



Hépatogastro-entérologie: Actualités en PV

Sophie Gautier
Centre de Pharmacovigilance de Lille

8 octobre 2015

Actualités

Olmesartan:

- Risque de colite

Anti HCV:

- Risque cardiotoxique ?

Anticoagulants Oraux Directs:

- Risque hépatotoxique ?

Biosimilaires de Remicade:

- Qu'en penser ?

Severe Spruelike Enteropathy Associated With Olmesartan

Alberto Rubio-Tapia, MD; Margot L. Herman, MD; Jonas F. Ludvigsson, MD, PhD;
Darlene G. Kelly, MD, PhD; Thomas F. Mangan, MD; Tsung-Teh Wu, MD, PhD;
and Joseph A. Murray, MD

Abstract

Objective: To report the response to discontinuation of olmesartan, an angiotensin II receptor antagonist commonly prescribed for treatment of hypertension, in patients with unexplained severe spruelike enteropathy.

Patients and Methods: All 22 patients included in this report were seen at Mayo Clinic in Rochester, Minnesota, between August 1, 2008, and August 1, 2011, for evaluation of unexplained chronic diarrhea and enteropathy while taking olmesartan. Celiac disease was ruled out in all cases. To be included in the study, the patients also had to have clinical improvement after suspension of olmesartan.

Results: The 22 patients (13 women) had a median age of 69.5 years (range, 47-81 years). Most patients were taking 40 mg/d of olmesartan (range, 10-40 mg/d). The clinical presentation was of chronic diarrhea and weight loss (median, 18 kg; range, 2.5-57 kg), which required hospitalization in 14 patients (64%). Intestinal biopsies showed both villous atrophy and variable degrees of mucosal inflammation in 15 patients, and marked subepithelial collagen deposition (collagenous sprue) in 7. Tissue transglutaminase antibodies were not detected. A gluten-free diet was not helpful. Collagenous or lymphocytic gastritis was documented in 7 patients, and microscopic colitis was documented in 5 patients. Clinical response, with a mean weight gain of 12.2 kg, was demonstrated in all cases. Histologic recovery or improvement of the duodenum after discontinuation of olmesartan was confirmed in all 18 patients who underwent follow-up biopsies.

Conclusion: Olmesartan may be associated with a severe form of spruelike enteropathy. Clinical response and histologic recovery are expected after suspension of the drug.

Etat des lieux en France

- BNPV, avant 2012 : <10 observations de diarrhées et/ou de colite
- BNPV, après 2012 : > 200 observations reçues

De la simple diarrhée à la colite sévère....

Service de Gastro, CH de Tourcoing (juillet 2013)

- Femme, 76 ans, hospitalisée pour bilan de diarrhées et vomissements avec altération de l'état général.
- ATCD : HTA, dyslipidémie, hypothyroïdie, traitée par OLMETEC 40mg/j, LEVOTHYROX 125µg/j
- Décompensation cardiaque modérée avec déshydratation aigue et IRA en juin 2013 (contexte de diarrhées et vomissements évoluant depuis plusieurs semaines, avec perte de poids et AEG).
Sortie sous CORDARONE et PREVISCAN.
- Ré hospitalisée 7 jours après pour diarrhées et vomissements.
- Bilan complémentaire : fibroscopie et coloscopie normales.
Biopsie duodénale : atrophie villositaire sub-totale; biopsie colique: colite sub-aiguë aspecifique sans colite microscopique. Bilans rénal, hépatique, thyroïdien, infectieux normaux. Test à l'Entocort négatif.
- Arrêt de l'olmésartan : résolution en quelques jours.

Service de Gastro, CH de Béthune (2014)

- Homme, 53 ans, traité depuis 2011 par Axeler (amlodipine/olmésartan) pour une HTA.
- Depuis mai 2013, il présente des diarrhées. En juin, bilans infectieux, hépatique, endoscopique, autoimmun normaux.
- En mars 2014, diarrhées toujours présentes et perte de poids de 16 kg
- Bilans hépatique et rénal normaux, hypokaliémie, gastrine, calcitonine, fer normaux, mise en évidence d'une insuffisance pancréatique exocrine légère. - Endoscopie : atrophie villositaire totale au niveau duodénal : maladie coeliaque ?
- Traitement par Axeler arrêté fin mars 2014 : résolution en quelques jours.
- En août 2014, le patient a repris du poids, n'a plus de diarrhée et la biopsie duodénale est normale.

