



# PHARMACO vigilance

## Bulletin d'information du centre régional de PHARMACOVIGILANCE DE BORDEAUX

### INFOS, n°108 - AVRIL 2012

|                                                 |   |
|-------------------------------------------------|---|
| Colchicine : mort sur ordonnance? .....         | 2 |
| Finastéride .....                               | 3 |
| Natazilumab et LEMP .....                       | 3 |
| Benfluorex et valvulopathie .....               | 3 |
| Aliskiren : nouvelles contre-indications .....  | 3 |
| Thesaurus des interactions médicamenteuses..... | 3 |
| Orlistat et hépatite.....                       | 3 |



Pour tout renseignement  
sur les effets indésirables  
des médicaments :

**CENTRE REGIONAL  
DE PHARMACOVIGILANCE  
ET D'INFORMATION  
SUR LE MEDICAMENT**

Hôpital Pellegrin, CHU  
33076 Bordeaux cedex  
Tél. : 05 56 98 16 07  
Fax : 05 57 57 46 60  
Mail : [pharmacovigilance@u-bordeaux2.fr](mailto:pharmacovigilance@u-bordeaux2.fr)

Pour recevoir INFOS dès parution,  
envoyer un message en précisant  
vos coordonnées professionnelles  
(objet du message : « abonnement  
INFOS »)

INFOS est aussi disponible sur :  
[www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr](http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr)

## Bulletin d'information du centre régional de PHARMACOVIGILANCE DE BORDEAUX

INFOS, n° 108 - AVRIL 2012

*INFOS change de look : donnez nous votre avis !*

### **Colchicine : mort sur ordonnance ?**

Depuis un peu plus de trois ans, nous avons eu, au Centre de pharmacovigilance de Bordeaux, plusieurs notifications d'effets toxiques de la colchicine, dont plusieurs cas mortels. (Le terme d'effet toxique n'est pas une coquille, car c'est bien de toxicité qu'il s'agit !)

Alcaloïde du colchique, la colchicine fait partie des médicaments à marge thérapeutique très étroite. Les indications officielles sont la goutte, la chondrocalcinose, la maladie périodique, la maladie de Behçet. Mais la colchicine est aujourd'hui de plus en plus souvent prescrite hors indication comme anti-inflammatoire, en particulier chez le sujet âgé (pour éviter les anti-inflammatoires non stéroïdiens, certes à manier avec les plus grandes précautions chez le sujet âgé, mais qui ne tuent certainement pas autant !). La colchicine est un médicament très utile, mais devant toute douleur articulaire, il n'est surement pas logique d'en prescrire ; une bonne partie des effets toxiques sont évitables (indication non justifiée, posologie non adaptée, erreur de prise, non prise en compte des premiers signes de surdosage, etc.).

La colchicine est utilisée depuis très longtemps dans la crise de goutte. C'est un antimitotique : poison du fuseau, la colchicine bloque la mitose. La survenue d'une diarrhée n'est pas un effet indésirable banal : c'est un de premiers signes de surdosage. Négliger une diarrhée, pire encore, ajouter un antidiarrhéique, surtout si l'on utilise déjà une association colchicine-opium-tiemonium (Colchimax®), peut signer l'arrêt de mort du malade !

#### *Deux situations particulièrement à risque :*

- **interactions** : la colchicine a un métabolisme qui passe par la P-glycoprotéine (P-gp) et le cytochrome P450 (CYP3A4) : les inhibiteurs de la P-gp et/ou du CYP3A4 peuvent entraîner des interactions avec conséquences graves : c'est le cas des macrolides qui sont des inhibiteurs à la fois de la P-gp et du 3A4 (en particulier érythromycine, josamycine et clarithromycine), ainsi que de la pristinaquine, de même que le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, le dilazem, le vérapamil, etc. et le jus de pamplemousse,
- **insuffisance rénale** : toute insuffisance rénale doit entraîner une grande prudence. Un sujet âgé et/ou insuffisant rénal ne devrait jamais recevoir de dose de charge.

En dehors de toute intoxication accidentelle ou volontaire, le tableau clinique peut être alors celui d'une intoxication aiguë : signes digestifs (douleurs abdominales, diarrhée, vomissements), pouvant entraîner une déshydratation extra-cellulaire, une atteinte hématologique (atteinte de la lignée blanche ou plaquettaire, pancytopenie), parfois une défaillance multiviscérale. Il n'y a pas de traitement spécifique et la mortalité est de l'ordre de 45 %.

