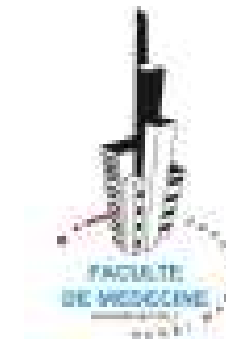




Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille



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



Effets indésirables non dermatologiques des MTs utilisés en dermatologie

Jacques Caron
Centre Régional de Pharmacovigilance N-PdC

Aucun lien d'intérêts

4^{ème} Journée de Pharmacovigilance, 15 octobre 2014

**Vos observations notifiées au CRPV
ou vos questions posées**

Thalidomide

- Tableau malformatif
 - Complexe
 - Atteintes des membres +++
 - Phocomélie
 - Amélie
 - Ectromélie ...

- Renouveau du thalidomide :
 - Propriétés immunomodulatrices, anti-inflammatoires, antitumorales (antiangiogéniques)
 - Indication en France : myélome
 - Nombreuses autres utilisations



Isotrétinoïne (CONTRACNE®...)

Observation

Commentaires

- Rétinoïde, dérivé de la VitA
- Indication : acné sévère
- Tératogène : au niveau du SNC, Craniofacial, Oreilles ...
- Période à risque : 2-5 semaines de grossesse ?
- Dose seuil ?
- Programme de prévention de la grossesse
- Contraception efficace, ininterrompue, 1 mois avant, pendant, et 1 mois après traitement
- Troubles psychiatriques : qu'en penser ?

Isotrétinoïne et troubles psychiatriques

- Troubles psychiatriques notifiés variés, : dépression (ou aggravation), agressivité, anxiété, troubles de l'humeur, symptômes psychotiques, rares cas d'idées suicidaires, tentatives de suicide et suicides
- ANSM → nombreuses mises en garde et précautions d'emploi sur ce sujet (1989, 1997, 1998, 2004, 2009)
- Médiatisation des suicides (Associations de victimes/Parents)

Cependant

- Acné sévère peut s'accompagner de manifestations dépressives parfois graves
- Plusieurs études épidémiologiques rétrospectives : pas de mises en évidence d'association entre dépression et isotrétinoïne (à une exception près : étude critiquable)
- L'incidence des idées suicidaires et tentatives de suicide est élevée chez l'adolescent

Isotrétinoïne et troubles psychiatriques

Tableau II

Idées suicidaires et tentatives de suicide chez les 15-19 ans.

Population des 15-19 ans	97/98 (%)	2000 (%)	2005 (%)
<i>Idées suicidaires au cours des 12 derniers mois</i>			
Sexe masculin	7,5	3,7	5,7
Sexe féminin	13,7	12,0	11,3
Deux sexes	10,5	7,6	8,4
<i>Avoir effectué une tentative de suicide</i>			
Sexe masculin	2,1	1,9	2,0
Sexe féminin	5,4	7,0	7,9
Deux sexes	3,7	4,3	4,8

Sources Baromètre santé jeunes 98/99. Baromètre santé 2000, CFES, Baromètre santé 2005 Inpes [20-22].

Tableau III

Tentatives de suicide chez les 12-18 ans.

Population des 12-18 ans	1993 (%)	1999 (%)	2003 (%)	2007 (%) ^a
<i>Tentative de suicide (vie)</i>				
Sexe masculin	5,0	5,1	5,4	6,9
Sexe féminin	7,6	12,3	11,1	8,3
Deux sexes	6,4	8,9	8,3	7,7

Source : Choquet M, Hassler C, Inserm, U 669 (Paris).
^a Methodologie différente.

Tournemire R. Arch Pédiatrie 2010;17:1202-9

Commentaires

- La prudence incite :
 - Avant Ttt : rechercher des antécédents psychiatriques
 - Informer d'un risque psychiatrique (non prouvé en l'état)
 - Pendant le Ttt et après l'arrêt, être attentif à tout changement d'humeur ou de comportement

Acitrétine (SORIATANE®...)

