

Bulletin d'information

Editorial.....	1
Cabergoline à faible posologie et risque de valvulopathies.....	1
Acide valproïque et grossesse.....	2
Des documents d'aide au bon usage de Diane 35.....	3
Renforcement des règles de prescription de l'isotrétinoïne.....	4
Obligation d'information sur les effets indésirables des médicaments	4
Réponse au dernier petit problème de pharmacovigilance	5
Nouveau petit problème de pharmacovigilance	5

Editorial

Pr Marie-Laure LAROCHE

Informez-vous suffisamment vos patients et patientes sur les effets indésirables des médicaments que vous leur prescrivez ?

Dans ce nouveau bulletin, le résumé d'une histoire judiciaire récente indique que l'absence d'information sur les risques des médicaments peut être considérée comme une faute médicale.

Grâce à notre bulletin, vous retrouvez régulièrement les actualités de pharmacovigilance qui vous permettent de maintenir vos connaissances sur les effets des médicaments et de sécuriser votre prescription.

Notre journée régionale de pharmacovigilance vous permet aussi d'avoir ces informations. Cette année, le thème porte sur «**Médicaments et diabète : actualités**». Nous vous attendons nombreux pour la 2^{ème} **Journée de Pharmacovigilance le samedi 21 mars 2015** à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Limoges. L'inscription est gratuite.

Bien à vous

Cabergoline à faible posologie et risque de valvulopathies

Stéphanie TEILLAUMAS (externe en Pharmacie)
et Dr Claire FILLOUX

La cabergoline (DOSTINEX, cabergoline SANDOZ, cabergoline TEVA) est un **agoniste dopaminergique dérivé de l'ergot de seigle** doté d'une activité inhibitrice de la sécrétion de prolactine. Cette molécule agit par stimulation directe des récepteurs dopaminergiques au niveau des cellules lactotropes de l'hypophyse. Elle a un effet inhibiteur de la prolactine dose-dépendant et de longue durée. C'est la raison pour laquelle elle est indiquée en France dans l'hyperprolactinémie (idiopathique ou liée à un adénome hypophysaire). La cabergoline serait également responsable de l'activation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2B} très abondants dans l'endocarde au niveau valvulaire.

Il est maintenant bien établi que les alcaloïdes de l'ergot de seigle dans leur ensemble, peuvent être impliqués dans le développement d'un processus fibrotique au niveau des valves

cardiaques. Ce risque de valvulopathie est augmenté pour des posologies de cabergoline supérieures à 3 mg/semaine, lors de traitements au long cours ou en cas d'administration ancienne ou concomitante de médicaments susceptibles d'entraîner des atteintes similaires tels que d'autres dérivés de l'ergot de seigle, dérivés amphétaminiques (benfluorex et autres anorexigènes).

De rares cas de valvulopathies associés à l'administration de cabergoline à faible posologie dans le traitement de l'hyperprolactinémie sont retrouvés dans la littérature. Les symptômes, peut-être liés à des doses cumulées, peuvent apparaître plusieurs mois à plusieurs années après le début du traitement. Quelques cas d'atteintes valvulaires (mitrale et/ou aortique et/ou tricuspide) liés à ce médicament figurent dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), notamment un cas survenu à la posologie de 0,5 mg/semaine chez une femme de 53 ans après 7 mois de traitement.

Une mise à jour du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) précise désormais que pour les patients traités par la cabergoline au long cours, quelle que soit la posologie, la nécessité d'une évaluation cardiovasculaire comprenant notamment une échocardiographie avant l'instauration du traitement, puis tous les 6 à 12 mois, afin de détecter une éventuelle pathologie valvulaire (symptomatique ou non).

La découverte de tels effets indésirables impose l'arrêt de l'administration de la cabergoline et contre-indique sa réadministration. Les troubles valvulaires peuvent régresser à l'arrêt du traitement mais sont rarement totalement réversibles.

Le mécanisme de ces valvulopathies cardiaques n'est pas entièrement élucidé mais l'hypothèse la plus vraisemblable serait la stimulation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2B} du revêtement valvulaire.

Acide valproïque et grossesse

Dr Anne COUBRET

L'acide valproïque (métabolite du divalproate de sodium et du valpromide) est tératogène : il multiplie par 3 à 4 le risque malformatif inhérent à toute grossesse qui est de l'ordre de 2 à 4 %. Ce risque est dose-dépendant mais existe tout de même à faible posologie (<700 mg/j).

