mg/j
  - Délai de survenue >1 an dans 60% des cas
  - Délai entre apparition des ulcérations et diagnostic: <3 mois (45%), entre 4 et 6 mois (21%) et > 6 mois (21%)

- Arrêt du traitement = régression des ulcérations
  - Données laboratoire : 33% des cas reçus : ulcérations graves, 78% pour des doses supérieures à 20mg/j
- ⇒ Réévaluation du B/R demandé, modification du RCP et nouvelle information auprès des prescripteurs

Mars 2012

## Lettre aux professionnels de santé

*Information destinée aux prescripteurs et aux pharmaciens*

### Nicorandil et ulcérations graves

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

L'Afssaps, à la suite de notifications et de publications de nouvelles localisations d'ulcérations graves attribuées au nicorandil, souhaite vous informer sur le risque d'ulcérations cutanées et muqueuses associé au traitement :

Entre décembre 2011 et mars 2014,  
48 nouveaux cas signalés dont 35 graves

# Vraie fausse actualité : l'allopurinol !

Février 2013

## Allopurinol et risque de survenue de toxidermies graves

Information destinée aux prescripteurs et aux pharmaciens

Madame, Monsieur, cher Confrère,

L'allopurinol est un inhibiteur de la xanthine oxydase commercialisé depuis plus de 40 ans. Ce médicament est la première cause de toxidermies bulleuses graves en Europe et est l'un des premiers pourvoyeurs de syndromes DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) dans le monde. Il est notamment indiqué dans le traitement des hyperuricémies symptomatiques, de la goutte, ainsi que dans le traitement et la prévention des lithiases uriques et calciques.

La persistance des signalements d'effets indésirables cutanés graves a conduit l'ANSM à une analyse rétrospective des observations rapportées au système national de pharmacovigilance portant sur une période de trois ans (2008-2010).

Cette analyse a mis en évidence :

- une incidence élevée estimée en moyenne à 1 cas pour 2000 nouveaux patients traités, des toxidermies graves à l'allopurinol (incluant syndromes de Lyell, de Stevens-Johnson et DRESS) survenant le plus souvent au cours des deux premiers mois du traitement, avec parfois une issue fatale,
- une prédominance féminine,
- un non-respect des recommandations d'adaptation de la posologie à la fonction rénale dans environ la moitié des cas,
- un lien entre posologies élevées et risque de survenue de toxidermies graves,
- une utilisation hors AMM fréquente,
- une prise en charge retardée due à une méconnaissance de ce risque par les professionnels de santé et les patients.

A l'issue de cette analyse, 60% des cas signalés étaient jugés évitables en raison d'une indication non justifiée.

- Première enquête en 1998 : observations signalées entre janvier 1993 et décembre 1997

- Réactions rares (HS: 1 pour 1,5 millions de patients traités, toxidermie bulleuse 1 pour 1,2 millions de patients traités) MAIS
- Issue parfois fatale
- Délai de survenue variable, souvent les deux premiers mois (60% des réactions) mais peut être plus tardif (après plusieurs mois, 20%)
- Délai entre survenue de la réaction et l'arrêt du traitement : de 1 à 5 semaines
- Réadministration dans 7% des dossiers : récursive
- Facteur de risque : insuffisance rénale

⇒ Renforcement de l'information dans le RCP en 1999

- Deuxième enquête en 2012 : 123 observations entre janvier 2008 et décembre 2010 (CRPV Lyon)

- Données démographiques, antécédents et caractéristiques du traitement (analysable sur 96 cas) :

Données démographiques, antécédents et caractéristiques du traitement	CAS n = 96	NON CAS n = 101	Valeur de p
Age	66,6 ± 17 ans	77,96 ± 11,4 ans	< 0,001
Sexe (% femme)	56,2%	32,7%	< 0,001
ATCD d'insuffisance rénale chronique (IRC)	37,6 %	42,9%	0,474
Diurétiques associés	62,6 %	66,3%	0,603
Posologie	230,6 mg	167,2 mg	< 0,001
Adaptation de la posologie à la fonction rénale	47%	68,3%	0,047

- Caractéristiques de la pathologie (analysable sur 86 cas) :