Déclaration patient (2014)

- Femme, 65 ans, traitée par SEVIKAR depuis avril 2011 pour une HTA.
- Diarrhées et vomissements qui persistent malgré LOPERAMIDE et SMECTA.
- 1ère hospitalisation (juillet 2014) en urgence pour déshydratation avancée, arrêt du SEVIKAR, sortie de la patiente sans diarrhées.
- Reprise du traitement : reprise des vomissements et des diarrhées.
- 2ème hospitalisation pour déshydratation : analyses complémentaires négatives, le SEVIKAR est de nouveau arrêté, résolution des diarrhées.
- Retour à la maison, reprise du médicament, mêmes effets
- Arrêt du SEVIKAR définitif en août 2015.
- Disparition totale des symptômes. Durant ces 2 mois, perte d'environ 15kg.

Qu'en penser ?

- Des tableaux très comparables, d'apparence anodine au départ
- Une aggravation, sur des semaines ou des mois : diarrhée chronique sévère, perte de poids, vomissements, déshydratation, insuffisance rénale fonctionnelle, hypokaliémie, acidose métabolique
- Des délais de survenue surprenants : parfois plusieurs mois, voire plusieurs années après le début du traitement
- Des bilans complémentaires négatifs
- Une atrophie villositaire duodénale, avec atteinte colique et gastrique également, qui suggère une maladie cœliaque
- Une résolution en quelques jours des diarrhées à l'arrêt
- Pas de mécanisme évident

Juillet 2013 : communication ANSM

Les données CNAMTS confirment l'existence d'une association entre l'exposition à l'olmésartan et les hospitalisations pour entéropathie.

Juillet 2014 : nouvelle communication ANSM, données CNAMTS complémentaires

- Seul l'olmésartan semble associé à une augmentation du risque d'hospitalisation pour malabsorption intestinale (rien pour les six autres sartans (candésartan, éprosartan, irbésartan, losartan, telmisartan et valsartan)
- Résultat concordant avec les données de la littérature et PV.
- Sur-risque inférieur à 1 pour 10.000 patients traités pour des durées d'exposition supérieures à 2 ans.

Modification du RCP européen

Olmésartan : rappels sur le risque de survenue d'entéropathie grave, avec parfois atrophie villositaire - Lettre aux professionnels de santé

21/07/2015

Med

Information destinée aux médecins généralistes, cardiologues, gastroentérologues, urgentistes, anesthésistes-réanimateurs, internistes, néphrologues, gériatres, pharmaciens hospitaliers et d'officine

Un bilan récent de pharmacovigilance montre que des retards de diagnostic d'entéropathie liée à l'olmésartan persistent et que, de ce fait, le nombre de cas graves rapportés reste élevé en France. Dans ce contexte, les laboratoires Daichii Sankyo et Menarini, sous l'autorité de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), rappellent le risque de survenue de cas très rares (10 pour 100 000) d'entéropathie parfois graves chez les patients traités par olmésartan (Alteis®, Alteisduo®, Axeler®, Olmetec®, CoOlmetec®, Sevikar®) ainsi que la conduite à tenir.

- Olmésartan : rappels sur le risque de survenue d'entéropathie grave, avec parfois atrophie villositaire - Lettre aux professionnels de santé (21/07/2015)  (157 ko) (21/07/2015)



Déclaration déposée par le patient au CRPV.

- Homme, 81 ans, traité par Alteis duo depuis 5 ans
- Apparition progressive d'une altération de l'état général associé à la survenue de diarrhée très importante (15 à 20 selles)
- Hospitalisation en mars 2015 (10 jours) puis en juillet 2015 (une semaine puis trois semaines) en raison d'un syndrome dysentérique majeur responsable d'une dénutrition et d'un amaigrissement de 22 kg
- Hypothèse tumorale évoquée puis réfutée par les examens complémentaires en août 2015.
- Arrêt de l'Alteis et régression totale des diarrhées en 5 jours.

