

# Bulletin niçois de Pharmacovigilance



Avec la participation du CRPV  
de Marseille-Provence-Corse



- >> **01/02** Hypomagnésémie sévère compliquée d'une hypocalcémie induite par inhibiteur de la pompe à protons (IPP)
- >> **03** Dénosumab (Prolia®) et hypocalcémie sévère avec troubles neurologiques
- >> **04** Encore des infections sévères sous AINS...  
Encore trop d'erreurs d'administrations médicamenteuses en pédiatrie
- >> **05** Quels antidotes pour les nouveaux anticoagulants oraux directs ?  
Risque d'interaction médicamenteuse entre escitalopram et tamoxifène
- >> **06/07** Ginkor Fort® : risque tératogène ?  
Bon usage de Diane 35®  
Le bon usage de la nitrofurantoïne
- >> **08** Apnée du sommeil et médicaments
- >> **09** Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle

**ABONNEZ-VOUS GRATUITEMENT :**  
[pharmacovigilance@chu-nice.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-nice.fr)

**ET SI C'ÉTAIT LE MÉDICAMENT ?**



## VOS OBSERVATIONS AU CRPV

# Hypomagnésémie sévère compliquée d'une hypocalcémie induite par inhibiteur de la pompe à protons (IPP)

- Les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP)
- (oméprazole, ésomeprazole, lansoprazole,
- pantoprazole, rabéprazole) sont des médicaments
- couramment prescrits en traitement ou prévention
- du reflux gastro-œsophagien et de l'ulcère
- gastroduodéal.

**P**lusieurs cas d'hypomagnésémie associés à des troubles neurologiques nous ont été récemment rapportés. Voici l'illustration d'un de ces cas.

Un homme âgé de 67 ans, suivi pour une hypertension artérielle et un alcoolisme chronique, reçoit au long cours 1 comprimé par jour de l'association valsartan / hydrochlorothiazide 80 / 12,5 mg (CoTareg®), 2 comprimés par jour de Diosmine®, et 1 comprimé par jour d'ésomeprazole (Inexium®) 20 mg.

En juillet 2015, le patient présente un « malaise » responsable d'un accident de la voie publique avec fractures vertébrales lombaires et compression médullaire opérée.

En février 2016, il est hospitalisé pour un épisode comitial.

Biologiquement sont alors notées les anomalies suivantes : kaliémie à 2,95 mmol/l, calcémie corrigée 1,54 mmol/l (N 2,15-2,55), magnésémie à 0,18 mmol/l (N 0,70-1,05), CPK à 1010 UI/l, dosage de PTH bas. Le scanner ne retrouve pas d'hémorragie ni d'ischémie.

En l'absence d'autre étiologie, l'hypothèse de la responsabilité de l'Inexium® est soulevée. Après l'arrêt de l'Inexium® et administration de gluconate de calcium, le patient reste confus pendant plusieurs jours avant un retour à l'état normal malgré une magnésémie encore basse (0,47 mmol/l) et une calcémie à 2,40 mmol/l autorisant sa sortie. L'imputabilité de l'ésomeprazole (Inexium®) dans la survenue de ces troubles doit être considérée comme plausible.

#### Références bibliographique :

Cundy T1, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. Clin Endocrinol (Oxf). 2008 Aug;69(2):338-41.

Hoon EJ1, van der Hoek J, de Man RA, Kuipers EJ, Bolwerk C, Zietse RA case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. Am J Kidney Dis. 2010 Jul;56(1):112-6.

Markovits N1, Loebstein R, Halkin H, Bialik M, Landes-Westerman J, Lomnicki J, Kurnik D. The association of proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the community setting. J Clin Pharmacol. 2014 Aug;54(8):889-95.

**P**our ce numéro d'été 2016, nous avons le plaisir de convier nos collègues du **CRPV de Marseille-Provence-Corse** à contribuer aux informations concernant les médicaments dont nous vous faisons part. C'est ainsi une diffusion de pharmacovigilance aux professionnels de santé de notre grande et belle région Sud-Est que nous vous transmettons aujourd'hui.

#### Notre commentaire :

L'hypomagnésémie profonde est un effet indésirable rare mais potentiellement grave pouvant survenir au cours de traitement prolongé par IPP, particulièrement au-delà d'un an. Elle résulte d'un défaut d'absorption entérocytaire du magnésium par certains canaux ioniques due à la diminution locale de protons sous IPP. Elle est responsable d'une inhibition de la sécrétion de parathormone, responsable d'hypocalcémie et d'hypokaliémie par défaut de réabsorption tubulaire rénale. L'hypomagnésémie sévère peut se compliquer de troubles neuromusculaires, de convulsions comme chez ce patient, et de troubles du rythme cardiaque.

C'est pourquoi depuis 2011 la Food and Drug Administration recommande un dosage périodique de la magnésémie lors des traitements par IPP au long cours, particulièrement en cas de co-traitement par digoxine ou diurétiques.

Cet effet rare, sans doute sous-estimé, mérite d'être recherché par la réalisation systématique d'une magnésémie en cas d'hypocalcémie et de PTH basse chez un patient sous IPP, sachant que la correction de l'hypomagnésémie, nécessaire au maintien d'une calcémie normale, impose l'arrêt de l'IPP.