Caractéristiques de la pathologie	CAS: 75 DRESS . 21 toxidermies bulleuses
Délai moyen de survenue	25,95 ± 13,9 jours
Délai d'arrêt de l'allopurinol après le début des symptômes	6,5 ± 7 jours
Mortalité	14,1 % (DRESS 7,7% et syndrome de Lyell 48,3%)

- Mésusage : 60% des cas (hyperuricémies asymptomatiques, suspicion de goutte et prophylaxie)

- Nouvelle communication en 2013
- 28 nouveaux cas graves déclarés depuis

**Adenuric® (fébuxostat) : Risque de survenue de réaction d'hypersensibilité grave, incluant le syndrome de Stevens-Johnson et des chocs anaphylactiques aigus - Lettre aux professionnels de santé**

15/06/2012

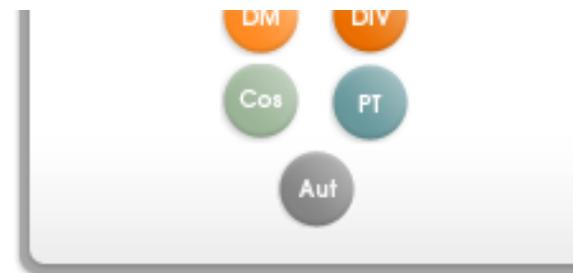


*Information destinée aux médecins généralistes, rhumatologues, orthopédistes, gériatres, dermatologues, internistes, pharmaciens et associations de patients en rhumatologie*

Depuis la commercialisation d'Adenuric® (fébuxostat), des réactions graves d'hypersensibilité au fébuxostat, incluant le syndrome de Stevens-Johnson et des chocs anaphylactiques aigus ont été rapportés. Les professionnels de santé doivent informer les patients de ce risque et des signes et symptômes associés à ces réactions graves d'hypersensibilité, afin de permettre un arrêt précoce du traitement.

- [Lettre aux professionnels de santé sur le risque de survenue de réaction d'hypersensibilité grave, incluant le syndrome de Stevens-Johnson et des chocs anaphylactiques aigus lors de la prise d'Adenuric® \(fébuxostat\) \(15/06/2012\)](#)  (57 ko)

- Délai moyen de 1 mois
- Réaction croisée possible avec l'allopurinol



# Vraie actualité : le voriconazole

Le 29 septembre 2010

Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), Pfizer souhaite vous informer d'un risque potentiel de carcinome épidermoïde lors de traitement de longue durée par VFEND®.

## Résumé

- Parmi les patients ayant développé une phototoxicité associée à d'autres facteurs de risque, dont une immunodépression, un petit nombre de cas de carcinomes épidermoïdes cutanés ont été rapportés lors de traitements de longue durée.
- Le rôle du voriconazole dans le développement de ces carcinomes épidermoïdes n'a pas été établi.
- Il est recommandé aux patients de ne pas s'exposer au soleil de façon intense ou prolongée pendant le traitement et de prendre des mesures appropriées telles que le port de vêtements pour se protéger ou l'utilisation d'écrans solaires avec un indice de protection suffisant.
- La durée du traitement doit être la plus courte possible en fonction des résultats cliniques et mycologiques observés chez le patient.

- Antifongique disponible depuis 2002
- Prescrit dans l'aspergillose ++
- Effets indésirables cutanés très variés : réactions à la perfusion, exanthèmes maculopapuleux, urticaires, vascularites, toxidermies bulleuses graves (Lyell, Stevens Johnson) et DRESS. La phototoxicité est la complication la plus fréquente (Johnson Clin Infect Dis 2003).
- Premier signal en 2007 avec deux cas de cancer cutané dans un contexte de phototoxicité chronique chez des patients traités au long cours.

- Un premier rapport avait été présenté en CTPV (déc. 2010)
  - 8 cas dans la BNPV
  - 20 cas publiés dans la littérature
  - Carcinomes atypiques : patients immunodéprimés, traitement pour aspergillose, long (3 ans en moyenne, de 13 à 60 mois), ATCD de phototoxicité sévère au voriconazole

- Lien non établi mais mise en place d'une étude prospective et d'une étude rétrospective

- Deuxième rapport : février 2014 (CRPV Grenoble)

- Depuis le début du suivi, 186 cas de phototoxicité et 36 cas de lésions précancéreuses ou cancéreuses.