Question/observation

Commentaires

- Rétinoïde de synthèse
- Indications : psoriasis, lichen plan, troubles sévères de kératinisation
- Tableau malformatif (\approx isotrétinoïne)
- Programme de prévention de la grossesse
- Faible métabolisation en étrétinate (+ alcool)
- Etrétinate (TIGASON®) : $t_{1/2}$ de 120 jours
- Contraception efficace, ininterrompue, 1 mois avant, pendant, et 2 ans après traitement

Acitrétine (SORIATANE®...)



Etude de cohorte (01/2014)

- 7663 ♀ / 15-49 ans
- Ayant débuté l'acitrétine entre 2007 et 2012
- Résultats : mésusage important
 - Test de grossesse/initiation : 11%
 - Dermatologues : 15%
 - MG : 3,6%
 - 357 grossesses survenues pdt le Ttt ou dans les 2 ans (25/1000 personnes-années à risque tératogène)
 - 40% d'interruptions de grossesse: FCS, IVG IMG

Décisions 2014

- Rappel du programme de prévention de la grossesse
- Modification des modalités de prescription :
 - Prescription initiale réservée aux dermatologues
 - Renouvellement de la prescription par MG limité à un an
 - Nouvelle prescription par dermatologue requise au bout d'un an

Tacrolimus (PROTOPIC®)

Observation

Commentaires

- Immunosuppresseur topique inhibiteur de la calcineurine
- Dermatologues, pédiatres
- Commercialisé depuis 2003
 - Suivi de PV : risque carcinogène ?
 - Notifications : principalement lymphomes et cancers cutanés
 - Usage hors AMM présent :
 - Prescription MG : 10%
 - Délivrance de la forme 0,1% entre 2 et 15 ans (7,7% des ventes)
- Certaines études épidémiologiques
 - Suggèrent une ↑ du risque de lymphome (cutané)
 - Mais : études rétrosp./biais méthodo.
 - De plus : risque de lymphome augmenté dans la dermatite atopique non traitée
- Modifications RCP/Lettre aux professionnels (ANSM)
- En attente d'études prospectives

Finastéride (PROPECIA®)

Observation

Commentaires

- Inhibiteur de la 5 α réductase (testostérone \rightarrow DHT)
- Commercialisation : 1999
- Communication de l'ANSM en 2012 sur les EI sexuels, les troubles persistants de l'érection, et les EI mammaires et testiculaires
- Informations (identifiés dans les EC), présentes de longue date dans le RCP
- Depuis : ?

Anti-histaminiques H₁

Question

Réponse

- Données analysées :
 - In vitro : retentissement sur IK
 - Sur IKr (hERG)
 - Sur IKs (Kv7.1 codé par KCNQ1)
 - Sauf aux hautes concentrations
 - In vivo/animal : pas d'↑ du QT
 - Etudes ECG chez l'homme
 - Pas d'↑ de QT à doses élevées et avec inhibiteurs enzymatiques
 - Pas d'études ICH-14 cependant
 - Notification : pas d'observation
 - Biblio : pas de case report (la loratadine : pas de cas concluant)
- Conclusion :
 - Possible en utilisation ponctuelle
 - En utilisation prolongée :
 - évaluation ECG avant/après, par précaution

Anti-histaminiques H₁ et QT

- Anti H₁ de 1^{er} génération

- Dexchlorphéniramine
- Hydroxyzine (ATARAX®)
- Méquitazine (PRIMALAN®)
- Prométhazine

↑ QT

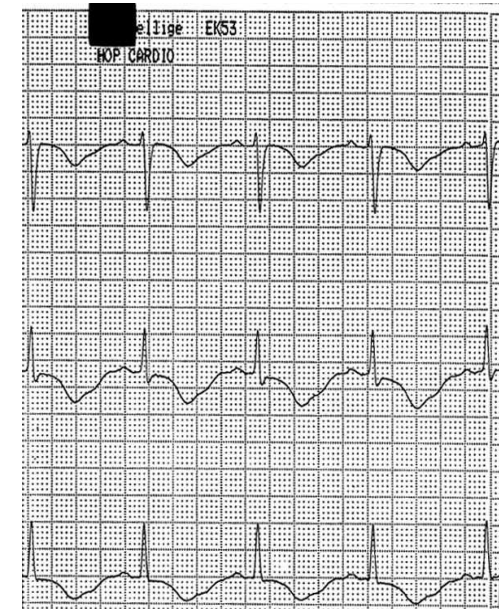
- Non
- Europe
- Oui
- Non

1^{ères} discussions
au PRAC de
novembre 2014

- Anti H₁ de 2^{ième} génération

- Bilastine
- Cétirizine
- Desloratadine
- Ebastine (KESTIN®)®
- Fexofénadine
- Loratadine
- Mizolastine (MIZOLLEN®)
- Kétotifène

