

SOMMAIRE

Editorial
Des risques médicamenteux
parfois sous-estimés ? 1

Littérature
Paracétamol pendant la
grossesse : y a-t-il un risque de
cryptorchidie pour le nouveau
-né ? 2

Paracétamol et surdosage 3

A suivre...
Voriconazole et cancers
cutanés 2

Vos questions
Risque de fongémie sous
ULTRALEVURE chez un
patient immunodéprimé ? 3

Vos observations
Statines et effets
neuropsychiatriques 4

Statines et risque de
pneumopathie interstitielle 4

Ont participé à la réalisation
de ce numéro :

J. Caron
S. Gautier
J. Dekemp
J. Pamart
M. Pinturaud
C. Potey
M.A. Ségard

Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 33, Janvier – Août 2011

EDITORIAL – Des risques médicamenteux parfois sous estimés ?

Les débats actuels autour de médicaments dits « dangereux » nous rappellent une réalité simple : toute prise de médicament (ou plus largement d'une substance active) expose le patient, en parallèle de l'effet thérapeutique, à la survenue potentielle d'effets indésirables de gravité variable. Il est donc primordial de toujours mesurer le bénéfice/risque de chaque prescription pour un patient, y compris dans certaines situations bien particulières, sachant qu'il n'existe pas de prescription « anodine ».

En témoignent deux observations régionales récentes :

- la première concerne un patient de 81 ans, hypertendu, traité depuis plusieurs années par un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II (sartan). Le médecin décide de modifier la prescription du sartan pour une association fixe d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et d'un diurétique thiazidique. Trente jours plus tard, le patient est admis aux urgences pour œdème de la langue et gêne respiratoire importante. Les corticoïdes et l'adrénaline sont inefficaces et une trachéotomie est pratiquée en urgence, ne permettant malheureusement pas de sauver le patient qui décède d'un arrêt cardiorespiratoire 4 heures après son arrivée aux urgences.

- la seconde concerne un nouveau traitement, la dronédarone (MULTAQ), arrivée sur le marché comme une alternative à l'amiodarone sans ses effets indésirables sur la fonction thyroïdienne. Le patient, âgé de 75 ans, voit sa prescription d'amiodarone modifiée pour de la dronédarone début décembre. Fin décembre, il rapporte une anorexie importante et des troubles intestinaux gênants. Un bilan biologique montre des transaminases élevées (à 40 fois la normale, prédominant sur les ALAT) alors qu'un bilan précédant la substitution se révélait normal. Les examens complémentaires sont par ailleurs normaux, notamment les sérologies virales négatives. L'arrêt de la dronédarone permet une normalisation rapide de cette atteinte hépatique, inattendue à l'époque avec ce produit nouvellement sur le marché, mais dont le profil de risque n'est qu'incomplètement connu. Cette observation, et d'autres qui lui ont été concomitantes, dont certaines parfois graves (deux cas rapportent une transplantation hépatique) ont conduit en janvier 2011 à la prise en compte du risque hépatique de la dronédarone.

Sans émettre d'avis sur les raisons des substitutions médicamenteuses chez ces patients, celles-ci nous rappellent que tout changement de prescription induit, dans les faits, un nouveau risque, même si le changement peut sembler minime, comme dans ces deux cas. A l'heure où le risque médicamenteux est tristement d'actualité, il est plus que jamais nécessaire de se poser systématiquement la question du bénéfice/risque de nos prescriptions.

Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Lille, en collaboration avec l'ARS Nord – Pas de Calais et le CHRU, organise sa première journée de pharmacovigilance le 5 octobre 2011, destinée à tous les professionnels de santé qui désirent (re)découvrir le système de pharmacovigilance, à l'heure où l'affaire MEDIATOR a révélé la nécessité d'une réforme de l'évaluation du Médicament et d'un renforcement de la pharmacovigilance. Vous trouverez le programme de cette journée en annexe et pouvez vous inscrire (gratuitement) à l'aide du coupon ci-joint. Nous vous y attendons nombreux.

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 68 64 / 35641

✉ : 03 20 44 56 87

📧 : crpv@chru-lille.fr

Brèves de la Littérature :

Paracétamol pendant la grossesse : que penser des études sur le risque de cryptorchidie chez le nouveau-né ?

Deux études récentes sèment le doute quant à l'innocuité du paracétamol pendant la grossesse. Ce sujet a été discuté dans les médias et un point nous semble donc important.

