



PHARMACO
vigilance

INFOS n° 116 – JUILLET 2016

**Bulletin d'information du centre régional de
PHARMACOVIGILANCE et d'INFORMATION
sur le MÉDICAMENT de BORDEAUX**

METFORMINE : attention en cas de chaleur ou d'association médicamenteuse néphrotoxique

Avec l'arrivée des beaux jours, deux cas d'acidose lactique à la metformine avec mise en jeu le pronostic vital nous ont été notifiés en juin à 4 jours d'intervalle. Il s'agissait de sujets traités au long cours par metformine, IEC et diurétique qui ont présenté une insuffisance rénale aiguë après instauration d'un traitement par AINS dans un cas et lors d'un pic de chaleur dans l'autre cas. Pour éviter la survenue de cet effet indésirable grave, il est recommandé de conseiller aux malades à risque (ex. traités par diurétique, sujets âgés, etc.) de boire suffisamment et d'interrompre le traitement par metformine en cas de prescription de médicament néphrotoxique (ex. AINS, produit de contraste iodé) ou de risque de déshydratation (ex. diarrhée, vomissements). Les signes annonciateurs tels que crampes musculaires, troubles digestifs avec douleurs abdominales, asthénie doivent dans un contexte évocateur de possible accumulation de metformine faire évoquer une acidose lactique. Le mois de juin n'a pas été particulièrement chaud, la vigilance s'impose donc pour les semaines à venir !

Hélène Théophile

THIOLCHICOSIDE et génotoxicité

En 2013, à la demande des italiens, l'agence européenne avait réévalué le bénéfice-risque du thiocolchicoside (Coltramyl® et génériques), analogue de synthèse de la colchicine, utilisé pour ses propriétés myorelaxantes. Après réévaluation, en avril 2014, une lettre aux professionnels de santé informait des restrictions d'utilisation en raison du risque génotoxique mis en évidence par de « nouvelles études ». Le thiocolchicoside ne doit plus être utilisé au long cours (durée maximale de traitement de 5 jours par voie IM et 7 jours par voie orale), la dose maximale est de 16 mg/j *per os* (8 mg/j en IM) dans l'indication « traitement d'appoint (*sic* !) des contractures musculaires douloureuses en cas de pathologies rachidiennes aiguës ». Il est contre-indiqué pendant la grossesse, l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'ayant pas une contraception efficace. Un des métabolites du thiocolchicoside peut en effet induire une aneuploïdie, facteur de risque de tératogénicité, d'embryotoxicité, d'avortement spontané et d'altération de la fertilité masculine.

En avril 2016, après une (très) longue gestation, à la demande de l'agence européenne les laboratoires fabricants ont diffusé des brochures pour les professionnels et les patients pour informer sur le risque génotoxique. Prudence donc : nouvelles études ou pas, le thiocolchicoside, dérivé de la colchicine, elle-même poison du fuseau, est depuis longtemps considéré comme à risque pendant la grossesse ; il est souvent utilisé hors AMM et ses ventes ont fortement augmenté depuis le retrait du marché du tétrazépam (+ 35 % entre 2012 et 2014 !).

Cécile Pageot

IFOSFAMIDE : encéphalopathie et impuretés

La survenue d'encéphalopathie sous ifosfamide est connue depuis longtemps, mais la survenue de cas groupés en 2014 puis en 2015 a entraîné l'ouverture d'une enquête de pharmacovigilance. Très rapidement, il est apparu que cette augmentation du nombre de cas semblait liée à l'utilisation du générique (ifosfamide EG, solution pour perfusion prête à l'emploi). Par ailleurs, de façon inhabituelle, les signes d'encéphalopathie survenaient la plupart du temps pendant ou tout au plus dans les 6 heures suivant la perfusion, ce qui pouvait suggérer la présence de produits neurotoxiques dans le médicament perfusé. L'ifosfamide est un précurseur qui, après activation par le réticulum endoplasmique lisse

hépatique, se transforme en moutarde isophosphoramide (IPM), agent alkylant de la famille des moutardes à l'azote. L'IPM peut être dégradé en chloroéthylèneamine. Cette dernière peut être à l'origine de la formation de chloroacétaldéhyde (CAA), par inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale ; le CAA peut également être formé directement par déchloro-éthylation de l'ifosfamide. Le CAA est le principal métabolite suspect dans la survenue de l'encéphalopathie à l'ifosfamide.