Dans ce même cadre médicamenteux, le CRPV de Marseille nous interpelle sur leur association avec certains troubles cognitifs. Ces médicaments ont aussi attiré récemment l'attention de la communauté scientifique et médicale en raison d'autres risques identifiés au sein d'une série de travaux.

Une étude, publiée dans le JAMA Neurology et réalisée à partir de données d'assurance maladie allemande collectées prospectivement sur une période de 7 ans, a étudié l'association entre l'exposition à un IPP (oméprazole, ésomeprazole, lansoprazole, rabéprazole) et le risque de démence. Les résultats de cette étude menée auprès de cette cohorte de 73 679 patients âgés de plus de 75 ans a mis en évidence, après ajustement sur des facteurs de confusion, un risque de démence significatif chez les patients consommant un IPP (1.44 [95%CI, 1.36-1.52];  $P < .001$ ).

Un essai clinique comparatif, en groupes parallèles, double aveugle, randomisé, versus placebo mené auprès de 66 volontaires sains âgés de 20 à 26 ans, a étudié les effets d'une exposition de 7 jours à un IPP sur la cognition mesurée sur de tests cognitifs (Batterie CANTAB utilisée et validée dans la maladie d'Alzheimer). Cette étude a montré une altération significative des scores aux différentes tâches (la mémoire visuelle, l'attention, la planification de tâches) pour les 5 IPP versus placebo.

Dans une étude préclinique menée chez la souris, le lansoprazole augmentait de manière significative la production de plaques beta amyloïdes, impliquées dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer.

Récemment, une étude *in vitro* est venue apporter un éclairage physiopathologique en montrant que l'exposition chronique aux IPP induirait une altération fonctionnelle au niveau des lysosomes, une accélération du vieillissement des cellules endothéliales et une diminution de la longueur des télomères.

Références bibliographiques :

- Badiola N, Alcalde V, Pujol A, et al. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PLoS One*. 2013;8(3): e58837.
- Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ*. 2008;336:2-3
- Gomm W, von Holt K, Thome F, Broich K, Maier W, Fink A, Doblhammer G, Haenisch B. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: A pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurology*. 2016 Apr 1;73(4):410-6
- Yepuri G, Sukhovshin R, Nazari-Shafti TZ, Petrascheck M, Ghebre YT, Cooke JP. Proton Pump Inhibitors Accelerate Endothelial Senescence. *Circ Res*. 2016 May 10.

**Prudence**

L'ensemble de ces arguments doit conduire à la prudence et à une réflexion plus approfondie sur la prescription de ces médicaments, dont l'usage s'est largement banalisé ces dernières années en France et ailleurs.

# Dénosumab (Prolia®) et hypocalcémie sévère avec troubles neurologiques

Une femme âgée de 67 ans, ayant eu un cancer du sein (traité par chirurgie et radiothérapie), hypothyroïdie et ostéoporose fracturaire reçoit au long cours du tramadol (Contramal®), du Lévothyrox®, du pantoprazole (Inipomp®) et une supplémentation vitamino-calcique (Cacit D3®).

Le 3 février, son médecin traitant décide d'instaurer un traitement par dénosumab (Prolia®), un anticorps monoclonal indiqué dans le traitement de l'ostéoporose. Sa calcémie était normale en décembre 2015 (2.28 mmol/l).

Un contrôle le 12 février 2016 met en évidence une hypocalcémie à 1.7 mmol/l. Elle est hospitalisée le 16 février pour persistance de cette hypocalcémie, altération de l'état général, confusion et hallucinations.

A l'hospitalisation, l'hypocalcémie est manifeste à 1,66 mmol/l, mais elle présente aussi une hypokaliémie (2.79 mmol/l), une acidose métabolique et un syndrome inflammatoire avec une CRP à 65 mg/l. La ponction lombaire ne trouve pas d'anomalie notable. Un traitement probabiliste par aciclovir est toutefois débuté puis arrêté 2 jours plus tard sur PCR HSV négative. Les anomalies biologiques relevées à l'admission continuent de s'aggraver avec une kaliémie à 2.63 mmol/l et une calcémie à 1.57 mmol/l ainsi que le tableau neurologique avec un état comateux, l'apparition d'une hémiparésie gauche, une déviation du regard et du visage à droite. Le scanner et l'IRM cérébraux ainsi que l'angioscanner des troncs supra-aortiques sont normaux, mis à part une cardiomégalie. Elle présente deux épisodes convulsifs avec respiration stertoreuse. Elle est alors « sédaturée », intubée et ventilée et ses désordres électrolytiques sont pris en charge. L'évolution est globalement favorable après correction de l'hypocalcémie, avec amélioration de la fonction ventriculaire gauche. La patiente est progressivement sevrée en dobutamine puis extubée. Sa récupération neurologique sera très lente.



## Notre commentaire :

Le diagnostic posé est celui d'une hypocalcémie sévère induite par le dénosumab, avec hypokaliémie et hypomagnésémie, et retentissements neurologique et cardiaque.

Plusieurs cas semblables ont en effet déjà été rapportés dans la littérature comme aux centres de pharmacovigilance. Des cas fatals ont déjà été rapportés. Cet effet résulte du mécanisme d'action du dénosumab, inhibiteur spécifique du récepteur RANK présent à la surface des ostéoclastes, qui en inhibe leur formation, fonction et survie et diminue ainsi la résorption osseuse et le relargage de calcium dans la circulation.