La première étude (1), prospective, a porté sur 2521 femmes danoises et 2728 femmes finlandaises qui ont répondu à un questionnaire écrit ou oral concernant leurs prises éventuelles d'antalgiques (paracétamol, acide acétylsalicylique ou ibuprofène) pendant leur grossesse. Au total, 1040 bébés danois et 1470 bébés finlandais ont ainsi été inclus dans l'étude. Les données ont été analysées en fonction du ou des antalgiques consommés, de leur association ou non, de leur durée de prise et du trimestre de prise. Dans la cohorte danoise, l'analyse des résultats montre un risque accru de cryptorchidie avec le paracétamol et/ou l'acide acétylsalicylique lorsque la prise a eu lieu pendant plus de 2 semaines au 1^{er} et 2^{ème} trimestre (OR 2,47 ; IC95 : 1,02-5,96). Les prises moins prolongées vont dans le sens d'une légère augmentation du risque de cryptorchidie avec le paracétamol au 2^{ème} trimestre uniquement, non significative cependant. L'analyse de la cohorte finlandaise ne relève par contre pas d'augmentation du risque de cryptorchidie avec la prise d'antalgiques.

La deuxième étude (2), rétrospective, a porté sur 980 bébés ayant eu une cryptorchidie et a montré qu'une exposition au paracétamol pendant les 1^{er} et 2^{ème} trimestres augmentait le risque de cryptorchidie (HR 1,33 ; IC95 : 1,00-1,77). Par ailleurs, une exposition d'une durée de plus de 4 semaines pendant la période de descente testiculaire (8^{ème} à 14^{ème} semaines de grossesse) était également associée à une augmentation du risque (HR 1,38 ; IC95 : 1,05-1,83).

Ces deux études sont en fait à interpréter avec beaucoup de prudence. Leurs résultats sont à peine significatifs sur le plan statistique et leur méthodologie est critiquable : recueil des données a posteriori, effectifs de cryptorchidies faibles, absence de renseignement sur les traitements associés, absence de suivi des bébés (les cryptorchidies se corrigent souvent spontanément au cours des 3 premiers mois de vie du bébé).

Ces études ont fait l'objet d'une analyse rigoureuse par le réseau ENTIS (European Network of Teratogen Information Services) qui les considère comme insuffisantes pour modifier les recommandations d'utilisation du paracétamol au cours de la grossesse. Ce dernier reste donc l'antalgique de palier 1 de choix chez la femme

enceinte et de nouvelles publications viennent conforter cet avis (3).

Aussi, devant une exposition ponctuelle au paracétamol (ou à l'ibuprofène et à l'aspirine avant 24 semaines d'aménorrhée), les patientes doivent être avant tout rassurées, car de telles prescriptions sont vraisemblablement sans danger. Pour les patientes qui auraient pris du paracétamol pendant plusieurs semaines au cours du premier et du deuxième trimestre, il faut là encore être rassurant, tout en vérifiant à la naissance la descente testiculaire (geste systématiquement fait chez les garçons par les pédiatres). Enfin, pour les patientes qui nécessitent un traitement antalgique au long cours, le bénéfice du paracétamol est indiscutable, amenant à rappeler le danger des AINS à partir de la 24 SA.

(1) Hum Reprod 2011;26:235-244

(2) Epidemiology 2010;21:779-785

(3) Int J Androl 2011; on line in august (12 p)

A suivre

Vfend (voriconazole) et cancers cutanés

Récemment, la possibilité d'un lien entre un traitement prolongé par voriconazole et la survenue de carcinomes épidermoïdes a été évoquée et a amené à un courrier des laboratoires Pfizer en septembre 2010 (1), précisant de bien respecter les indications strictes du traitement, d'éviter l'exposition solaire prolongée au cours du traitement et d'arrêter le traitement dès l'apparition de lésions suspectes. En effet, plusieurs cas de carcinomes épidermoïdes cutanés ont été identifiés à partir de la littérature et de déclarations spontanées, survenant chez des patients ayant présenté une phototoxicité lors d'un traitement prolongé (supérieur à 180 jours) par voriconazole, ayant évolué en des lésions préneoplasiques (kératoses actiniques) puis en carcinomes épidermoïdes particulièrement agressifs. D'autres facteurs de risque ont pu être identifiés chez ces patients : phototype cutané, exposition prolongée au soleil, immunodépression (secondaire à une chimiothérapie ou à une transplantation d'organe).