- Patients jeunes, enfants à risque ++

⇒ Renforcer l'information dans les RCP et auprès des prescripteurs (éviction de l'exposition solaire, gravité des lésions, ...)

⇒ Poursuite de la surveillance

## Vraie actualité : les gliptines (sita-, vilda-, saxa-, liragliptine)

- Antidiabétiques inhibiteurs de la DDP-4 (dipeptidylpeptidase), enzyme impliquée dans l'inactivation de la GLP-1 (glucagon like peptide, hormone incrétine), impliquée dans la contrôle de la glycémie.
- Utilisés depuis 2008 seules ou en association avec la metformine .
- Suivis dès la commercialisation (CRPV Montpellier et Paris Créteil)

# Compte-rendu de séance du comité technique en juin 2013

- La surveillance des réactions cutanées, en plus des effets déjà décrits dans les rubriques 4.4 et 4.8, montre d'autres effets cutanés comme les syndromes de DRESS et les pemphigoïdes bulleuses; les réactions de photosensibilité sont également à surveiller. De plus, la définition des effets cutanés dans le RCP reste peu informative. Le profil de tolérance "des gliptines" nécessite des investigations pour répondre à un certain nombre de questions comme le rôle des infections (bactérienne, virale, fongique, parasitaire,...), le rôle des modifications de l'immunité qui pourraient rendre compte, au moins en partie, de certaines réactions cutanées ou autres. Le rôle précis des interactions avec les IEC/sartans reste à documenter ainsi que celui d'éventuels "métabolites toxiques". La mention de l'interaction avec IEC/sartans (effet de classe) doit être notée et doit amener à une vigilance accrue et à une information des professionnels de santé.

Séance du 18 juin 2013 de 9h30 à 17h00 en salle 1 & 2

Page 10/20

## ➤ Risque d'angio-œdème avec les inhibiteurs de la DPP-4

Le comité est en faveur d'une harmonisation des RCP avec ajout d'une contre-indication telle que présente pour la saxagliptine : « contre-indiqué en cas d'antécédents d'angio-oedème avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un sartan ou l'aliskirène, de même qu'en cas de forme héréditaire ou idiopathique. ». Ceci doit s'accompagner de l'ajout du terme de « majoration du risque d'angio-oedème(...)» en cas d'association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un sartan ou l'aliskirène. Cette mention doit être également reprise dans les RCP des sartans, de l'aliskirène et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

## ➤ Risque de survenue de pemphigoïde bulleuse,

Ce risque devra être mentionné dans le RCP de tous les inhibiteurs de la DPP-4.

Au niveau de la région :

- Béné J, Jacobsoone A, Coupe P, Auffret M, Babai S, Hillaire-Buys D, Jean-Pastor MJ, Vonarx M, Vermersch A, Tronquoy AF, Gautier S. [Bullous pemphigoid induced by vildagliptin: a report of three cases](#). Fundam Clin Pharmacol. 2014 May 24. doi: 10.1111/fcp.12083.

-Etude cas / témoins dans la BNPV : analyse des cas de patients exposés aux gliptines et les témoins non exposés ayant présenté une pemphigoïde bulleuse