Une hypocalcémie préexistante est bien sûr un facteur de risque, ainsi qu'une insuffisance rénale, ce qui n'était pas le cas de notre patiente.

La vigilance est nécessaire concernant ce risque sérieux, avec vérification de la calcémie avant introduction du traitement et surveillance de cette dernière au moins durant les deux semaines suivant chaque administration.

### Références bibliographiques :

Huynh AL, Baker ST, Stewardson AJ, Johnson DF. Denosumab-associated hypocalcaemia: incidence, severity and patient characteristics in a tertiary hospital setting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016 Jun 3.

Laskowski LK, Goldfarb DS, Howland MA, Kavcsak K, Lugassy DM, Smith SW. A RANKL Wrinkle: Denosumab-Induced Hypocalcemia. *J Med Toxicol.* 2016 Mar 17.

## NOUS AVONS LU POUR VOUS

Nos collègues niçois Hyvernat H., Chambon R., Doyen D., Baudin G., Dellamonica J., Bernardin G ont récemment fait paraître dans « La Presse Médicale » un article intitulé « Méningo-encéphalite bactérienne secondaire à une sinusite: imputabilité des anti-inflammatoires non stéroïdiens ».

Le cas rapporté concerne un patient de 29 ans, sans antécédent, hospitalisé pour un syndrome méningé fébrile sous cefpodoxime et après prise d'ibuprofène puis de kétoprofène, paracétamol et zolmitriptan pour une pansinusite. La progression fulminante de l'infection non circonscrite malgré une antibiothérapie adaptée sera fatale, et soulève la question de la responsabilité des anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS).

Plusieurs cas d'infections sévères, potentiellement fatales, sont bien rapportés au cours de traitements par AINS ou de corticoïdes et nous vous en avons déjà fait part dans nos précédents articles. 3 autres nouveaux cas ont nous ont été récemment déclarés :

# Encore des infections sévères sous AINS...

**Le premier** cas rapporté concerne un homme de 52 ans, ayant comme contexte médical une discopathie lombaire chronique dégénérative. Le patient est hospitalisé pour prise en charge d'une fasciite nécrosante de la cuisse associée à la prise de kétoprofène (Profenid®) et d'autres AINS (non précisés) pris pour sa discopathie. L'état du patient se dégrade subitement malgré une prise en charge rapide et il décèdera d'une défaillance multi-viscérale.

**Le dernier** cas concerne un homme de 17 ans, sans antécédent médical, ayant pris récemment du kétoprofène (Bi-Profenid®) pour céphalées importantes. Il est hospitalisé pour prise en charge d'un empyème, avec plusieurs crises épileptiques généralisées et un déficit hémicorporel. Un drainage chirurgical de l'empyème est réalisé et une quadri-antibiothérapie est mise en place.

Nous vous alertons à nouveau sur ces risques, et vous rappelons que la prise d'AINS peut masquer les signes de gravité d'une infection sous-jacente et en retarder la prise en charge adaptée. Ce point est en cours de réflexion au niveau national.

Références bibliographiques :

Hyvernat H, Chambon R, Doyen D, Baudin G, Dellamonica J, Bernardin G. Bacterial meningoencephalitis secondary to sinusitis: Imputability of nonsteroidal anti-inflammatory drugs?. Presse Med. 2016 Apr;45(4 Pt 1):473-5.

**Le deuxième** cas concerne un homme de 59 ans, diabétique et hypertendu, hospitalisé pour prise en charge d'une fasciite nécrosante des psoas, après prise de kétoprofène (Profenid®) et injection d'Altim® par voie radioguidée pour rachialgies chroniques (dernière injection 7 jours avant l'hospitalisation). Cette fasciite se compliquera d'un choc septique avec insuffisance rénale, épidurite et spondylodiscite. Après de multiples interventions chirurgicales et traitements antibiotiques, le patient récupère mais garde des séquelles.

## LE POINT SUR

# Encore trop d'erreurs d'administrations médicamenteuses en pédiatrie

Nous avons voulu vous présenter deux cas marquants révélateurs d'erreurs d'administration médicamenteuse de sirops en pédiatrie, malheureusement encore trop fréquentes.

**Le premier** cas concerne un enfant de 3 ans, pesant 16 kg, ayant reçu du tramadol en solution buvable dans les suites d'une amygdalectomie. La spécialité se présente sous forme d'un flacon avec un compte-gouttes de 10 ml. L'administration a été effectuée sans utiliser le compte-gouttes spécifique associé à la solution buvable du tramadol mais en utilisant une pipette spécifiquement dédiée au paracétamol en solution buvable. L'utilisation malheureuse de cette pipette a conduit à un surdosage en tramadol chez l'enfant : 50-100 mg, soit 3,13 à 6,25 mg/kg au lieu des 1-2 mg/kg/prise recommandés, avec dépression respiratoire, troubles de la conscience, puis à son décès.

Ces deux cas nous incitent à solliciter votre vigilance sur les nombreuses causes d'erreurs médicamenteuses possibles chez nos jeunes patients.