Dans ces conditions, et afin d'étayer ce risque potentiel du voriconazole, une étude (dite VORISPEAU) se met en place à la demande de l'Afssaps en collaboration avec les Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Il s'agit d'une étude clinique rétrospective, qui repose sur la déclaration des effets indésirables cutanés graves (cancers cutanés, kératoses actiniques, manifestations graves de photosensibilité aiguë ou chronique) que vous auriez été amenés à observer chez vos patients traités au long cours par VFEND. Restez donc vigilant et n'oubliez pas de notifier à votre Centre Régional de Pharmacovigilance de tels effets indésirables cutanés si vous en êtes témoins !

(1) [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Risque-potentiel-de-carcinome-epidermoide-lors-de-traitement-de-longue-duree-avec-Vfend-R-et-rappel-sur-le-risque-d-evenements-indesirables-hepatiques-Lettre-aux-professionnels-de-sante/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Risque-potentiel-de-carcinome-epidermoide-lors-de-traitement-de-longue-duree-avec-Vfend-R-et-rappel-sur-le-risque-d-evenements-indesirables-hepatiques-Lettre-aux-professionnels-de-sante/(language)/fre-FR)

Et toujours à propos du paracétamol....

La FDA vient d'émettre un communiqué demandant aux industriels de limiter à 325 mg maximum la quantité de paracétamol comprise dans une unité médicamenteuse (comprimé, gélule, etc....) des spécialités associant du paracétamol à une autre molécule (opioïdes ou autres principes actifs à visée ORL ou respiratoires). Le nombre total de comprimés prescrits quotidiennement et la fréquence d'administration n'étant pas modifiés, la reformulation à 325 mg au lieu des 500 mg initiaux a pour conséquence de diminuer la quantité de paracétamol journalière. L'objectif de cette mesure est de réduire le risque d'atteinte hépatique sévère, ainsi que le risque de réactions allergiques, liées à des prises importantes de paracétamol par associations « fortuites » de plusieurs spécialités en contenant. Il a été aussi demandé aux laboratoires d'ajouter à l'information sur le paracétamol une « warning box » (encadré) sur le risque hépatique.

Pour rappel, nous avons évoqué dans les brèves n°19, les effets hépatiques du paracétamol à partir des résultats de 2 études américaines. La première montrait que le paracétamol occupait une place majeure dans la survenue des insuffisances hépatiques aiguës lors de surdosages qui n'étaient pas forcément intentionnels, et la deuxième montrait qu'à la dose maximale thérapeutique de 4 grammes par jour, le paracétamol pouvait déjà être responsable d'une augmentation des enzymes hépatiques, et ce dès le 3^{ème} jour de traitement.

En France, aucune mesure pour l'instant n'a été prise en ce qui concerne la quantité maximale de paracétamol présente dans les associations, qui sont pourtant nombreuses avec des quantités de 500 mg, voire 600 mg de paracétamol dans certaines associations (le KLIPAL® est composé de 600 mg de paracétamol et 50 mg de codéine). Il nous semble donc important d'attirer l'attention des professionnels de santé sur la toxicité hépatique de ces spécialités, nombreuses, où la présence de paracétamol est parfois mal identifiée, et qui peuvent favoriser la survenue de surdosages accidentels en paracétamol.

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

Vos questions :

Y a-t-il un risque de fongémie chez un patient immunodéprimé traité par ULTRALEVURE®?

Des risques d'infection fongique systémique par translocation digestive ou par manuportage, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque sont effectivement mentionnés dans les monographies de l'ULTRALEVURE®.

L'ULTRALEVURE® est composée d'une levure vivante, *Saccharomyces boulardii*, et est utilisée dans le traitement d'appoint des diarrhées.

Quelques cas de fongémie associés à l'emploi de *Saccharomyces boulardii* ont été rapportés dans la littérature.

-2 cas de fongémie à *Saccharomyces cerevisiae* sont décrits chez des patients immunodéprimés traités par ULTRALEVURE®.¹ Le typage moléculaire ne différencie pas *S.boulardii* et *S.cerevisiae* car ces deux germes sont très similaires. De ce fait, ces deux souches sont identifiées en tant que *S.cerevisiae* au moment des résultats.²

-une revue de la littérature³ a rapporté 60 cas de fongémie par *Saccharomyces cerevisiae* dont 26 cas traités par ULTRA-LEVURE® (dont les 2 cas cités précédemment). La fongémie a été diagnostiquée en moyenne 10 jours après l'instauration du traitement. Parmi ces 26 patients, 24 présentaient des facteurs de risque : cathéter central +/- nutrition entérale +/- traitement par antibiotiques +/- immunodépression (15 patients associaient cathéter central, nutrition entérale et antibiothérapie). Sept patients sont décédés.