- Non
- Non
- Non
- Oui
- Non
- Non
- Oui
- Non



Colchicine

Question



Question au CRPV

- Conduite à tenir ?

Colchicine

- Marge thérapeutique étroite :
 - Goutte : crise, prophylaxie des crises
 - Dermatologie : maladie de Behçet, aphtose buccale récidivante (hors AMM)
- CI liées aux Interactions médicamenteuses :
 - Macrolides
 - Pristinamycine
- Réponse du CRPV : Peut-on se passer de la colchicine ?
 - Non, en raison de l'érysipèle
 - L'alternative (AINS ou glucocorticoïdes) pourrait favoriser l'évolution vers des formes graves (fasciite nécrosante)
 - Peut-on proposer une autre antibiotique antistreptococcique ?
 - Oui : sans effet inhibiteur sur le CYP3A4 ®
 - Lincosamide (LINCOCINE®, DALACINE®)
 - Un macrolide : spiramycine (ROVAMYCINE®)

Colchicine

- Marge thérapeutique étroite :
 - Goutte : crise, prophylaxie des crises
 - Dermatologie : maladie de Behçet, aphtose buccale récidivante (hors AMM)
- CI liées aux Interactions médicamenteuses :
 - Macrolides
 - Pristinamycine
- Réponse du CRPV : Peut-on se passer de colchicine ?
 - Non, en raison de l'érysipèle
 - L'alternative (AINS ou glucocorticoïdes) pourrait favoriser l'évolution vers des formes graves (fasciite nécrosante)
 - Peut-on proposer une autre antibiotique antistreptococcique ?
 - Oui : sans effet inhibiteur sur le CYP3A4 ®
 - Lincosamide (LINCOCINE®, DALACINE®)
 - Un macrolide : spiramycine (ROVAMYCINE®)

Hydroxychloroquine (PLAQUENIL®)

Observation

Commentaires

- Famille de 4 aminoquinoléines (chloroquine, amodiaquine)
- Activité antipaludéenne mais aussi anti-inflammatoire et antalgique
- Indications : LES et la PR
- Toxicité neurosensorielle :
 - Ophtalmologique +++
 - Rétinopathie
 - Dose-dépendante
 - Bilan ophtalmologique avant et suivi en cas de traitement au long cours
 - Cochléo-vestibulaire rare mais possible

Déferlement médiatique de 2012-2013

ÉDITION
ABONNÉS

Alerte sur la pilule de 3e et 4e génération

LE MONDE | 14.12.2012 à 11h26 • Mis à jour le 15.01.2013 à 09h11 |

Libération SOCIÉTÉ

POLITIQUES SOCIÉTÉ MONDE ÉCONOMIE CULTURE NEXT DÉBATS VIDÉO

Et si vous pouviez créer
une communauté entre
vos collaborateurs

Pilule : une mort cinq ans sous silence

Ces produits augmentent le risque de phlébite et d'embolie pulmonaire, un risque connu de longue date.

Une centaine de plaintes devraient être déposées au cours des prochaines semaines.

La Croix, 10 janvier 2013

Depuis un mois, certaines pilules sont au cœur d'une affaire de santé publique qui suscite de nombreuses interrogations chez les femmes qui les utilisent. Explications.

la Nouvelle
République.fr

Les blogs NR
Météo
La Bourse
Serv
La b

MES FAVORIS Tours - Poitiers

TOUTES ZONES INDRE INDRE-ET-LOIRE LOIR-ET-CHER DEUX-SÈVRES

Communes Actualité Loisirs Cinéma Sport Dossiers Vidéos et

Actualité Santé

Indre santé

" La pilule 3 e génération a bien failli me tuer "