Des mesures correctives sur certains flacons sont intervenues ces derniers mois, relayées par la presse scientifique, mais des efforts sont encore à fournir, tant sur le conditionnement de ces spécialités que sur les informations qu'il est important d'apporter au moment de la prescription, la délivrance, ou encore de l'administration par les familles.

**Le deuxième** cas concerne un enfant de 4 ans et pesant 15 kg, chez lequel du Théralène® (contenant le principe actif alimémazine) en forme sirop titré à 0.05% avait été prescrit pour une insomnie sur un terrain d'hyperactivité. Au moment de la délivrance du médicament par le pharmacien, une confusion dans les formes pharmaceutiques a été à l'origine d'une erreur médicamenteuse, les étiquetages étant similaires : en effet, un flacon-goutte 4% a été délivré à la place du sirop 0.05%. Ainsi, 280 mg (soit 280 gouttes correspondant à 7 mL) au lieu des 1,8 à 3.7 mg/prise recommandés pour son poids ont été administrés à l'enfant, aboutissant à un surdosage franc. L'enfant n'arrivant pas à se réveiller le lendemain matin, a été hospitalisé. Il a dormi 48 heures avant de pouvoir rentrer à son domicile avec une évolution favorable.



N'hésitez pas à nous remonter toute erreur ou risque d'erreur liée à la manipulation de traitements et particulièrement en pédiatrie.

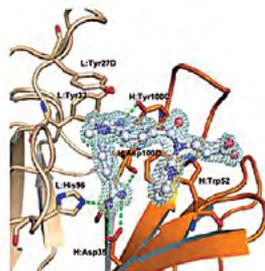
# Quels antidotes pour les nouveaux anticoagulants oraux directs ?

De nombreuses questions nous ont été posées sur la prise en charge d'un saignement ou d'une réversion de l'effet anticoagulant avec les nouveaux anticoagulants oraux directs.

**D**epuis novembre 2015, l'idarucizumab (Praxbind®), antidote spécifique du dabigatran (Pradaxa®) est disponible en France. Cet anticorps monoclonal humanisé de structure proche de la thrombine, se lie spécifiquement et avec une grande affinité au dabigatran. En effet, il agit de manière compétitive en déplaçant le dabigatran de sa cible (la thrombine, ou Facteur IIa), son affinité lui étant 350 fois supérieure. Il est indiqué quand une réversion rapide des effets anticoagulants est requise, c'est-à-dire soit pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes ne pouvant être différées, soit en cas de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés.

L'idarucizumab, à la posologie fixe de deux fois 2,5 g, doit être administré par voie intraveineuse sous forme de deux perfusions consécutives de 5 à 10 minutes chacune, ou sous forme de bolus.

La réversion de l'anticoagulation est observée très rapidement, en quelques minutes. Un dosage spécifique des concentrations de dabigatran doit être réalisé avant et après l'administration de l'antidote. Une deuxième dose d'idarucizumab pourra être administrée en cas de réapparition de dabigatran circulant et d'un saignement cliniquement pertinent ou menaçant le pronostic vital ou encore de nécessité d'une seconde intervention chirurgicale.



## Attention

Comme précisé, il s'agit d'un antidote spécifique du dabigatran, qui est inactif vis-à-vis des autres anticoagulants oraux directs disponibles. D'autres antidotes spécifiques sont en cours de développement, en particulier l'andexanet alfa, molécule recombinante du facteur Xa, permettant une réversion spécifique des anticoagulants oraux directs anti-Xa tels que l'apixaban (Eliquis®), l'édoxaban (Lixiana®) ou le rivaroxaban (Xarelto®).

Le CRPV de Nice effectue le suivi national de pharmacovigilance de ce nouveau traitement ; nous attendons de votre part toute observation d'effet indésirable éventuel lié à l'utilisation de cet antidote.

# Risque d'interaction médicamenteuse entre escitalopram et tamoxifène

Le tamoxifène, anti-oestrogénique largement utilisé dans le traitement du cancer du sein hormono-dépendant, présente des interactions médicamenteuses connues avec différents traitements antidépresseurs.

Beaucoup d'antidépresseurs ont un effet inhibiteur du CYP450 2D6, qui intervient dans la métabolisation du tamoxifène en son métabolite actif. Ainsi, l'association de ces molécules entraîne un risque de baisse d'efficacité du tamoxifène (par diminution du taux de son métabolite actif) et donc un risque de récidence. Cependant, le contexte néoplasique est pourvoyeur de syndromes dépressifs, et le tamoxifène semble majorer ces symptômes. La prescription d'antidépresseurs est donc dans la plupart des cas appropriée. Quelle molécule prescrire alors, et comment les associer au traitement anti-cancéreux sans faire courir de risque supplémentaire de rechute à vos patientes ?

## Notre commentaire :

Références bibliographiques :  
Vidal/Thériaque/Micromedex

Chubak J, Bowles EJ, Yu O, Buist DS, Fujii M, Boudreau DM. Breast cancer recurrence in relation to antidepressant use. *Cancer causes control* (2016) 27: 125-136

Binkhorst L, Bannink M, de Bruijn P, Ruit J, Droogendijk H, van Alphen RJ, den Boer TD, Lam MH, Jager A, van Gelder T, Mathijssen RH. Augmentation of endoxifen exposure in tamoxifen-treated women following SSRI switch. *Clin pharmacokinetics* (2016) 55 : 249-255

Ce phénomène d'inhibition est surtout décrit pour la duloxétine, la paroxétine et la fluoxétine, puissants inhibiteurs du CYP450 2D6. Leur association au tamoxifène est donc déconseillée.