- la base nationale de pharmacovigilance mentionne 3 cas de septicémie sous ULTRA-LEVURE®. Cependant, dans ces observations, il n'était pas précisé si les patients étaient immunodéprimés. Un a conduit au décès du patient.

Au total, un risque de fongémie sous ULTRALEVURE® ne peut être écarté chez un patient immunodéprimé, d'autant plus s'il associe d'autres facteurs de risque tels que le port d'un cathéter central, une nutrition entérale et une antibiothérapie. Ce risque semble bien moins important avec le LACTEOL®, dont la bactérie de type *Lactobacillus* est inactive. Il faut cependant, à notre avis, bien évaluer le rapport bénéfice/risque de ces traitements avant de l'utiliser chez le patient immunodéprimé.

(1) J Clin Gastroenterol 2003 ;36 :41-3

(2) Lancet 1999;353:1851-2

(3) Clin Infect Dis 2005;40:1625-34

Question : Les statines peuvent-elles être responsables d'effets indésirables neuropsychiatriques difficiles à identifier chez une patiente en raison d'une maladie d'Alzheimer ?

Les proches d'une patiente de 77 ans présentant une maladie d'Alzheimer constatent depuis quelques jours une détérioration des fonctions cognitives de la patiente (confusion, discours incohérent). Cette aggravation a débuté environ 10 jours après l'introduction d'un traitement par statines et s'est amendée à l'arrêt du traitement. La patiente avait déjà présenté, quelques mois auparavant et après une première introduction d'une statine, un épisode similaire, à cette époque mis sur le compte d'une évolution de la pathologie.

Le recensement des effets indésirables sous statines en Nouvelle Zélande¹ a mis en évidence que 20% environ (203 sur 988 effets au total) des effets secondaires rapportés sous statines (simvastatine, atorvastatine, fluvastatine, pravastatine) était des effets psychiatriques. Parmi ces 203 réactions psychiatriques observées, 30 concernaient des troubles cognitifs (confusion, amnésie, désorientation, concentration altérée). Parmi ces 30 cas, 10 patients ont présenté de nouveau ces effets après réintroduction d'une statine.

Deux études montrent cependant, après un suivi de 6 mois versus placebo, que la diminution des fonctions cognitives sous traitement par statines est non significative², de même que la diminution des résultats des tests d'attention et des vitesses psychomotrices³. Enfin, certaines études suggèrent même un effet bénéfique indirect sur les fonctions cognitives, dans la mesure où l'utilisation des statines préviendrait l'entrée dans la maladie d'Alzheimer⁴.

Il n'en reste pas moins vrai que les effets neuropsychiatriques des statines sont pharmacologiquement plausibles, expliqués d'une part par la lipophilie de ces molécules (qui permet un passage facilité à travers la barrière hémato-encéphalique) et d'autre part, par leur mécanisme d'action sur la synthèse du cholestérol. Le cholestérol est en effet essentiel pour la formation des synapses et est un composant majeur de la myéline et de la membrane des cellules, avec un rôle dans les échanges membranaires et dans la régulation de l'expression de certains neurotransmetteurs. L'hypothèse d'un effet neuropsychiatrique des statines tiendrait dans la réduction de la synthèse du cholestérol, qui en modifiant la composition de la membrane des cellules neuronales, entrainerait une diminution de la microviscosité des lipides membranaires et de l'expression de certains récepteurs, notamment sérotoninergiques. Une étude clinique⁵ a ainsi montré que les changements sérotoninergiques liés à la diminution du cholestérol sont plus marqués au cours des deux premiers mois de traitement et peuvent être à l'origine d'une modification du comportement, à type de dépression, confusion, agressivité et idées suicidaires.

Aussi, la survenue d'effets indésirables neuropsychiatriques sous statines semble plausible sur des arguments chronologiques et pharmacologiques. Il convient donc de savoir évoquer cette possibilité chez un patient traité par statine, y compris en cas de maladie d'Alzheimer afin d'éviter de diagnostiquer à tort une aggravation de la pathologie, et d'arrêter temporairement le traitement pour confirmer cette responsabilité.