10/01/2013 05:38

Libération SOCIÉTÉ

POLITIQUES SOCIÉTÉ MONDE ÉCONOMIE CULTURE NEXT DÉBATS VIDÉO

ZÉRO FRAIS*
SUR LES RETRAITS ET PAIEMENTS

Marisol Touraine appelle l'UE à limiter les pilules de 3e et 4e génération

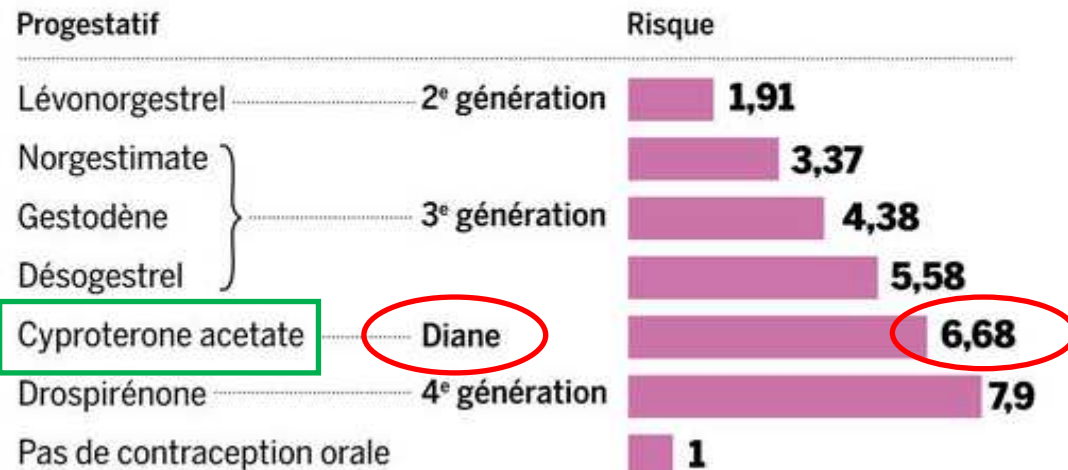
11 JANVIER 2013 À 11:21 (MIS À JOUR : 11 JANVIER 2013 À 18:06)

Risque TEV des COC (DIANE® 35µg)

- Ethinyl Œstradiol : « Procoagulant », clairement à risque TEV
- Progestatifs associés : quelle que soit leur génération
 - Non « procoagulants » en eux-mêmes
 - Utilisés seuls : sans risque TEV
 - **Androgénicité limite le risque TEV de l'EE**

RISQUE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUX SELON LE PROGESTATIF *
lors de la première année d'utilisation

Lecture : il y a 1,91 fois plus de risque thromboembolique veineux avec l'utilisation de Lévonorgestrel que sans contraception orale (risque de 1).



Anti-androgène
Hirsutisme (ANDROCUR)

* pour des pilules dosées à 30 ou 40 microgrammes d'éthinylestradiol

La pilule Diane 35 relance le débat sur les médicaments prescrits hors indications

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Suspension de l'AMM de Diane® 35 à compter du 21 mai 2013 en France



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Ré-examen du B/R de Diane®

- Maintien sur le marché UE
- Renforcement du RCP
- PGR par les labos : études d'utilisation

Diane 35: le tour de passe-passe de la remise sur le marché

Par [Julie Saulnier](#), publié le 15/01/2014 à 12:07

L'EXPRESS

Retirée du marché en mai dernier à cause de risques de thromboses veineuses, Diane 35 revient dans les pharmacies françaises à compter de "mi-janvier". Qu'est-ce qui a changé entre temps?

Partager 47 | Tweeter 19 | +1 8 | Voter (0) 11 | A+ A- | Imprimer



La Commission européenne a enjoint en juillet dernier la France de remettre sur le marché le traitement anti-acné Diane35, largement prescrit comme pilule contraceptive avant son retrait en mai au vu des risques de thrombose.

DIANE® et ses génériques ont été recommercialisés mi-février 2014

DIANE® 35 (cyprotérone, éthinyl-œstradiol)

Observation

Commentaires

- Absence de FR de thrombose veineuse
- Absence de thrombophilie
- ANSM : a prévu un matériel éducationnel
 - Prescripteurs
 - Patientes