A noter cependant que ces deux molécules ont chacune la propriété d'allonger la durée de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, effet qui risque de s'ajouter lors de la co-prescription et donc à prendre en compte.

D'autres antidépresseurs sont disponibles et non inhibiteurs du CYP450 2D6 (tricycliques, miansérine, mirtazapine par exemple), mais présentent d'autres effets indésirables, à mettre en balance avec les bénéfices attendus.

Au total, co-prescrire escitalopram et tamoxifène n'est pas une contre-indication mais une précaution d'emploi, que vous devez évaluer en fonction des comorbidités de votre patiente et des risques encourus.

Si vous réalisez un électrocardiogramme, nous vous rappelons que les valeurs normales supérieures du QT corrigé sont de 450 ms chez l'homme et de 470 ms chez la femme.

## LE POINT SUR

# Ginkor Fort® : risque tératogène?

Ce médicament, disponible dans les troubles de la circulation veineuse, dispose d'une vitrine internet mettant en évidence une femme enceinte, avec un accent tout particulier sur la pathologie hémorroïdaire de cette dernière. Cette illustration est peut-être inappropriée, car outre les effets indésirables de type digestif (douleurs abdominales hautes, nausées, diarrhée...) et certaines réactions anaphylactiques et angioedèmes rapportés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance, la potentialité de malformations congénitales, très rares, pourrait prochainement en contre-indiquer la prescription au cours du premier trimestre de la grossesse.

## Bon usage de Diane 35®

Diane 35®, (2 mg d'acétate de cyprotérone et 35 µg d'éthinylestradiol) n'a comme indication que l'acné modérée à sévère dans un contexte d'hyperandrogénie chez la femme en âge de procréer. Il s'agit donc d'un traitement dermatologique pour lequel le rapport bénéfice/risque, dont il fut tant question récemment, est positif. C'est dans ce cas là uniquement que ce médicament assure son activité anticonceptionnelle.

**Ce n'est pas une « pilule anticonceptionnelle » à prescrire sans acné modérée à sévère ni hirsutisme. Les mêmes causes ayant les mêmes effets, il est sain de le rappeler à tous les prescripteurs !**

## Le bon usage de la nitrofurantoïne

**S**elon les dernières recommandations de la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française) et de l'ANSM, la nitrofurantoïne doit être réservée au traitement curatif des infections urinaires documentées, chez la femme et la fille de plus de 6 ans uniquement, pour une durée brève, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice/risque ne peut être utilisé par voie orale. Une exception est possible en cas de traitement à débiter d'urgence, ou en cas d'antécédent connu de cystites récidivantes dues à des BMR.

Une étude menée depuis la mise en place des nouvelles restrictions d'utilisation de mars 2012 a montré que 60% des prescriptions étaient encore réalisées hors AMM, dont 15% chez les hommes, 45% sans examen cyto bactériologique des urines préalable, et 8% pour une durée excédant 8 jours. Malgré une amélioration récente du taux d'utilisation non conforme, ce chiffre aux alentours de 60% reste encore trop élevé à ce jour ; cette molécule est à l'origine d'effets indésirables rares mais graves, hépatiques et pulmonaires.

Ainsi nous vous rappelons les nouvelles règles de bon usage :

Une durée de traitement limitée à 7 jours (en curatif)

- Des posologies de 100 mg 3 fois par jour chez la femme adulte, et de 5-7 mg/kg/j en 3 fois chez la fille de plus de 6 ans
- Une information à donner aux patientes sur les signes évocateurs d'une atteinte pulmonaire et/ou hépatique, et sur les risques d'une éventuelle réintroduction
- Une surveillance accrue de la fonction rénale chez les personnes âgées (la nitrofurantoïne étant contre-indiquée en cas de clairance < 60 mL/min).

Nous profitons de cette mise au point sur la nitrofurantoïne pour vous rappeler les dernières recommandations d'antibiothérapie dans le traitement des infections urinaires (ne sont abordées ni les infections à BLSE ni les cas particuliers) :

## FEMME :

### Cystite aiguë simple : traitement probabiliste

- 1/ fosfomycine-trométamol en prise unique
- 2/ pivmécillinam pendant 7 jours
- 3/ ciprofloxacine ou ofloxacine en prise unique ou nitrofurantoïne pendant 5 jours

### Cystite aiguë à risque de complication :

ECBU systématique, adapté à l'antibiogramme si possible

- 1/ amoxicilline pendant 7 jours ou pivmécillinam pendant 7 jours
- 2/ nitrofurantoïne pendant 7 jours ou triméthoprine pendant 5 jours
- 3/ amoxicilline-acide clavulanique pendant 7 jours ou céfixime pendant 7 jours

### Cystite récidivante : traitement curatif similaire à la cystite simple

#### Prophylaxie :

- 1/ règles hygiéno-diététiques
- 2/ triméthoprine-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) ou fosfomycine-trométamol après ECU stérile

### Pyélonéphrite aiguë simple : Traitement probabiliste adapté secondairement pendant 7 jours (sauf pour le TMP-SMX : 10-14 jours)

C3G en IV ou fluoroquinolones per os si non pris dans les 6 mois

### Pyélonéphrite aiguë à risque de complication non grave :

C3G IV ou fluoroquinolones per os pendant 10 à 14 jours

### Pyélonéphrite aiguë grave :

C3G + aminosides en secteur hospitalier pendant 10 à 14 jours (voire plus si abcès rénal...)

