

CENTRE



PHARMACO vigilance

Bulletin d'information du centre régional de
PHARMACOVIGILANCE DE BORDEAUX

INFOS, n°110 - JUIN - JUILLET 2012

Minocycline : restriction d'indication et prescription hospitalière.....	2
Cyproterone et méningiome.....	2
Nimésulide : encore des changements d'indication	2
Pioglitazone et cancer de la vessie.....	3
Fébuxostat : syndrome de Stevens-Johnson et choc anaphylactique.....	3
Eudravigilance : accès public à des données agrégées.....	3
Tianeptine : nouvelles modalités de prescription et délivrance	3



PHARMACO vigilance

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

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

Ce numéro sera disponible sur le site : www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr

1 MHRA/CHM. High-dose "cyproterone" acetate: potential risk of (multiple) meningiomas. *Drug Safety Update* 2009; 3: 3-4

2. Froelich S et al. Does cyproterone acetate promote multiple meningiomas? *Endocrine Abstracts. Proceedings of the 10th European Congress of Endocrinology; Berlin, Germany* 2008; 16: 158

3. Gil M et al. Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate as compared to general population: evidence from a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 965-8

Bulletin d'information du centre régional de PHARMACOVIGILANCE DE BORDEAUX

INFOS, n° 110 - JUIN - JUILLET 2012

Minocycline : restriction d'indication et prescription hospitalière

A l'issue de la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la minocycline, l'indication est désormais restreinte « au traitement des infections microbiologiquement documentées des souches bactériennes résistantes aux autres cyclines et sensibles à la minocycline et pour lesquelles aucun autre traitement antibiotique oral ne paraît approprié » ; la prescription devra être hospitalière. L'évaluation du risque faite par la pharmacovigilance remonte à 2008 et avait notamment pris en compte des cas de DRESS (dont un décès survenu en 2006 chez une jeune femme) et le nombre d'effets indésirables largement plus important avec la minocycline qu'avec la doxycycline. *Françoise Haramburu*

Cyprotérone et méningiome

La cyprotérone, progestatif anti-androgène, est utilisée à forte posologie (50 mg : Androcur®) dans l'hirsutisme, le cancer de la prostate, la réduction des pulsions sexuelles ; à faible posologie (1 ou 2 mg), en association à un oestrogène, elle est utilisée dans la ménopause (Climène®) et l'acné (Diane 35® et génériques). Elle pourrait avoir un effet promoteur sur la survenue de méningiome, risque mis en évidence il y a quelques années déjà. En 2009, 36 cas de méningiomes avaient été notifiés au niveau mondial, dont 31 en France^{1,2}. Il s'agissait presque toujours de femmes ; la posologie moyenne était supérieure à 25 mg/j (à l'exception d'un cas) et la durée d'exposition variait de 4 à 27 ans.

Neuf de ces cas avaient été publiés² : il s'agissait de femmes de 33 à 62 ans (âge moyen, 46 ans) qui présentaient un méningiome multiple (2 à 11 méningiomes), sans signe de neurofibromatose. Ces femmes avaient été traitées par cyprotérone, 50 mg/jour, pendant 10 à 20 ans. Les signes sont apparus rapidement chez 6 d'entre elles (baisse rapide de l'acuité visuelle chez 5 femmes). Après l'arrêt du traitement, aucun signe clinique ou radiologique d'évolution n'a été observé. Une étude rétrospective menée à partir d'une base de données de généralistes espagnols montre une augmentation du risque de méningiome, avec un RR à 11,1 [IC95 % 4,1-29,7] chez les malades traités par cyprotérone à forte posologie par rapport aux patients non exposés³. Dans certains cas, il y a eu régression après arrêt de la cyprotérone.

D'autres progestatifs peuvent éventuellement être à l'origine de méningiomes, mais beaucoup plus rarement semble-t-il.