Les professionnels de santé ont reçu depuis juillet 2015 le courrier précisant le risque d'utilisation de OLMEZARTAN, mais semblent encore en doute. L'arrêt ce pour moi compte été salutaire

Anticoagulants oraux directs

Service de gastro, CHRU

- Homme, 63 ans, fibrillation atriale (ablation en août 2015, avec introduction d'ELIQUIS), artériopathie oblitérante des MI, DNID, HTA, et obésité à 35kg/m².
- Le 14/08/2015, hyponatrémie à 120mmol/l associée à un syndrome inflammatoire et perturbations du bilan hépatique dans un contexte d'asthénie avec un hoquet permanent.
- Bilans complémentaires : hépatomégalie limite à l'échographie abdominale, voies biliaires non dilatées, pas de signes d'insuffisance hépatique ni d'hypertension portale.
- Arrêt de l'Apixaban le 17/8/2015

	14-août	17-août	18-août	19-août	21-août	14-sept
TGO (UI/L)	36	42	28	25	44	21
TGP (UI/L)	58	70	63	52	74	38
PAL (UI/L)		180	226	149	153	
GGT (UI/L)	154	150	199	174	221	

Qu'en penser ?

- Retrait du marché de mélagatran/ximélagatran en 2006 : hépatites graves
- Dabigatran en 2008 : PGR sur le risque hépatotoxique
- Une observation du CH de Valenciennes en 2012
- Quelques observations dans la BNPV

LETTRE À LA RÉDACTION

Cytolyse hépatique sous dabigatran étexilate chez un sujet âgé

Cytolysis in an Elderly Patient Treated with Dabigatran Etexilate

Julie Fulcrand¹, Alexandre Lerooy², Jean Giraud³, Antoine Cailliau², Cédric Delrot², Nadine Petitpain⁴, Marine Auffret¹ et le réseau des Centres régionaux de Pharmacovigilance⁵

1 Centre régional de Pharmacovigilance de Lille, CHRU Lille, Faculté de Médecine, Lille, France

2 Service de court Séjour Gériatrique, Centre hospitalier de Valenciennes, Valenciennes, France

3 Service de Pharmacie, Centre hospitalier de Valenciennes, Valenciennes, France

4 Centre régional de Pharmacovigilance de Nancy, Hôpital Central, Nancy, France

5 <http://www.centres-pharmacovigilance.net/>

Texte reçu le 20 février 2013 ; accepté le 21 juin 2013

Cas notifié au Centre Régional de Pharmacovigilance de Lille le 4 décembre 2012, n° LL1201210

Qu'en penser ?

Drug Saf. 2015 Aug;38(8):711-20. doi: 10.1007/s40264-015-0317-5.

Hepatotoxicity of New Oral Anticoagulants (NOACs).

Liakoni E¹, Rätz Bravo AE, Krähenbühl S.

Données : littérature, données PV internationales

- Risque faible mais probable
- Atteintes mettant parfois en jeu le pronostic vital
- Plus décrit avec rivaroxaban qu'avec dabigatran ou apixaban
- À dose thérapeutique
- Médicaments ou pathologies concomitantes : atteintes les plus graves
- Mécanisme inconnu

A garder en mémoire !

Médicaments antiHCV : sofosbuvir

Service de cardiologie, CH parisien, CRPV Paris Mondor

- Patient, 50 ans, diabète insulino-dépendant, cirrhose mixte VHC/éthylque, décompensation hépatocellulaire, ACFA
- TT habituel: amiodarone, propranolol, spironolactone, lactulose, norfloxacine, insuline

HDM:

- 28/06/2014, 7h00 : 1ère prise de la bithérapie sofosbuvir + daclatasvir ; 10h : malaise avec syncope, résolutif, bradycardie sévère, pouls à 25 bpm ;
- 29/06, 30/06, 01/07/2014 : reprise chaque jour sous monitoring de la bithérapie antivirale vers 7h : bradycardie sinusale transitoire sévère à 30-35 bpm sans syncope dans la matinée, réversible
- 02/07/2014 : arrêt de la bithérapie, de l'amiodarone et du propranolol: absence de récurrence des troubles rythmiques
- 10/07/2014 : reprise de la bithérapie à 8h : récurrence de bradycardie sinusale à 30 bpm vers midi, asymptomatique, de résolution spontanée
- 11/07/2014: arrêt de la bithérapie, absence de récurrence de bradycardie

Qu'en penser ?

