



## Bulletin d'information du Centre régional de pharmacovigilance de Bordeaux

Ce numéro et le précédent font un bref état des lieux de ce qui s'est passé depuis le mois d'août 2010 (voir Infos n° 105), dans un contexte particulièrement « chaud » pour la pharmacovigilance.

### • **Métoclopramide : toujours des erreurs, changement de spécialités pédiatriques**

Depuis toujours, des erreurs avec surdosage chez l'enfant sont notifiées avec le métoclopramide (Primpéran®). Pour essayer de diminuer ce risque, l'ancienne spécialité Primpéran® enfants nourrissons 2,6mg/mL, solution buvable avec pipette graduée en gouttes, est remplacée depuis octobre 2010 par deux spécialités :

- Primpéran® nourrissons et enfants, 2,6 mg/mL, solution buvable avec seringue graduée en kg pour enfants de 1 à 15 kg,
- Primpéran® enfants, 2,6 mg/mL solution buvable avec seringue graduée en kg pour enfants de 15 à 50 kg.

La posologie maximale par prise est de 0,1 mg/kg et la posologie maximale quotidienne de 0,4 mg/kg/j ; il est impératif de respecter un intervalle de 6h entre 2 prises (même en cas de vomissement après la prise).

Un anti-émétique dans le traitement symptomatique des vomissements non induits par des anticancéreux a-t-il encore sa place aujourd'hui dans la stratégie thérapeutique, *a fortiori* chez l'enfant ?

Françoise Haramburu

### • **Isotrétinoïne et symptômes dépressifs**

Le débat sur le risque de dépression, de tentative de suicide ou de suicide sous isotrétinoïne n'est toujours pas clos. Plusieurs études épidémiologiques n'ont pas permis de trancher. En novembre 2010, l'Afssaps a décidé de mettre en place une étude sur la possibilité de dépistage, en dermatologie, de symptômes dépressifs chez les adolescents, avant, pendant et après traitement.

Depuis des mois, de nombreuses voix s'élèvent pour demander le retrait du marché de l'isotrétinoïne. Il s'agit cependant d'un médicament efficace dans l'acné, qui correspond à un besoin, à condition que l'indication soit respectée (acné sévère résistante au traitement classique par antibiotiques par voie générale et traitement topique). Si de nombreux retraits du marché sont souhaitables sans trop d'état d'âme pour des médicaments qui n'ont guère d'utilité, ce n'est pas forcément le cas pour tous les médicaments, notamment ceux pour lesquels il n'y a pas d'alternative. Pourquoi ne pas demander systématiquement une consultation psychiatrique avant la mise sous traitement, une information du malade et de son entourage, une consultation psychiatrique en cas de doute en cours de traitement ? Est-ce bien raisonnable de demander aux dermatologues de devenir experts en diagnostic de la dépression ?

FH

### • **Voriconazole : risque de cancer épidermoïde après traitement prolongé ; rappel sur les effets hépatiques**

Le voriconazole (Vfend®) peut entraîner des réactions de phototoxicité. Des malades ayant présenté une phototoxicité et traités généralement plus de 6 mois ont présenté des cancers épidermoïdes. Parmi les facteurs favorisants identifiés, on retrouve le phototype, une exposition solaire prolongée, une immunodépression (le plus souvent chimiothérapie ou traitement immunosuppresseur après greffe d'organe). Les recommandations sont d'éviter l'exposition solaire (protection par vêtements et écrans solaires) et de prescrire la durée de traitement la plus courte possible. Faut-il vraiment maintenir du voriconazole au long cours (non prévu dans l'AMM) au vu de ces données, sachant que d'autres médicaments de la même classe sont une alternative possible.