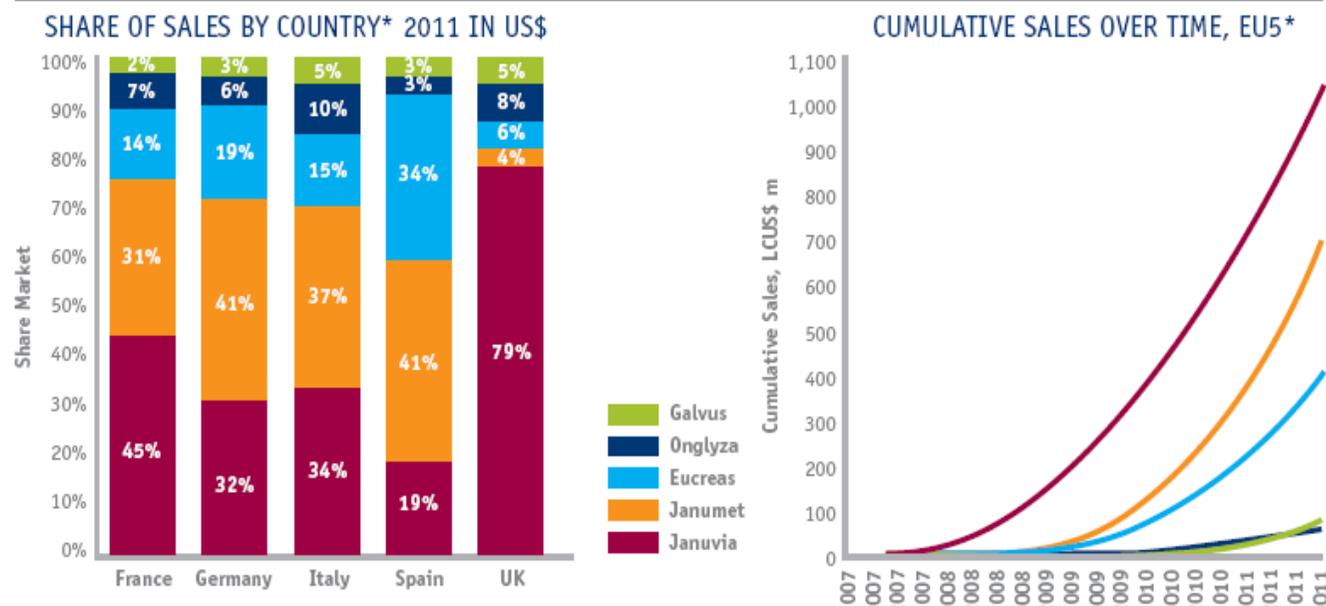
- 149 cas dont 42 après exposition aux gliptines

- Sur ces 42 observations :

- Age moyen: 74 ans (45-91)
- Délai de survenue : 13,6 mois (21 jours-37 mois)
- Eosinophilie associée pour 15 cas sur 33
- 26 posologies connues : doses thérapeutiques
- Arrêt dans 37 cas : régression

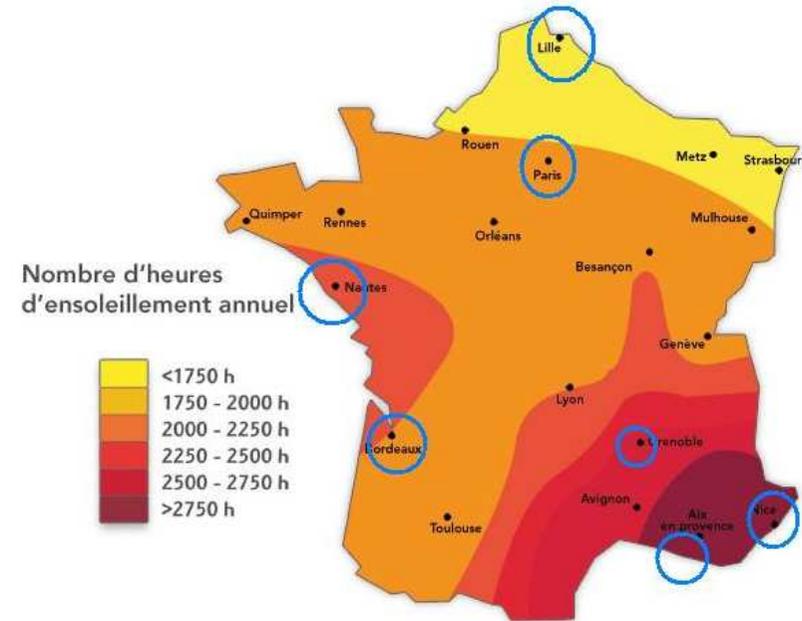
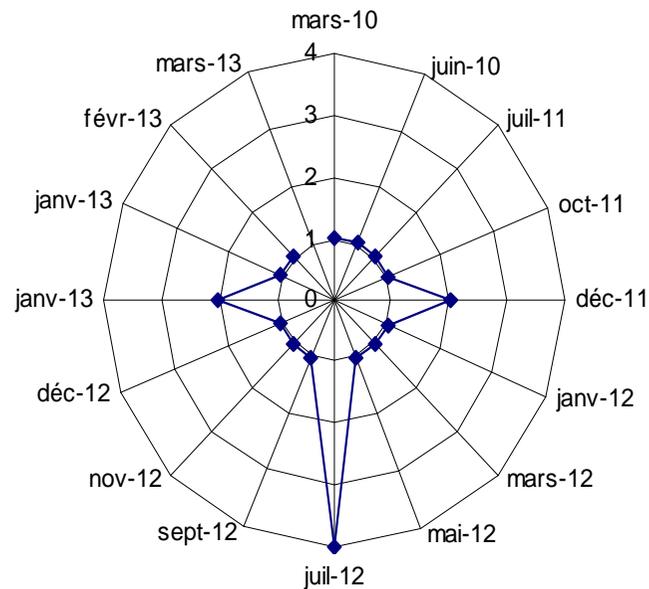
- Pour 34 Cas, histologie, IF et ELISA en faveur d'une PB
- Deux réintroductions ou substitution par autre gliptine :  
  - ⇒ aggravation
- Analyse de risque :
  - ROR gliptines : 67,5 (IC95% : 47,1-96,9)
  - ROR vildagliptine : 225,3 (IC95%: 148,9-340,9)
  - ROR saxagliptine: 16,5 (IC95% : 2,3-119,1)
  - ROR sitagliptine: 17,0 (IC95% : 8,9-32,5)