Les malformations le plus souvent rencontrées sont :

- des cardiopathies,
- des anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida...),
- des fentes labiopalatines,
- des hypospadias,
- des malformations du rein, des membres,
- des crâniosténoses,
- une dysmorphie faciale caractéristique.

A ce sur-risque malformatif s'ajoute un risque de troubles graves du développement des enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque tout au long de la grossesse (30 à 40 % des cas). Ces problèmes ne sont visibles qu'après l'accouchement et se révèlent au cours du développement de l'enfant, contrairement aux malformations qui surviennent pendant l'embryogenèse (au cours du 1^{er} trimestre) et qui sont détectables pendant la grossesse grâce à l'échographie.

Les troubles du développement sont aussi dose-dépendants et se manifestent par :

- une diminution du QI global,
- une diminution du QI verbal,
- des troubles envahissants du comportement.

La période à risque concerne toute la grossesse.

En fin de grossesse, la prise d'acide valproïque expose à un risque de saignement de la mère et du nouveau-né pendant et après l'accouchement (en raison d'une thrombopénie et d'une diminution du taux de fibrinogène).



L'ANSM a alerté les professionnels de santé en décembre 2014 à la suite d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque à l'échelle européenne des spécialités à base de valproate et dérivés.

Les mises en garde relatives à l'utilisation de ces médicaments ont été renforcées. L'ANSM rappelle donc que :

- le valproate de sodium et ses dérivés ne doivent pas être prescrits pour le traitement de l'épilepsie ou des troubles bipolaires pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer, ainsi

qu'aux filles et aux adolescentes, sauf en cas de réelle nécessité,

- le traitement par valproate doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste de l'épilepsie ou du trouble bipolaire,
- le rapport bénéfice/risque du traitement par valproate devra être évalué attentivement avant la première prescription ainsi qu'à chaque contrôle régulier du traitement, lorsqu'une jeune fille atteint la puberté et lorsqu'une femme envisage une grossesse ou qu'elle est enceinte,
- les patientes traitées doivent être informées et avoir compris les risques pendant la grossesse et l'intérêt de la surveillance.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Valproate-et-derives-Depakine-R-Depakote-R-Depamide-R-Micropakine-R-et-generiques-risque-d-issues-anormales-de-grossesse-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Retrouver notre sélection d'alertes de l'ANSM sur notre site web : www.sante-limousin.fr/pharmacovigilance
« Rubrique Actualités »

Des documents d'aide au bon usage de Diane 35

Dr Claire FILLOUX



A la suite du déclenchement par voie médiatique du scandale des « pilules » fin 2012, l'ANSM avait décidé la suspension d'AMM de Diane 35 et de ses génériques. Une procédure de réévaluation de Diane 35 et des contraceptifs oraux de 3^{ème} et 4^{ème} générations a, en parallèle, été organisée par l'European Medicine Agency (EMA). Le rapport bénéfice/risque de l'association acétate de cyprotérone 2 mg/ éthinyloestradiol 35 µg (ACP/EE) s'est révélé favorable et a conduit à la remise sur le marché français de Diane 35

et de 3 de ses génériques (Minerva, Evepar et ACP/EE Teva) en janvier 2014.

L'indication est désormais limitée au « traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes (associée ou non à une séborrhée) après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques et/ou de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer ».

Compte tenu des effets indésirables de nature thromboembolique rares mais graves, et afin de minimiser les risques, cette réintroduction sur le marché a été associée à la mise à disposition d'un document d'aide à la prescription qui énumère les contre-indications et les facteurs de risque susceptibles d'affecter la patiente. Ce document doit également permettre au prescripteur de s'assurer que la patiente a compris les risques du traitement et qu'elle est en capacité d'identifier toute manifestation clinique ou signe évocateur de thrombose.

