



Pneumonie sous
corticoïdes
inhalés dans la
BPCO

P.2

Mesusage de la
nitrofurantoïne

P.2

AINS chez
l'enfant : avec
prudence

P.3

Risque d'effets
extrapyramidaux
sous IRSS

P.3

Abonnez-vous à notre bulletin sur
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/bulletin-dinformation>

 S'ABONNER

Editorial

Dr Hélène Géniaux

En Janvier 2016, un accident dramatique est survenu à Rennes dans le cadre d'un essai thérapeutique : un volontaire sain est décédé et cinq autres volontaires sains ont été hospitalisés. Un comité scientifique spécialisé temporaire a alors été créé réunissant des experts toxicologues, pharmacologues et cliniciens. Ce comité avait plusieurs missions : tenter de comprendre les mécanismes d'action et la toxicité de la molécule testée (BIA 10-2474) et des molécules de la même famille (inhibiteurs de la FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase)), émettre des hypothèses pouvant expliquer la toxicité constatée et enfin émettre des recommandations générales sur la conduite des études de première administration à l'homme. Ces recommandations, au nombre de six visent à renforcer la sécurité des volontaires ; elles nous rappellent surtout de ne jamais perdre de vue les bases de la pharmacologie et de la clinique, de garder notre bon sens et notre logique scientifique !

1. *Un médicament est développé avec l'objectif final d'une utilité thérapeutique et de santé publique [...]. La démonstration d'une activité pharmacologique pour l'indication a priori envisagée ne doit pas être secondaire.* En d'autres termes, le médicament doit avoir une chance de servir à quelque chose !

2. *Pour les médicaments à tropisme « système nerveux central », le bilan pratiqué pour la sélection, l'inclusion et le suivi clinique des volontaires dans une étude de Phase 1 devrait impérativement comprendre une évaluation neuropsychologique avec entretien clinique et tests cognitifs.*

3. *Tout protocole de Phase 1 devrait prévoir que les doses à évaluer chez les volontaires puissent être réajustées en fonction des données recueillies chez des volontaires ayant déjà été exposés au cours de l'essai.*

4. Il paraît prudent de *ne pas exposer tous les sujets d'une même cohorte au même instant.* Dans le cas de l'essai de Rennes, il ressort que la symptomatologie présentée par les volontaires de la 5^e cohorte est liée à la dose administrée de manière quotidienne et répétée.

5. *Les progressions de doses de type géométrique devraient dans la mesure du possible, être évitées ou, du moins, que leur raison (facteur multiplicateur pour l'escalade de doses, par exemple x 2,5 entre 20 et 50 mg) soit réduite en fin de progression.* Dans le cas de l'essai de Rennes, le mode de progression des doses apparaît clairement problématique car trop brutal en fin de progression.

6. Un débat, au niveau européen et international est vivement souhaité *au sujet de l'accès aux données des essais de Phase 1, en cours ou ayant été antérieurement menés.*

L'énigme du mois

Une femme de 40 ans souffre depuis 3 ans de trouble panique. Elle est traitée par FLOXYFRAL (fluvoxamine) 50 mg/jour et par TRANXENE (clorazépate) 10 mg/jour. Devant l'existence de vertiges, la fluvoxamine est remplacée par IXEL (milnacipran) 50 mg/jour. Sept jours après, elle se plaint d'une piloérection qui va s'atténuer dans le temps. Un mois après, la posologie de milnacipran est augmentée à 100 mg/jour et la patiente se plaint d'une réapparition de la piloérection qui va encore s'atténuer dans le temps.

Quelle explication pharmacologique peut être donnée à la survenue de cette piloérection ?

Pr Marie-Laure Laroche



Attention au risque de pneumonie chez les patients traités par corticoïdes inhalés pour une BPCO

Dr Claire Filloux

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie pulmonaire chronique qui atteint les voies respiratoires et les alvéoles pulmonaires. En France, sa prise en charge consiste en l'administration de **corticoïdes associés à des bronchodilatateurs**, les deux étant utilisés par voie inhalée. Les corticoïdes inhalés qui disposent d'une AMM dans l'indication BPCO sont la béclométhasone, le budésonide et la fluticasone.

Déjà en 2007, une vaste étude épidémiologique canadienne (175 906 patients) avait montré le **risque accru de pneumonie** et de mort par pneumonie chez des patients qui utilisaient de la fluticasone seule ou associée à un agoniste bêta 2. L'EMA a confirmé en avril 2016, le risque de survenue de pneumonie chez les patients traités par corticoïdes inhalés pour leur BPCO. **Ce risque est commun à l'ensemble des corticoïdes utilisés dans l'indication BPCO.** Par conséquent, il convient d'être particulièrement **attentif aux symptômes d'une pneumonie** (fièvre élevée, toux grasse et essoufflement) d'autant plus que les signes cliniques de cette pathologie peuvent être trompeurs et évocateurs d'une aggravation de la maladie chronique traitée.