FIGURE 2: DPP-IV SALES/SHARE FOR SINGLE AND COMBINATION PRODUCTS IN EU



## - Observations vildagliptine :

Cas en fonction des date de survenue de pemphigus



- DDP-4 présent au niveau de la peau
- Sita- et vildagliptine ont la même sélectivité sur le DDP-4 mais fixation plus longue de la vilda (1,7 heure vs 1 heure, Tahrani et al, 2009)

# Vraie actualité ? la fluindione

## Fluindione : lui préférer la warfarine

Lorsqu'un traitement anticoagulant est nécessaire, mieux vaut en choisir un dont la balance bénéfices-risques est favorable, tel que la warfarine (Coumadine®). La fluindione (Préviscan®) est à éviter.

Certains patients nécessitent un traitement anticoagulant par antivitamine K en vue de prévenir un accident thromboembolique (embolie pulmonaire, etc.). La warfarine (Coumadine®) est l'anticoagulant oral le mieux évalué, mais malgré cela la fluindione (Préviscan®) est l'antivitamine K le plus prescrit en France.

En plus des effets indésirables hémorragiques propres aux antivitamine K, la fluindione est aussi à l'origine d'effets indésirables immunoallergiques (hypersensibilité) imprévisibles, parfois graves.

Une centaine de notifications ont été enregistrées en seulement un an en France et plusieurs centaines d'observations ont été analysées. Les atteintes concernent souvent plusieurs organes, surtout peau, foie, et rein, souvent associées à de la fièvre. Plusieurs dizaines de cas graves ont été déplorés.

L'examen clinique, les lésions elles-mêmes et la chronologie des évènements sont souvent évocateurs d'un mécanisme de type immunoallergique. Ces effets indésirables évoluent en général favorablement et rapidement à l'arrêt du médicament. Cependant, pour certaines des atteintes, les lésions persistent parfois plusieurs mois. Reprendre la fluindione expose à une récurrence grave.

Lorsqu'un traitement anticoagulant par antivitamine K est nécessaire, mieux vaut choisir en première intention la warfarine. Pour les patients déjà sous fluindione, une surveillance attentive est indispensable.

©Prescrire 1er juillet 2010

"Effets indésirables immunoallergiques de la fluindione (suite)" Rev Prescrire 2010 ; 30 (321) : 512-514. (pdf, réservé aux abonnés)

## **Fluindione and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an unrecognised adverse effect?**

Daveluy A<sup>1</sup>, Milpied B, Barbaud A, Lebrun-Vignes B, Gouraud A, Laroche ML, Ciobanu E, Bégau B, Moore N, Miremont-Salamé G, Haramburu F; French Pharmacovigilance Centres Network and The Toxidermia Group of the French Society of Dermatology.

### **⊕ Author information**

#### **Abstract**

**PURPOSE:** Fluindione is an oral vitamin K antagonist (indanedione derivative) exclusively marketed in France and Luxembourg, known to have immuno-allergic adverse effects such as hepatitis, fever or interstitial nephritis. A few cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) have been reported with fluindione. The aim of the present study was to investigate fluindione-induced DRESS cases reported in France and to describe their characteristics.