### Relais avec antibiogramme :

BLSE + : fluoroquinolones, TMP-SMX voire amoxicilline-acide clavulanique si CMI suffisante

BLSE - : amoxicilline +/- acide clavulanique, céfixime, fluoroquinolones, TMP-SMX

## HOMME :

### Traitement probabiliste similaire à celui des pyélonéphrites aiguës

ECBU nécessaire si risque de complication (traitement idéal par fluoroquinolones, ou TMP-SMX au minimum pendant 14 jours)

#### Références bibliographiques :

ANSM : Nitrofurantoïne : rappel sur le respect des indications et le bon usage, Mai 2016

ANSM : Etude d'utilisation de la nitrofurantoïne en France, Période mars 2012-février 2015, Rapport d'étude, version du 03/02/2016

SPILF, Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, Mise au point, 2015

# Apnée du sommeil et médicaments

Le diagnostic de pathologie iatrogène médicamenteuse est régulièrement évoqué lorsqu'il s'agit d'une éruption cutanée, d'une hépatite ou d'une atteinte hématologique (thrombopénie, agranulocytose ...)



## *Y pense-t-on également devant d'autres troubles tels que l'apnée du sommeil ?*

**L**e réseau national des Centres régionaux de pharmacovigilance a examiné les cas d'apnées du sommeil pouvant être révélées ou exacerbées par des médicaments au sein d'un travail mené dans la Base Nationale de PharmacoVigilance jusqu'en juin 2014. Cette étude a révélé que les psychotropes (benzodiazépines, neuroleptiques) et les opioïdes étaient les médicaments les plus impliqués dans la survenue d'apnée du sommeil ou d'aggravation d'apnée du sommeil préexistante.

Ce travail a été complété par une étude internationale menée sur la base mondiale de pharmacovigilance de l'OMS (Vigibase®) qui permet d'identifier un certain nombre de médicaments pouvant être impliqués dans la survenue ou l'aggravation d'apnées du sommeil. Dans ce travail, l'exposition à l'oxybate de sodium, le rofécoxib, l'acide alendronique, la quétiapine, la digoxine et l'ésoméprazole était associée à un risque augmenté de survenue d'apnée du sommeil.

Plus récemment, des syndromes d'apnée du sommeil ont été décrits chez des patients sous baclofène (utilisé en hors AMM dans les troubles du comportement alimentaire) ou dans l'alcoolodépendance.

Le mécanisme de survenue de ces apnées du sommeil n'est à ce jour pas clairement élucidé mais la composante sédatrice ou dépressive de ces molécules (antagonistes des récepteurs à l'histamine H1, agonistes des récepteurs opioïdes ou agoniste des récepteurs au GABA) pourrait expliquer leur implication dans l'apparition ou l'aggravation de ce trouble.

Bien que de nombreux facteurs tels que le sexe masculin, l'obésité ou la prise d'alcool soient connus pour favoriser la survenue d'apnées du sommeil, ces données récentes devraient conduire à rechercher les expositions à ces médicaments notamment ceux ayant des propriétés dépressogènes au niveau central (molécules opioïdes ou sérotoninergiques ou antihistaminiques ou GABAergiques). La réalisation d'une polysomnographie pendant la période d'exposition au médicament permet d'évaluer les caractéristiques de ce trouble et le renouvellement de cette exploration après l'arrêt du médicament suspecté permet d'objectiver chronologiquement le rôle du médicament.

#### Références bibliographiques :

Linselle M, Montastruc F, Jantzen H, Valnet-Rabier MB, Haramburu F, Coquerel A, Gouraud A, Perault-Pochat MC, Bagheri H, Montastruc JL. Drugs and Sleep Apneas? A review of the French Pharmacovigilance database. *Thérapie*. 2015 Jul-Aug;70(4):347-50

Linselle M, Montastruc F, Bondon-Guillon E, Moulis F, Abadie D, Durrieu G, Bagheri H, Montastruc JL. Can drugs induce or aggravate Sleep Apneas? A case/non-case Study in Vigibase®, the WHO Pharmacovigilance Database. *Fundam Clin Pharmacol*. Apr 2016; Volume 30 (S1):5-24

Compte rendu du CT de Pharmacovigilance décembre 2015 :

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/a3941c33e30274977d61bc5dccc4a23f.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a3941c33e30274977d61bc5dccc4a23f.pdf)

Olivier PY, Joyeux-Faure M, Gentina T, Launois SH, d'Ortho MP, Pépin JL, Gagnadoux F. Severe Central Sleep Apnea Associated With Chronic Baclofen Therapy: A Case Series. *Chest*. 2016 May;149(5):e127-31.

# Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle



## diméthylhydrinate (Mercalm<sup>®</sup>, Nausicalm<sup>®</sup>), diphénhydramine (Nautamine<sup>®</sup>) : Risque d'abus et d'usage détourné

La diphénhydramine (Nautamine<sup>®</sup>) et le diméthylhydrinate (Nausicalm<sup>®</sup> et Mercalm<sup>®</sup>) sont des antihistaminiques H1 dits « de 1<sup>ère</sup> génération » qui possèdent également des propriétés adrénolytiques et anticholinergiques utilisées dans la prévention et le traitement du mal des transports.

Leur usage détourné à des fins récréatives a été identifié chez les adolescents mais aussi chez des patients souffrant de troubles psychotiques ou ayant des antécédents d'abus et/ou de pharmacodépendance. Leur mésusage conduit parfois à des cas de syndromes de sevrage, de syndromes atropiniques, de troubles neurologiques et cardiaques, ayant parfois abouti à une hospitalisation.

Dorénavant, les spécialités Nautamine<sup>®</sup>, Mercalm<sup>®</sup> et Nausicalm<sup>®</sup> ne sont plus en accès libre en officine. L'ajout d'une information sur les risques d'abus et de pharmacodépendance a été effectué et harmonisé dans le résumé des caractéristiques du produit de ces spécialités. La vigilance est recommandée aux prescripteurs et aux pharmaciens concernant ces demandes.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mercalm-Nausicalm-dimethyhydrinate-Nautamine-diphenhydramine-Risque-d-abus-et-d-usage-detourne-Point-d-information>

## Kétoconazole par voie topique (Kétoderm<sup>®</sup> et génériques) : informations sur les populations cibles

Dorénavant, en raison de données limitées sur l'utilisation des spécialités à base de kétoconazole par voie topique, les recommandations suivantes doivent être appliquées :

- les spécialités à base de kétoconazole 2%, crème, sont strictement réservées à l'adulte, dans le traitement topique des infections de la peau à dermatophytes, des candidoses cutanées et du *Pityriasis versicolor*
- les spécialités à base de kétoconazole 2%, gel en sachet, sont indiquées chez l'adulte et l'adolescent (>12 ans) dans le traitement de la dermatite séborrhéique
- les spécialités à base de kétoconazole 2%, gel en récipient unidose, sont strictement réservées à l'adulte et à l'adolescent dans le traitement du *Pityriasis versicolor*.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Ketoconazole-par-voie-topique-Ketoderm-et-generiques-informations-sur-les-populations-cibles-de-ces-specialites-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

## Préviscan<sup>®</sup> (fluindione) et Permixon<sup>®</sup> (Serenoa repens) : confusion pouvant être à l'origine de manifestations hémorragiques parfois graves

Plusieurs erreurs de délivrance entre les spécialités Permixon<sup>®</sup> (Serenoa repens 160 mg) et Préviscan<sup>®</sup> (fluindione 20 mg) ont été rapportées. Ces erreurs sont principalement dues à des ordonnances manuscrites peu lisibles et ont entraîné dans certains cas des conséquences graves pour les patients, notamment des effets hémorragiques. Il est donc recommandé aux professionnels de santé d'être vigilants lors des prescriptions et délivrances de ces deux spécialités (et bien sûr d'écrire de façon lisible).

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Previscan-R-fluindione-et-Permixon-R-Serenoa-repens-confusion-pouvant-etre-a-l-origine-de-manifestations-hemorragiques-parfois-graves-Lettre-aux-professionnels-de-sante>



## Nouvelle recommandation importante pour le dépistage du virus de l'hépatite B avant l'initiation d'un traitement par pomalidomide (Imnovid<sup>®</sup>)

Le pomalidomide est indiqué dans le traitement du myélome multiple, en association à la dexaméthasone. De rares cas de réactivation du virus de l'hépatite B ont été rapportés sous pomalidomide associé à la dexaméthasone chez des patients ayant des antécédents d'infection par le VHB. Certains de ces cas ont évolué vers une insuffisance hépatique aiguë et conduit à l'arrêt du traitement. Il est rappelé que la sérologie VHB doit être déterminée avant l'instauration d'un traitement par pomalidomide. De plus il est recommandé de consulter un médecin spécialisé pour les patients présentant un résultat positif au VHB.

Il est rappelé que le statut sérologique du VHB doit être déterminé, y compris chez les patients présentant une sérologie positive pour les anticorps anti-HBc et négative pour l'antigène AgHBs. Ces patients doivent être surveillés tout au long du traitement afin de détecter tout signe d'infection active par le VHB.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Pomalidomide-Imnovid-R-nouvelle-recommandation-importante-pour-le-depistage-du-virus-de-l-hepatite-B-avant-l-initiation-du-traitement-Lettre-aux-professionnels-de-sante>



## Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle

### Aflibercept (Zaltrap®) et risque d'ostéonécrose de la mâchoire

L'aflibercept est utilisé en association avec l'irinotécan, le 5-fluorouracile et l'acide folinique chez l'adulte, dans le traitement du cancer colorectal métastatique résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine.