(1) Drug Safety 2007 ;30 :195-201; (2) Am J Med. 2000 ; 108 : 538-546; (3) Am J Med. 2004 ; 117 : 823-829; (4) Cochrane Database Syst Rev. 2001 ; CD003160; (5) Psvchiartv Res 2005 : 133 :197-203

Observation :

Un patient âgé de 61 ans est hospitalisé à plusieurs reprises depuis février 2010 pour une fièvre et une toux inexpliquées, réfractaires à plusieurs cures d'antibiothérapies successives. Il présente dans ses antécédents une dépression nerveuse, un anévrisme cérébral opéré et une hypercholestérolémie traitée par CRESTOR® (rosuvastatine) depuis 3-4 ans. Lors de la dernière hospitalisation, la toux, la fièvre et le bilan radiologique font poser un diagnostic de pneumopathie interstitielle, réversible une semaine après l'arrêt de la rosuvastatine.

Nos commentaires :

La rosuvastatine est un inhibiteur de la 3-hydroxy 3-méthylglutaryl Coenzyme A réductase (HMG CoA réductase), enzyme clé de la synthèse du cholestérol, indiquée dans le traitement de l'hypercholestérolémie et la prévention des complications cardiovasculaires qui y sont associées.

Les enquêtes menées à partir la base de données de la Food and Drug Administration américaine (1) et de la Base Nationale de Pharmacovigilance ont permis d'identifier plusieurs observations d'atteintes pulmonaires chez des patients traités par statines, sans qu'une relation de causalité n'ait clairement été établie. Cet effet indésirable, considéré comme anecdotique au regard du nombre de patients traités par statines, devrait être cependant ajouté au RCP des statines dans le cadre de la mise à jour de l'information concernant cette classe d'hypocholestérolémiant au niveau européen.

Il est ainsi recommandé aux prescripteurs d'être particulièrement attentifs et de savoir évoquer la responsabilité d'un traitement hypocholestérolémiant par statine lorsque des symptômes respiratoires inexpliqués apparaissent.

(1) CHEST 2008; 134:824-830.

PROGRAMME

1^{ère} Journée régionale de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance 5 Octobre 2011

Amphithéâtre A de l'institut Gernez Rieux CHRU de Lille

9h30 : Accueil des participants.

9h45 : Ouverture de la journée par Mr LENOIR, directeur de l'ARS et Mr MORICE, directeur général du CHRU.

10h00 - 10h30 : Pharmacovigilance et ARS : quelles interactions ?

Mr LENOIR, Directeur Général de l'ARS Nord - Pas de Calais et Dr TRIVIER, responsable du pôle Produits de Santé, Techniques Médicales et Qualité des Soins à la Direction de l'Offre de Soins, ARS Nord - Pas de Calais.

10h30 - 11h00 : Pharmacovigilance : à quoi sert-elle et comment fonctionne(t) elle ?

Dr GAUTIER, Centre Régional de Pharmacovigilance du Nord - Pas de Calais.

11h00 - 12h00 : Comment et pourquoi implanter la pharmacovigilance dans son hôpital ou son service ? Expérience de plusieurs établissements de santé. Dr SENIS, CH de Béthune, Dr COUPE, CH de Valenciennes, Dr LAMBERT, CHRU Lille.

12h00 - 12h30 : Addictovigilance : à quoi sert-elle et où en est-on dans la région ?

Pr BORDET, Centre d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances.



14h00 - 14h45 :

- Pharmacovigilance régionale : état des lieux et bilan 2010-2011.
Dr GAUTIER, Centre Régional de Pharmacovigilance de Nord - Pas de Calais.
- Point Focal Régional et pharmacovigilance.
Dr BEN BRAHIM BERTHELOT, ARS Nord - Pas de Calais.

14h45 - 15h30 : Affaire MEDIATOR : quelles conséquences pour la Pharmacovigilance ?

Pr CARON, Centre Régional de Pharmacovigilance de Nord - Pas de Calais.

15h30 - 16h00 : En pratique, que notifier ?

Pr CARON, Dr GAUTIER, Dr DEHEUL, CRPV et CEIP Nord - Pas de Calais.

16h00 - 16h30 : Questions, réactions et conclusions.

**INSCRIPTION à la 1ère JOURNEE REGIONALE DE
PHARMACOVIGILANCE /ADDICTOVIGILANCE
DU NORD PAS-DE-CALAIS qui aura lieu le 5 octobre 2011 à Lille
(amphithéâtre A de l'institut Gernez Rieux au CHRU de Lille)**

Nom :

Prénom :

Titre :

Adresse :

.....

.....

Téléphone :

Mail :

Souhaite participer à la journée du 05 octobre 2011

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

Fait à, le

Signature

Merci de faxer ce bulletin au CRPV de Lille :

**03.20.44.56.87
avant le 30 septembre 2011**

Une attestation de présence sera fournie lors de cette journée.