Un « carnet patiente » (bientôt directement inséré dans la boîte de plaquettes) rappelle qu'en raison des propriétés contraceptives de Diane 35 (ou d'un de ses génériques), ce traitement ne doit pas être utilisé avec d'autres contraceptifs hormonaux. Ce « carnet patiente » mentionne aussi le risque thrombogène accru et la conduite à tenir devant des symptômes évocateurs de thrombose veineuse profonde (phlébite), d'embolie pulmonaire, d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique. Une recommandation sur la nécessité de l'arrêt de la consommation de tabac est mentionnée dans la brochure. Il est aussi précisé que la manifestation des troubles thromboemboliques a lieu le plus souvent lors de la première année d'utilisation ou de la reprise de Diane 35 après une interruption d'un mois ou plus.

▼ Diane 35 fait l'objet d'une surveillance renforcée visant à identifier toute nouvelle information relative à la sécurité. Des pharmaciens nous ont alertés sur la prescription de Diane 35 chez des jeunes femmes ne présentant aucun signe visible d'acné, de séborrhée ou d'hirsutisme. Le mésusage semble persister...affaire à suivre... !

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Diane-35-et-ses-generiques-mise-a-disposition-de-documents-pour-minimiser-le-risque-thromboembolique-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Renforcement des règles de prescription de l'isotrétinoïne

Dr Claire FILLOUX

Compte tenu de la tératogénicité et des effets indésirables de nature psychiatrique de l'isotrétinoïne (dépression, idées suicidaires, etc.), l'ANSM a jugé prioritaire la réévaluation du rapport bénéfice/risque de ce médicament.

Pour mémoire, l'isotrétinoïne, (Curacné®, Contracné®, Procuta®, Acnetrait®) est administrée par voie orale en 2^{ème} intention contre les acnés sévères résistantes au traitement classique composé d'antibiotiques systémiques et/ou de traitements topiques.

Afin de minimiser les risques liés à l'utilisation de ce médicament et tout particulièrement les risques en cas de grossesse, les conditions de prescription et de délivrance ont été renforcées.

- La **prescription initiale est désormais réservée aux seuls dermatologues**. Elle comporte les conditions énoncées dans le « Programme de Prévention de la Grossesse » avec, en particulier, la compréhension par la patiente du risque tératogène, la **nécessité d'une contraception efficace** et l'acceptation de la réalisation d'un test de grossesse avant chaque prescription et ce, jusqu'à 5 semaines après la fin du traitement.
- La **durée de prescription est limitée à un mois pour les femmes en âge de procréer**.
- L'ordonnance de renouvellement peut être faite par le médecin généraliste.
- Le pharmacien doit vérifier, **avant chaque délivrance**, les mentions obligatoires qui figurent sur le « carnet patiente » remis par le dermatologue, dont la **date du test de grossesse, le résultat du test de grossesse et la méthode de contraception**.

Il est indispensable que le pharmacien s'assure de la régularité des prescriptions et surveille les mentions réglementaires avec le contrôle effectif, dans les délais recommandés, des résultats du test de grossesse à chaque prescription. Des données de pharmacovigilance montrent, hélas encore, la survenue de grossesses sous isotrétinoïne, ce qui n'est plus acceptable aujourd'hui.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Ce-qu-il-faut-savoir-avant-de-commencer-un-traitement-par-isotretinoine-orale>

http://www.meddispar.fr/content/search?search_by_name=isotretinoine&search_by_cip=&btn_ok=Rechercher

Obligation d'information sur les effets indésirables des médicaments

Pr Marie-Laure LAROCHE

L'affaire : un patient se voit prescrire en juillet 2003 par son dermatologue du Procuta Gé (isotrétinoïne) pour une acné sévère. Il présente alors une hépatite et des troubles intestinaux, puis une rectocolite hémorragique (RCH) conduisant à une colo-proctectomie totale en janvier 2005. Le patient a recherché la responsabilité du laboratoire et du médecin prescripteur sous le prétexte du manquement à l'obligation d'information.

Cadre juridique : en effet, il pèse sur les laboratoires pharmaceutiques l'obligation d'information des consommateurs, *via* la notice, sur les risques associés à la prise du produit. Le non-respect peut conduire à qualifier le produit de défectueux.

Le médecin a aussi une obligation d'information. Le manquement fautif à l'obligation d'information du praticien, comme les autres fautes médicales, s'apprécie au regard des données acquises de la science, et ce depuis l'arrêt Mercier. Le juge devra donc, à l'aide de l'expertise mais également de la littérature médicale pertinente, reconstruire l'état des connaissances au moment litigieux et déterminer si le médecin a été ou non coupablement négligent en s'abstenant d'informer son patient sur l'existence d'un risque, au regard de ce qu'il était normal de connaître à l'époque, et compte tenu du degré de spécialisation du praticien.