Entre juin 2012 et août 2015, 186 cas d'encéphalopathie ont été notifiés en France avec l'ifosfamide, chez des malades d'un âge médian de 27 ans ; 43,5 % des cas étaient survenus chez des malades de moins de 18 ans. Deux tiers des cas étaient survenus avec le générique. Le réseau des centres de pharmacovigilance a mené une enquête auprès des services d'oncologie et des pharmacies hospitalières des CHU, qui a permis d'estimer qu'il y avait environ 4 fois plus de cas d'encéphalopathie et 6 fois plus d'épisodes d'encéphalopathie avec le générique qu'avec la spécialité princeps (Holoxan®). Si le générique est commercialisé en France depuis 2012, ce n'est que lorsqu'il a été acheté par un groupement d'achats hospitaliers français, auquel adhèrent de nombreux CHU, que les cas ont commencé à survenir en nombre anormalement élevé.

Entre temps, l'ANSM avait revu les données de qualité pharmaceutique de ce générique, qui montraient une grande variabilité du taux d'impuretés selon les lots, en fonction du temps et de la température. L'ANSM a demandé des compléments d'étude sur la qualité pharmaceutique ainsi qu'une étude chez l'animal. En attendant et à titre conservatoire, le délai de péremption pour le générique a été ramené à 7 mois, au lieu de 18 précédemment. Une lettre a été adressée aux oncologues et aux pharmaciens hospitaliers, recommandant notamment de bien respecter les conditions de température et rappelant les contre-indications (notamment pas de réintroduction d'ifosfamide après un épisode d'encéphalopathie) et interactions à risque.

Françoise Haramburu

VACCIN MENINGITEC® : polémique sur les métaux

En septembre 2014, des lots du vaccin Meningitec® avaient été retirés du marché mondial, en raison de la présence de particules oxydées au niveau du piston, mises en évidence sur un nombre limité de seringues. Aucun risque particulier lié à ce défaut qualité n'avait été identifié à l'époque. Dans les mois qui ont suivi, plusieurs dizaines de familles d'enfants vaccinés en France, avant ou après le retrait des lots et présentant divers symptômes, ont porté plainte. Certaines familles avaient fait réaliser des analyses toxicologiques dans les cheveux, qui auraient montré des concentrations élevées d'aluminium, plomb, chrome, fer, argent, silicium. L'avocat des familles avait alors fait faire deux expertises, l'une dans un laboratoire de pharmacologie de l'AP-HP, l'autre dans un laboratoire privé en Italie. Les résultats de l'expertise française, comparant Meningitec® (un des lots rappelés) à d'autres vaccins de différents laboratoires, ne montraient pas de métaux lourds à des concentrations pouvant être considérées comme toxiques dans les vaccins analysés. Parmi 37 éléments recherchés, il était retrouvé de faibles quantités d'étain (correspondant à 0,03 µg/injection), de tungstène (correspondant à 0,07 µg/injection) ainsi que de l'aluminium (du phosphate d'aluminium est utilisé comme adjuvant), sans particularité du vaccin contre la méningite C par rapport aux autres vaccins. L'analyse qualitative menée en Italie sur le vaccin Meningitec® (lot antérieur à ceux retirés du marché), non comparative, montrait la présence de tungstène, de zirconium, de plomb, de zinc, de titane, de cérium et de lanthane.

Devant ces résultats discordants, le laboratoire de l'ANSM a analysé des seringues de Meningitec® (3 lots différents ainsi que 5 autres vaccins, un médicament injectable non vaccinal (aténolol) et du sérum physiologique injectable ; rapport d'étude disponible sur le site de l'ANSM). Cette étude n'a pas montré de différence quant à la teneur en métaux, à l'état de traces dans les médicaments analysés, y compris le sérum physiologique. Un groupe de toxicologues réunis par l'ANSM a conclu que les particules identifiées, en concentration inférieure aux seuils de toxicité admis, ne sont pas susceptibles d'entraîner une toxicité aiguë chez les vaccinés. Il conclut qu'il s'agit du reflet de la réalité environnementale. L'ANSM confirme qu'à ce jour, il n'y a pas de risque particulier pour les personnes vaccinées.

FH

Pour tout renseignement sur les médicaments et notification d'effet indésirable :

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ET D'INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

Hôpital Pellegrin, CHU, 33076 Bordeaux cedex - Tél. : 05 56 98 16 07 - 05 56 7(9 55 08) - mail : pharmacovigilance@u-bordeaux.fr

Directeur de la publication : Antoine Pariente – Rédactrice en chef : Françoise Haramburu - ISSN : 2495-182X

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