Des hépatites peuvent également survenir, cytolytiques, cholestatiques ou mixtes. Des cas graves (notamment des hépatites fulminantes) ont également été notifiés. Dès les essais cliniques, une

fréquence très élevée (13,4 %) d'augmentation des transaminases avait été observée. Il faut donc surveiller la fonction hépatique, avec une fréquence à adapter en fonction du contexte clinique. Le traitement doit être arrêté en cas de signes évoquant une hépatite. FH

- **Méthylaltréxone et perforation digestive**

Indiqué dans le traitement de la constipation aux opiacés en soins palliatifs, la méthylaltréxone (Relistor®) a entraîné des cas de perforations gastro-intestinales. De nouvelles précautions d'emploi ont donc été mises en place (prudence en cas de lésions digestives pré-existantes, informer le patient de consulter en cas de douleurs abdominales).

- **Sunitinib, bévacizumab et biphosphonates : ostéonécrose de la mâchoire**

A quelques jours d'intervalle, deux nouvelles alertes ont été diffusées, respectivement pour le sunitinib (Sutent®) et le bévacizumab (Avastin®) sur la possibilité de survenue d'ostéonécrose de la mâchoire chez des malades recevant l'un de ces médicaments et ayant été ou étant actuellement traités par biphosphonates. (Pour la prévention de cet effet indésirable très délabrant, voir la mise au point sur [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)).

- **Dronédarone : attention, hépatites !**

Récemment commercialisée en France (octobre 2010), la dronédarone (Multaq®) a déjà fait l'objet d'une lettre aux prescripteurs en raison du risque d'atteinte hépatique. Rappelons les autres effets indésirables : allongement du QT, neuropathie et névrite optique, photosensibilisation et pigmentation cutanée, pneumopathie interstitielle (c'est-à-dire un profil d'effets indésirables très proche de celui de l'amiodarone, sauf en ce qui concerne la thyroïde). Rappelons également le risque potentiel d'interactions (métabolisme par le CYP3A4, effet inhibiteur enzymatique sur le CYP3A4, le CYP2D6 et puissant effet inhibiteur sur la P-gp). Au total, un nouveau médicament sans beaucoup d'avantages, ni en termes d'efficacité, ni en termes de profil d'effets indésirables : pas d'effets thyroïdiens mais risque d'effets hépatiques graves.

- **Tocilizumab et réaction d'hypersensibilité**

Le tocilizumab (RoActémra®) est un anticorps monoclonal humanisé indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, modérée à sévère. Il peut entraîner des réactions anaphylactiques. Un cas mortel est survenu à la 5<sup>e</sup> perfusion chez un malade qui avait présenté des signes anaphylactiques lors de la précédente perfusion. En cas de signes anaphylactiques, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et le traitement définitivement arrêté.

- **Vigabatrin et effets neurologiques**

Des anomalies à l'IRM et des mouvements anormaux (dystonie, dyskinésie, hypertonie) ont été décrits chez des enfants traités par vigabatrin (Sabril®) pour spasmes infantiles, à forte posologie.

- **Lénalidomide et thrombose**

Des accidents thrombo-emboliques artériels ou veineux peuvent survenir avec le lénalidomide (Revlimid®) dérivé proche du thalidomide.

- **Saquinavir et allongement du QT**

Le saquinavir (Invirase®) vient s'ajouter à la liste, déjà longue, des médicaments pouvant allonger le QT (ainsi que l'intervalle PR).

---

Infos est disponible sur le site web du département de pharmacologie: [www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr](http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr). Si vous souhaitez le recevoir par e-mail, envoyez un message, en précisant vos coordonnées professionnelles à : [pharmacovigilance@u-bordeaux2.fr](mailto:pharmacovigilance@u-bordeaux2.fr)

Pour tout renseignement sur les effets indésirables des médicaments :

**Centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament** Tél : 05 56 98 16 07

Pour tout renseignement sur l'abus et la dépendance (médicaments ou autres substances) :

**Centre d'addictovigilance** Tél : 05 57 57 46 58

Hôpital Pellegrin, CHU - 33076 Bordeaux Cedex - télécopie : 05 57 57 46 60