Décision : il s'avère qu'en 2003 « la RCH n'était pas considérée à l'époque, par la communauté médicale, comme un risque inhérent à la prise de Procuta Gé », le lien restant toujours discuté à ce jour. Par conséquent, ni le fabricant, ni le médecin n'avaient commis une faute en ne faisant pas état du risque de survenue de RCH. Enfin, la demande d'indemnisation à l'encontre de l'ONIAM a été également rejetée, le lien de causalité entre le traitement et la survenue de la RCH n'étant pas établi de manière certaine.

A retenir : l'absence d'information sur les risques des médicaments peut être considérée comme une faute médicale. Pensez à ce devoir d'information envers vos malades et laissez une trace écrite, dans vos dossiers médicaux de cette remise d'information !

Cour de cassation, audience du 18/6/2014, n° du pourvoi 13-15786

**Centre Régional de
Pharmacovigilance et d'information
sur les médicaments de Limoges**

Hôpital Dupuytren - C.H.U.
Bâtiment CBRS - 2^{ème} étage
2, avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex

Téléphone :

05 55 05 67 43

Télécopie :

05 55 05 62 98

Adresse de messagerie :

pharmacovigilance@chu-limoges.fr

**Réponse au dernier petit problème de
pharmacovigilance**

Dr Yves NOUAILLE

Question :

Un homme de 78 ans présente une éruption urticarienne depuis sa mise sous INIPOMP (pantoprazole) 20mg (1cp/jour), une quinzaine de jours auparavant, pour cause d'ulcère digestif.

Cliniquement, l'évènement est fortement évocateur d'une réaction immuno-allergique. Devant la perspective de la poursuite de ce traitement, existe-t-il un risque de réaction croisée à l'intérieur de la famille pharmacologique des inhibiteurs de la pompe à protons ?

Réponse :

Des réactions croisées entre les différents inhibiteurs de la pompe à protons sont rapportées mais ne se montrent nullement systématiques. Il s'agit de manifestations d'hypersensibilité, notamment d'urticaires, se manifestant à l'occasion de l'administration de prazoles différents (oméprazole, pantoprazole, etc.). Dans certains cas, les tests allergologiques étaient positifs pour le médicament incriminé mais également avec d'autres prazoles, *a priori* jamais administrés auparavant.

Des publications font apparaître que le lansoprazole pourrait être une alternative. Ainsi, des travaux rapportent que dans 1/3 des cas les patients qui avaient présenté une réaction d'hypersensibilité avec l'oméprazole, le pantoprazole ou l'ésooméprazole n'ont pas connu de récurrence avec le lansoprazole.

**Nouveau petit problème de
pharmacovigilance**

Pr Marie-Laure LAROCHE et Dr Claire FILLOUX

Une patiente de 76 ans est traitée de manière équilibrée depuis plusieurs années par MODOPAR (lévodopa, bensérazide) pour une maladie de Parkinson.

Quinze jours après avoir commencé un traitement par BEROCCA (association de vitamines et minéraux), elle présente une aggravation de sa maladie. L'administration de BEROCCA est interrompue et tout revient à la normale en moins d'une semaine.

Avez-vous une explication à cette interaction médicamenteuse ?

Nous vous donnons rendez-vous :

2^{ème} Journée Régionale de Pharmacovigilance

Samedi 21 mars 2015

9H00 à 13H00

Faculté de Médecine et Pharmacie de LIMOGES

Le thème portera sur « Médicaments et diabète : actualités »

- *Pharmacologie et Pharmacovigilance des nouveaux antidiabétiques*
(Pr L. MERLE, Pr M-L. LAROCHE et Dr Y. NOUAILLE)
- *Place des nouveaux antidiabétiques dans la prise en charge du diabète*
(Dr S. FOURCADE)
- *Points sur les médicaments diabétogènes*
(Dr H. GENIAUX)

Cette journée d'information est ouverte **gratuitement** à tous les professionnels de santé.

Inscrivez-vous dès à présent au 05.55.05.67.43
ou à l'adresse : pharmacovigilance@chu-limoges.fr