- Fin 2014, 7 observations de troubles du rythme dans BNPV (17 à ce jour) avec sofosbuvir
- Délai de survenue rapide (quelques heures ou jours)
- Syncope, palpitations, oppression thoracique, malaise
- À l'ECG : bloc auriculoventriculaire, ACFA, dysfonction sinusale, extrasystoles ventriculaires, bradycardie, ...
- Réintroduction positive (2 cas), implantation de pace maker, « inutile » à l'arrêt des antiHCV (2 cas)
- Traitement concomitant : amiodarone (5 cas) ou betabloquant (2 cas) : bradycardisants

Qu'en penser ?

- Signal de l'ANSM à l'Europe, pris en compte en décembre 2014
- Demande de données complémentaires par l'Europe
- Demande de changement de RCP par la FDA en mars 2015, par l'EMA en avril 2015
- Ajout de bradycardie sévère et troubles de conduction sous sofosbuvir, favorisé par la prise de médicaments bradycardisants (amiodarone, betabloquants) ou une cardiopathie pré-existante.
- En cas d'association, surveillance pendant deux semaines (monitoring quotidien recommandé)

Qu'en penser ?

PRAC recommendations on signals for update of the product information

Adopted at the 7-10 April 2015 PRAC

1. Daclatasvir; sofosbuvir; sofosbuvir, ledipasvir – Arrhythmia (EPITT no 18177)

Traitement de l'hépatite C : l'ANSM et l'EMA recommandent d'éviter l'association entre des antiviraux d'action directe et l'amiodarone - Point d'Information

28/04/2015

Med

L'ANSM et l'EMA^[1] recommandent d'éviter l'association entre des antiviraux d'action directe prescrits pour le traitement de l'hépatite C (Harvoni ou Sovaldi en association avec Daklinza) et l'amiodarone

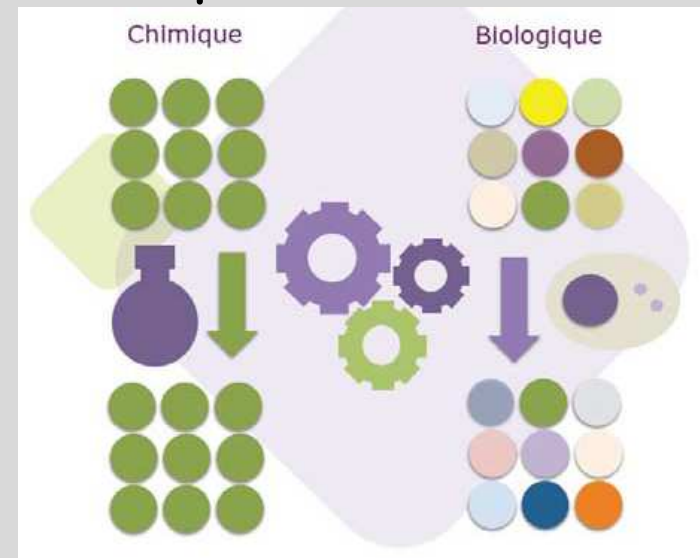


À vos déclarations, restez vigilants!

Biosimilaires

- Médicament biologique : substance produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant.
- Variabilité biologique de ces sources de production = différences de fabrication qui peuvent impacter les propriétés cliniques des produits.
- Médicament biosimilaire : similaire à un médicament biologique dit de référence mais pas strictement identique = pas générique à proprement parler

- AMM : bioéquivalence pharmacocinétique + données de qualité, sécurité et efficacité clinique