Des observations d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportées au cours de ce traitement. Parmi ces cas, certains patients avaient reçu un traitement concomitant à base de biphosphonates ; nous vous rappelons que l'ostéonécrose est un risque bien identifié des biphosphonates. Ce risque semble majoré quand l'aflibercept et les biphosphonates sont administrés de façon concomitante ou séquentielle. Il est recommandé de réaliser un examen bucco-dentaire ainsi que des soins dentaires préventifs avant d'instaurer un traitement par aflibercept. Enfin il est déconseillé de réaliser des interventions dentaires invasives, si elles peuvent être évitées, chez les patients traités par aflibercept et qui ont précédemment reçu ou reçoivent des biphosphonates.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Zaltrap-R-aflibercept-informations-relatives-au-risque-d-osteonecrose-de-la-machoire-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

### Natalizumab (Tysabri®) : mise à jour des mesures de réduction du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive

Le natalizumab est un traitement de fond de la sclérose en plaques. En raison du risque accru de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) au cours de ce traitement, l'Agence Européenne du Médicament a jugé nécessaire de revoir les données disponibles et la prise en charge des patients sous ce traitement. De nouvelles recommandations de suivi (IRM, sérologie, index du titre d'anticorps anti VJC) en fonction du risque de LEMP sont proposées pour les patients traités par natalizumab. Une mise à jour de l'évaluation du risque de LEMP a également été revue chez le patient ayant une sérologie anticorps anti VJC positive.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Natalizumab-Tysabri-R-mise-a-jour-des-mesures-de-reduction-du-risque-de-LEMP-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

### Mycophénolate mofétil (CellCept® et génériques) et mycophénolate sodique (Myfortic®) : risque de tératogénéité et recommandations de bon usage

Nous vous rappelons que le mycophénolate mofétil a été identifié comme étant un agent tératogène majeur chez l'homme. Il peut en effet être responsable d'une augmentation du risque d'avortements et de malformations congénitales en cas d'exposition au cours de la grossesse. Ce risque doit être pris en compte lors de la prescription chez la femme en âge de procréer et chez l'homme sexuellement actif. Par conséquent, un matériel éducationnel est mis à disposition des professionnels de santé et des patients, ainsi qu'un formulaire d'accord de soins et de contraception qui doit être signé par le médecin prescripteur et par la patiente susceptible de procréer lors de chaque prescription initiale hospitalière semestrielle. Il est rappelé que ce formulaire conditionne la délivrance du médicament par le pharmacien et qu'il doit être signé dès à présent pour toutes initiations de traitements et ce dès que possible (au plus tard le 30 septembre 2016) pour les patients en cours de traitement.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Mycophenolate-mofetil-CellCept-R-et-generiques-et-mycophenolate-sodique-Myfortic-R-risque-important-de-teratogenecite-Diffusion-d-un-materiel-educationnel-et-modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

### Restrictions concernant l'utilisation d'idelalisib (Zydelig®) dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et du lymphome folliculaire (LF) en rechute

Suite à la parution des résultats intermédiaires de trois essais cliniques mettant en évidence une augmentation du nombre de décès liés à des infections chez les patients traités par idelalisib, des mesures temporaires ont été mises en place dans l'attente des résultats finaux.

Ainsi, chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique et présentant une délétion 17p ou une mutation TP53, l'idelalisib ne doit dorénavant pas être instauré comme traitement de première intention. Si ces patients sont déjà traités par idelalisib en première intention, il est recommandé aux médecins d'évaluer le rapport bénéfice risque individuel avant de continuer le traitement.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Idelalisib-Zydelig-R-restrictions-concernant-son-utilisation-dans-le-traitement-de-la-leucemie-lymphoide-chronique-LLC-et-du-lymphome-folliculaire-LF-en-rechute-a-la-suite-de-nouveaux-resultats-d-essais-cliniques-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

### Déremboursement des spécialités à base d'olmésartan dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle

Les spécialités à base d'olmésartan ne seront plus remboursées, à la suite d'un avis rendu par la HAS. Cette décision, prise par Arrêté, entrera en vigueur en 2016 et repose sur plusieurs éléments mettant en évidence un risque très rare d'entéropathies graves non retrouvé avec les autres ARA II, en regard des alternatives thérapeutiques existantes. Ainsi, ces éléments ont conduit la HAS à conclure à un service médical rendu (SMR) insuffisant. Il est recommandé au patient de consulter un médecin pour une réévaluation du traitement et de ne pas arrêter brutalement le traitement.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Deremboursement-des-specialites-a-base-d-olmesartan-dans-le-traitement-de-l-hypertension-arterielle-Communique>



.....

Déclarez-nous vos effets indésirables sur  
<http://centre-pharmacovigilance-nice.fr>

.....

Centre Régional de Pharmacovigilance  
et d'Information sur le Médicament

HÔPITAL DE CIMIEZ - CS 91179 - 06003 NICE CEDEX 1  
Tél. : 04.92.03.47.08 - FAX : 04.92.03.47.09  
[pharmacovigilance@chu-nice.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-nice.fr) - <http://centre-pharmacovigilance-nice.fr>

Ont participé à ce numéro :

**CRPV de Nice :**

Sofia Berriri, Milou-Daniel Drici, Audrey Lagneau, Alexandre Marianna,  
Fanny Rocher, Anne Spreux, Caroline Vigier.

**CRPV de Marseille-Provence Corse :**

Joëlle Micallef, Anne Default, Frank Rouby, Marie Boyer,  
Jacqueline Ponte, Brigitte Gueniot, Delphine Castellan, Farid Kheloufi