Rappelons enfin les recommandations de l'*European League Against Rheumatism* : pour le traitement de la crise de goutte, les AINS ou la colchicine sont le traitement de 1<sup>ère</sup> intention, avec une préférence, en l'absence de contre-indication, pour les AINS. L'alternative proposée est l'infiltration corticoïde. Ces mêmes recommandations de la crise et du traitement de fond, font une large part à la modification du mode de vie (perte de poids si obésité, baisse de la consommation d'alcool, baisse de la consommation de viandes riches en purines), trop souvent oubliée.

### **Finastéride**

Le finastéride 1 mg (Propecia) (finastéride 1 mg) est indiqué dans le traitement des stades peu évolués de l'alopecie androgénétique, chez l'homme âgé de 18 à 41 ans. Compte tenu de son mécanisme d'action, des troubles sexuels (baisse de la libido, troubles de l'érection et troubles de l'éjaculation) ont été identifiés dès les essais cliniques.

Depuis, des cas de troubles de l'érection, persistant après l'arrêt du médicament et des cas de cancer du sein chez l'homme ont été décrits : à suivre. *FH*

### **Natazilumab et LEMP**

Vingt cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez des malades traités par natalizumab pour sclérose en plaques ont été notifiés en France. Le risque de LEMP est plus élevé chez certains malades ayant trois facteurs de risque identifiés à ce jour : traitement antérieur par immunosuppresseur, présence d'anticorps anti-virus JC et durée de traitement supérieure à 2 ans. La plus grande prudence est donc nécessaire lors de la mise en route et de la poursuite de traitement par natazilumab au-delà de 2 ans. *FH*

### **Benfluorex et valvulopathie**

A la demande de l'Afssaps, l'équipe INSERM U700 mène l'étude de cohorte REFLEX (Recherche sur l'Evolution des Fuites valvulaires et benfluorEX). L'objectif est d'étudier l'évolution échographique des atteintes valvulaires (évolution, stabilisation ou régression).

Mille malades ayant pris du benfluorex entre 2006 et 2009, qui présentent des images de valvulopathies de grade 1 ou plus, seront inclus et suivis tous les ans pendant 3 ans par échographie cardiaque. Les malades répondant à ces critères et volontaires pour participer à cette étude peuvent obtenir plus d'informations en contactant l'U700 par téléphone : 01.57.27.75.74 ou e-mail : [reflex.U700@inserm.fr](mailto:reflex.U700@inserm.fr). *FH*

### **Aliskiren : nouvelles contre-indications**

L'association de l'aliskiren (Rasilez®) est désormais contre-indiquée avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les sartans au cours du diabète (type I et de type II), ainsi qu'en cas d'insuffisance rénale (DFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Ces associations sont déconseillées chez tous les autres malades.

En effet, au cours d'une étude menée chez un peu plus de 8 600 malades traités par aliskiren et IEC ou sartans (arrêtée prématurément sur avis du comité indépendant de surveillance pour absence de bénéfice thérapeutique), des cas d'hypotension, syncope, accident vasculaire cérébral, hyperkaliémie et insuffisance rénale aiguë, en particulier chez des malades diabétiques et insuffisants rénaux, sont en effet survenus. Ces données sont confortées par des cas notifiés depuis la commercialisation. *FH*

### **Thésaurus des interactions médicamenteuses**

La nouvelle version du *Thésaurus* est parue le 29 mars 2012 et disponible sur le site de l'ANSM.

### **Orlistat et hépatite**

Deux spécialités d'orlistat sont commercialisées en Europe : X2nical® (120 mg, sur prescription, réservé à l'obésité ou au surpoids avec facteurs de risque) et Alli® (60 mg, disponible sans prescription). Des cas d'hépatite ont été décrits et l'Agence européenne a fait une re-évaluation du bénéfice/risque. Malgré l'avis de l'Agence française, l'Agence européenne a conclu que tout allait pour le mieux dans le meilleur des mondes. En France, les estimations du nombre cumulé de personnes traitées sont de 420 000 pour Alli® et plus de 2 250 000 pour Xénical®. *FH*