Biosimilaires

Différences entre les produits génériques et les produits biosimilaires

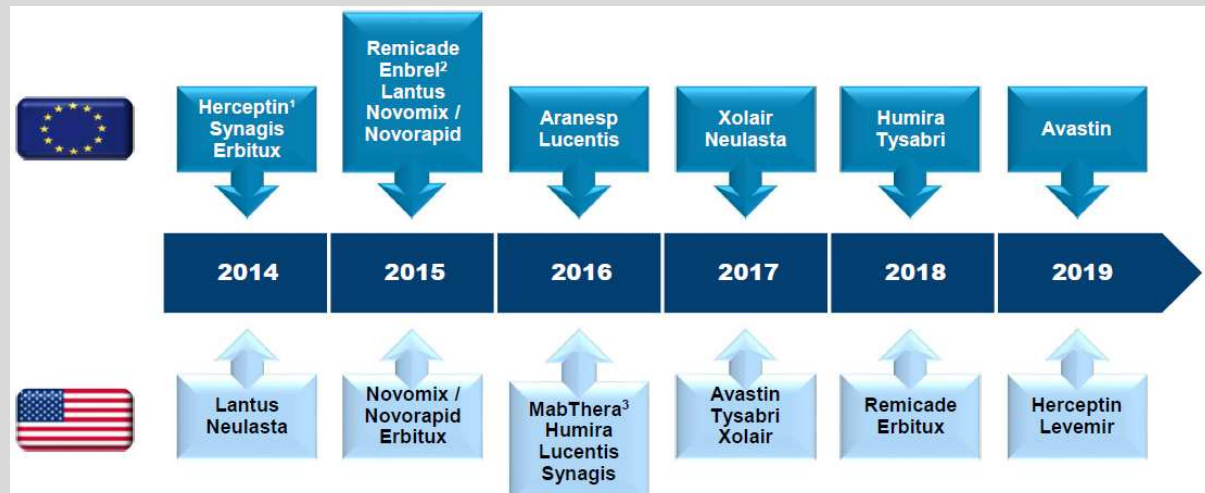
	Génériques	Biosimilaires
Composition	Les produits génériques ont des structures chimiques simples et sont considérés comme étant identiques à leurs médicaments de référence	La qualité des produits biosimilaires et biopharmaceutiques peut intrinsèquement fluctuer dans la mesure où ces médicaments sont produits à partir d'organismes vivants
Substitution	Autorisée et encouragée par les autorités de santé dans la plupart des pays	Pas formellement autorisée dans la plupart des pays (à l'exception de pays comme la Bulgarie et la France ¹) mais les médecins sont habilités à substituer des produits biopharmaceutiques par des produits biosimilaires et vice versa
Indications	Identiques au médicament princeps (sous réserve de la démonstration d'une bioéquivalence)	Identiques au princeps seulement lorsque des preuves cliniques suffisantes ont été fournies
AMM en Europe	Procédure abrégée avec un dossier simplifié reproduisant les résultats cliniques du princeps	Dossier clinique complet (hors phase 2), procédure centralisée
AMM aux Etats-Unis	Demande abrégée de nouveau médicament	Etudes analytiques, animales et cliniques

Biosimilaires de REMICADE (infliximab) : INFLECTRA , REMSIMA

- identiques à REMICADE en termes de dosage, de forme pharmaceutique, de voie d'administration, de composition en excipients
- mêmes indications que Rémicade (2 études cliniques d'efficacité, 600 patients avec PR, 250 patients avec spondylarthrite ankylosante)
 - Chez l'adulte, traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante, du rhumatisme psoriasique et du psoriasis.
 - Chez l'enfant (6 à 17 ans) et l'adulte, traitement de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique.

Qu'en penser ?

- Rémicade : brevet dans le domaine public en février 2015
- Baisse des prix (- 20% sur le princeps, - 45% sur les biosimilaires)
- Interchangeabilité et substitution ?
- Etude d'interchangeabilité en cours fin programmée en mai 2016 (500 patients, versus témoins, toutes indications)
- Un marché en plein essor



Qu'en penser ?

- En France:
 - si initiation : choix libre
 - si renouvellement : principe de précaution, pas de switch (immunisation)
- Loi de financement de la sécurité sociale pour 2014 (article 47) : droit de substitution pour le pharmacien d'officine en faveur des biosimilaires mais uniquement en initiation de traitement. En attente d'application.
- AP-HP : marché de l'infliximab accordé au biosimilaire Inflectra*, mais s'engage à continuer à fournir Remicade* chez les patients déjà traités

Prudence !

Hépatogastroentérologie et pharmacovigilance

Des problématiques variées et d'actualité !

Restez vigilants et n'hésitez à rapporter vos observations ou vos interrogations!