**METHODS:** We searched for potential cases of DRESS with fluindione reported in the French pharmacovigilance database since 2000.

**RESULTS:** Thirty-six cases of DRESS were included and concerned 17 women and 19 men. The mean age was 65 years (median: 68 years, range: 28-95 years). Kidneys and liver were the most frequent organs involved. Thirty-five cases were serious. In 5 cases, the effect was life-threatening. Most of the patients recovered. Fluindione was the only medicine suspected in 26 cases. Skin patch tests, performed in 10 cases, were positive with fluindione in 9 cases.

**CONCLUSIONS:** Fluindione is not known to be a frequent cause of DRESS. However, the number of reports found is probably underestimated. The seriousness of DRESS, as all immuno-allergic adverse effects, contraindicates fluindione reintroduction. Coumarinic derivatives are the alternatives in patients who need oral anticoagulant treatment.

- Spécialité disponible depuis 60 ans
- Premières observations de DRESS en 2001

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse à la fluindione

Ann Dermatol Venerol  
2001;128:1014-8



Fig. 1. Éruption érythémato-squameuse photodistribuée (malade n° 1).



Fig. 2. Tests épicutanés à la fluindione positifs +++ (30 p. 100 eau et vaseline) (malade n° 1).

- Homme de 53 ans
- Éruption généralisée prurigineuse initialement photodistribuée, fébrile évoluant depuis 15 jours
- Associés : dyspnée, adénopathies, hyperéosinophilie, hépatite cholestatique et cytolytique.
- 4 à 6 semaines après introduction de Previscan.
- Pas d'autres étiologies

- Enquête sur l'incidence de survenue d'effets non hémorragiques avec les AVK (fluindione, warfarine et acénocoumarol) (CRPV Lyon, présentée en mai 2014) :  
Description des cas d'atteintes rénales, hépatiques, cutanées et hématologiques

- 243 cas retenus (dont 213 avec Préviscan) entre janvier 2010 et décembre 2013
- Age moyen : 74 ans
- Indication principale : fibrillation atriale (45%), embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde (32%)
- Atteinte dermatologique : 36,6% ; rénale : 33,3% ,  
hépatique : 17,7% et hématologique : 12,3%
- Taux d'incidence : 2,6 cas pour 10000 patients traités

## DRESS aux AVK

- Délai de survenue : 2 à 4 semaines en moyenne
- 67% des cas : arrêt après une semaine en moyenne après le diagnostic
- 24 cas associé avec une insuffisance rénale sévère
- Amélioration ou guérison dans la plupart des cas mais 7 cas avec séquelles rénales
- Biopsie compatible : 10 sur 16 cas
- Tests cutanés positifs : la moitié des patients testés
- 1 réintroduction positive

Type d'atteinte	Tous AVK
Erythème pigmenté fixe	2
Erythrodermie	1
PEAG	7
Pyoderma gangrenosum	1
Syndrome DRESS	42
Toxidermie bulleuse grave	6
Toxidermie généralisée - sans atteinte muqueuse - avec atteinte muqueuse	3
Vascularite	27
<b>TOTAL</b>	<b>90</b>

Risque plus important pour la fluindione que pour la warfarine ou l'acénocoumarol.

# Vraie actualité : le ranélate de strontium

- En France depuis 2006, AMM européenne
- 570000 patients en 2007
- Surveillance du réseau CRPV : 13 cas d'hypersensibilité médicamenteuse (CRPV Tours)
  - 3 à 6 semaines après début du traitement
  - Eruption cutanée et fièvre puis atteinte multiviscérale
  - Modification du RCP européen et information

Syndromes d'hypersensibilité associés à l'utilisation de PROTELOS® (ranélate de strontium)

29/11/2007



Lettre adressée par le laboratoire à la demande du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) et de l'Afssaps afin d'informer les professionnels de santé de syndromes d'hypersensibilité associés à l'utilisation de PROTELOS® (ranélate de strontium).

Depuis la commercialisation de PROTELOS®, 16 cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteux ou DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), dont deux d'évolution fatale, ont été rapportés dans l'Union européenne. Il est demandé aux professionnels de santé d'informer leurs patientes de la nécessité d'arrêter immédiatement et définitivement PROTELOS® en cas de survenue d'une éruption cutanée, et de consulter aussitôt un médecin.