En pratique, même s'il s'agit d'une étiologie rare, il faut y penser et arrêter le traitement. *Hélène Géniaux*

Nimésulide : encore des changements d'indication

Commercialisé en France depuis 1998, le nimésulide (Nexen® et génériques ; liste I, non remboursé) n'en finit pas de changer d'indication. Initialement commercialisé en France dans les douleurs arthrosiques, une première réévaluation européenne, faite après le retrait d'AMM en Espagne et en Finlande en 2002 en raison de la survenue de cas d'hépatites graves, avait conclu à un rapport bénéfice / risque favorable et avait abouti à une harmonisation des indications au sein de l'Union européenne. Il y avait donc eu pour la France extension d'indication au « traitement de la douleur

aiguë et des dysménorrhées primaires». Une nouvelle réévaluation européenne du bénéfice / risque, faite à la demande de la Commission européenne (ce qui n'est pas classique!), toujours en raison du risque hépatique mais aussi digestif, a conclu à un rapport défavorable dans l'arthrose, indication qui disparaît donc ; l'autre indication est maintenue, en seconde intention. Les risques digestifs ont été jugés comparables à ceux d'autres AINS d'efficacité équivalente (diclofénac, ibuprofène, naproxène) mais le risque hépatique supérieur. Si la suppression de l'AMM dans l'arthrose est logique (malades souvent âgés, plus souvent polymédiqués et donc plus à risque de faire une hépatite médicamenteuse), a-t-on réellement besoin d'un nième AINS quand un risque est supérieur à celui de médicaments équivalents ? Le nimésulide est commercialisé dans 15 pays de l'UE ; l'Espagne et la Finlande ne l'ont pas remis sur le marché. *FH*

Pioglitazone et cancer de la vessie

4. Colmers IN et al. *CMAJ* 2012 ; July 3

5. Azoulay L et al *BMJ* 2012 ; 344 : e3645

6. Hillaire-Buys & Faillie. *BMJ* 2012 ; 344 : e3500

Encore des études qui montrent une augmentation du risque de cancer de la vessie et des éditoriaux qui en parlent⁴⁻⁶. Cela n'a pourtant pas empêché l'Agence européenne de délivrer récemment des AMM à des génériques de pioglitazone (l'histoire serait-elle un éternel recommencement ? on se souvient d'un autre antidiabétique ...) *FH*

Fébuxostat : syndrome de Stevens-Johnson et choc anaphylactique

Inhibiteur de la synthèse de l'acide urique, indiqué dans l'hyperuricémie avec antécédent de dépôt d'urates, le fébuxostat (Adénuric®) peut entraîner un choc anaphylactique, diverses éruptions cutanées, un œdème de la face, de la fièvre, une thrombopénie, une atteinte rénale, hépatique ou un syndrome de Stevens-Johnson. La plupart du temps ces effets surviennent en début de traitement (principalement le 1^{er} mois). Dans ce cas, le fébuxostat ne doit jamais être réintroduit. A noter aussi, l'existence possible de réaction croisée avec un autre hypo-uricémiant, l'allopurinol. *FH*

Eudravigilance : accès public à des données agrégées

L'Agence européenne a récemment mis en ligne un accès public à des données sur les effets indésirables notifiés en Europe. Il s'agit de données agrégées, sous forme de documents PDF. Pour l'instant, les données sont disponibles pour les seuls médicaments ayant une AMM européenne centralisée, mais il est prévu d'étendre à tous les médicaments autorisés dans un des pays de l'Union européenne (www.adrreports.eu). L'Agence anglaise avait déjà mis en ligne des documents équivalents, dont la lecture est fastidieuse et n'apprend pas grand-chose. *FH*

Tianeptine : nouvelles modalités de prescription et délivrance

7. JO du 20 juin 2012

A partir du 3 septembre 2012⁷, la tianeptine (Stablon®) sera en partie soumise à la réglementation des stupéfiants, en raison d'une fréquence élevée de cas de dépendance (estimée à partir des données de remboursement de l'assurance maladie à environ 1 cas pour 1 000 malades traités). En pratique, la prescription de tianeptine devra être faite sur ordonnance sécurisée, les nombres écrits en toutes lettres (nombre de comprimés par prise, nombre de prises par jour, dosage) et la prescription sera limitée à 28 jours. Le chevauchement d'ordonnance sera interdit, sauf mention expresse. Le pharmacien devra conserver la copie de l'ordonnance pendant 3 ans. *FH*