# - Deuxième alerte européenne, première réévaluation du B/R

## Nouvelles contre-indications et précautions d'emploi du ranélate de strontium (Protelos®) - Lettre aux professionnels de santé

12/04/2012

Med

*Information destinée aux rhumatologues, endocrinologues, médecins internistes, médecins généralistes, gynécologues, orthopédistes, pharmaciens d'officine et pharmaciens hospitaliers*

Protelos a fait l'objet d'une réévaluation européenne notamment en raison des risques d'accidents thromboemboliques veineux et d'hypersensibilité (ou allergiques) sévères. Protelos® est désormais contre-indiqué chez les patientes immobilisées et chez celles atteints ou ayant été atteints de troubles thrombo-emboliques veineux. De plus la nécessité de poursuivre le traitement par Protelos® doit être réévaluée chez les patientes de plus de 80 ans à risque d'EVT. Par ailleurs il est rappelé que les patientes doivent être informées des signes évocateurs et du délai de survenue des réactions cutanées sévères afin d'arrêter immédiatement le traitement dès leur apparition.

- [Nouvelles contre-indications et précautions d'emploi du ranélate de strontium \(Protelos®\) - Lettre aux professionnels de santé \(12/04/2012\)](#) (23 ko)



## - Troisième alerte européenne, deuxième réévaluation du B/R

**Protelos (ranélate de strontium) : nouvelles restrictions d'utilisation en raison d'une augmentation du risque d'infarctus du myocarde - Point d'information**

11/06/2013



- [Version imprimable \(11/06/2013\)](#)  (135 ko)

Protelos est actuellement indiqué dans le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée ou chez l'homme pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanches.

Ce médicament, qui bénéficie depuis 2007 d'une surveillance renforcée en France en raison de la survenue d'accidents thromboemboliques veineux et de réactions cutanées allergiques graves, a déjà fait l'objet en 2012, au niveau européen, de restrictions d'utilisation suite à une réévaluation de son rapport bénéfice/risque initiée par la France.

De nouvelles données indiquent une augmentation du risque d'infarctus du myocarde d'où la mise en place de nouvelles restrictions d'utilisation de la part de l'Agence européenne du médicament (EMA) et l'initiation d'une nouvelle réévaluation complète de son rapport bénéfice/risque.

- [Lettre aux professionnels de santé - France \(11/06/2013\)](#)  (281 ko)



Med

*Information destinée aux rhumatologues, endocrinologues, médecins internistes, généralistes, gynécologues, gériatres, chirurgiens, orthopédistes, cardiologues et pharmaciens hospitaliers et officinaux.*

Suite à la nouvelle réévaluation par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) de l'ensemble des données disponibles, l'utilisation de PROTELOS® est désormais réservée au traitement de l'ostéoporose sévère chez la femme ménopausée, et chez l'homme adulte, à risque élevé de fracture, et pour lesquels les alternatives médicamenteuses pour le traitement de l'ostéoporose ne peuvent être utilisées, par exemple en raison de contre-indications ou d'intolérance. Chez la femme ménopausée, le ranélate de strontium réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.

Les contre-indications cardiovasculaires en vigueur demeurent inchangées (patients ayant des antécédents ou présentant une pathologie cardiaque ischémique, une artériopathie périphérique et/ou une pathologie vasculaire cérébrale, ou atteints d'hypertension artérielle non contrôlée). Il est donc recommandé aux prescripteurs :

- d'évaluer le risque cardiaque ou d'apparition de pathologies cardiovasculaires avant d'instaurer un traitement chez leurs patients,
- de réaliser une surveillance régulière de ce risque chez leurs patients tous les 6 à 12 mois,
- d'arrêter le traitement si leurs patients développent une pathologie cardiaque ischémique, une artériopathie périphérique, une pathologie vasculaire cérébrale, ou en cas d'hypertension artérielle non contrôlée.

Le traitement doit uniquement être instauré par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de l'ostéoporose.

Des documents d'information et de minimisation des risques relatifs aux nouvelles indications et aux nouvelles modalités de prescription de PROTELOS® seront fournis aux professionnels de santé et aux patients.

# Vraie actualité périmée : le tétrazepam

29/04/2013

## Recommendation to suspend tetrazepam-containing medicines endorsed by CMDh

Following the recent recommendation by the [Pharmacovigilance Risk Assessment Committee \(PRAC\)](#), the [Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human \(CMDh\)](#) has endorsed by majority the [PRAC](#) recommendation to suspend the marketing authorisations of tetrazepam-containing medicines across the European Union (EU). The [CMDh](#), a body representing EU Member States, is responsible for ensuring harmonised safety standards for medicines authorised via national [marketing authorisation procedures](#) across the EU.

Tetrazepam, a medicine of the benzodiazepine class, is used in several EU Member States to treat painful contractures (such as in low back pain and neck pain) and spasticity (excessive stiffness of muscles).

The [CMDh](#) position will now be sent to the European Commission, which will take a legally binding decision throughout the EU.

The review of tetrazepam was triggered by the French [National Agency for the Safety of Medicine and Health Products](#) (ANSM), following reports of serious skin reactions with this medicine in France. Having assessed all available data on the risk of skin reactions, including post-marketing data in the EU and the published literature, the [PRAC](#) concluded that tetrazepam is associated with a low but increased risk of serious skin reactions (including Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and drug-rash-with-eosinophilia-and-systemic-symptoms [DRESS] syndrome) compared with other benzodiazepines. The Committee also noted that, in the light of the risks identified, the available data on the effectiveness of tetrazepam were not sufficiently robust to support its use in the authorised indications.

The [CMDh](#) agreed with the [PRAC](#) conclusion that the benefits of these medicines do not outweigh their risks, and adopted a final position that the marketing authorisations should be suspended throughout the EU.

## Enquête du CRPV Bordeaux en novembre 2012

- Depuis 1967 sur le marché
- En 2011, cas marquant d'un eczéma survenant après exposition professionnelle (broyage d'un comprimé) : mise en enquête officielle sur le risque cutanée de cette BZD
  - 805 cas d'affections cutanées, dont 305 graves
  - 59 cas d'érythème polymorphe (dont 1 d'évolution fatale)
  - 33 cas de syndrome de Stevens - Johnson (dont 1 d'évolution fatale)
  - 33 cas de syndrome de Lyell (dont 9 d'évolution fatale)
  - 15 cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)
  - 5 cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée
  - 67 cas de toxidermies autres
  - 118 cas d'urticaire dont 21 d'urticaire sévère
  - Nombreux cas d'hypersensibilité retardée de type IV.

- 6 cas étaient décrits dans le cadre d'une exposition professionnelle
  - Délai médian d'apparition : 10 jours
  - Posologie respectée et durée de traitement courte (<15j)
  - Tests allergologiques : 105 cas dont 79 cas avec un patch test positif au tétrazépam (64% seul responsable)
  - Effet très rare mais par rapport aux autres BZD (alprazolam, bromazépam, lorazépam, oxazépam, diazépam) risque cutané plus élevé
  - Imprévisible
  - BZD une des plus prescrites (3 millions de personnes en 2011, malgré un SMR insuffisant et un déremboursement)
- Suspension et arbitrage européen en décembre 2012

## En pratique

Les effets dermatologiques sont:

- Faciles à repérer
- Pas toujours faciles à caractériser
- Le lien de causalité avec la prise d'un médicament n'est pas toujours évident



## Vraie actualité : la capécitabine

Decembre 2013

- Décision européenne

### **Xeloda® : Réactions cutanées sévères associées à la capécitabine (Xeloda®)**

*Information destinée aux oncologues, gastro-entérologues, radiothérapeutes, urgentistes, pharmaciens d'officine.*

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), le laboratoire Roche souhaite vous communiquer une information de sécurité portant sur l'utilisation de **Xeloda®** (capécitabine) :

#### **Résumé**

- De très rares cas de réactions cutanées sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), dont certains d'issue fatale, ont été rapportés lors de traitement par Xeloda®.
- Les professionnels de santé doivent être avertis que de telles réactions sont possibles, et doivent arrêter le traitement par Xeloda® immédiatement en cas de survenue.
- Xeloda® doit être définitivement arrêté chez les patients qui présentent une réaction cutanée sévère pendant le traitement.
- Les patients doivent être informés de la survenue possible de ces réactions cutanées et avertis de la nécessité de consulter immédiatement un médecin en cas de survenue de tout symptôme de réaction cutanée sévère.