Référence :

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Demarrage-par-le-PRAC-d-un-arbitrage-concernant-Tysabri-et-de-l-evaluation-de-l-impact-du-risque-de-pneumopathie-sur-le-traitement-de-la-BPCO-par-corticoides-inhales-Point-d-information>

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/04/news_detail_002521.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Mesusage de la nitrofurantoïne - Erratum

Pr Marie-Laure Laroche

La nitrofurantoïne (FURADANTINE) est un antibiotique de la famille des nitrofuranes. Elle est indiquée dans le traitement curatif **des cystites** (lorsqu'aucun autre antibiotique plus adapté à prendre par voie orale ne peut être utilisé), **uniquement chez la femme adulte** (et chez les petites filles à partir de 6 ans ou l'adolescente), **après la réalisation d'un ECBU**. En cas d'urgence et/ou d'antécédents connus de cystites récidivantes dues à des bactéries multi-résistantes, la nitrofurantoïne peut être utilisée de manière probabiliste ; dans ce contexte, un ECBU doit être réalisé pour confirmer ou pas la prescription de l'antibiotique.

Une récente étude dans l'échantillon permanent représentatif de la population assurée par l'Assurance Maladie (EGB) montre un **mésusage de la nitrofurantoïne de l'ordre de 60% des cures** : dans **45%** des cas il n'y **pas eu de réalisation d'un ECBU** et dans **15%** des cas la prescription a eu lieu **chez des hommes**. La répétition des cures de nitrofurantoïne augmente le risque d'être dans une situation hors AMM (prescription sans ECBU).

Cette situation n'est pas acceptable pour deux raisons principales :

- 1) une nouvelle situation de **résistance bactérienne** va survenir à termes,
- 2) des **effets indésirables graves** à type d'atteintes pulmonaires et hépatiques sont rapportés.

Rappel des recommandations de la prise en charge de l'infection urinaire communautaire :

- Chez la femme, il est recommandé d'utiliser en 1^{ère} intention la fosfomycine-trométamol en dose unique. En 2^{ème} intention, il est préconisé le pivmécillinam pendant 5 jours et enfin, les fluoroquinolones en dose unique ou la nitrofurantoïne pendant 5 jours.
- Chez l'homme, l'antibiothérapie recommandée est celle des fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine) ou une céphalosporine de 3^{ème} génération (C3G) par voie parentérale (céfotaxime, ceftriaxone). (cf. notre bulletin d'information de pharmacovigilance n°99 de juillet 2015) http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/sites/default/files/files/bulletin-information/bulletin%20information%20-%20juillet%202015%20-%20version%20final%20-%202015_07_03.pdf
- Pour plus de détail, nous vous recommandons aussi de vous reporter aux recommandations actualisées de la Société de pathologie infectieuse de langue française. <http://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html>

AINS chez l'enfant : avec prudence

Pr Marie-Laure Laroche

La HAS vient de publier les recommandations de la prise en charge de la douleur chez l'enfant [1]. Il y est notamment question de la place des AINS en première intention dans les douleurs aiguës modérées à intenses, avant le recours aux antalgiques de paliers 2 (codéine). En France, 5 anti-inflammatoires non stéroïdiens ont une indication chez l'enfant (< 15 ans) dans le traitement de la fièvre et/ou de la douleur : ibuprofène, kétoprofène, acide méfénamique, acide niflumique et acide tiaprofénique. L'ibuprofène est l'AINS recommandé car il est le seul à avoir montré sa supériorité au paracétamol. Parallèlement, une maman anglaise a fait la une des réseaux sociaux en publiant une photo de son enfant qui a reçu de l'ibuprofène pour une varicelle et dont l'état de santé s'est aggravé. En 2004, l'Agence française du médicament mettait déjà en garde sur l'utilisation des AINS chez les enfants atteints de varicelle [2].

Aussi, il n'est pas inutile de rappeler les risques des AINS et d'éviter de les utiliser chez les enfants dans les situations suivantes :

- en cas de varicelle. Les AINS ne devraient pas être utilisés
- en cas d'infection pulmonaire ou ORL sévère, d'infection bactérienne sévère, d'infection cutanée ou des tissus mous. En effet, les AINS sont susceptibles de favoriser une aggravation de l'infection
- en cas de risque hémorragique ou trouble de la coagulation. Le prescripteur doit évaluer la balance bénéfique/risque
- en cas de risque de déshydratation (pouvant favoriser une insuffisance rénale). La déshydratation doit être prévenue ou corrigée avant l'utilisation d'AINS.

Référence :

[1] HAS. Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine. 25 févr. 2016 : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2010340/fr/prise-en-charge-medicamenteuse-de-la-douleur-chez-l-enfant-alternatives-a-la-codeine

[2] ANSM. Fièvre et douleur chez l'enfant atteint de varicelle : l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens n'est pas recommandée. 15 juil. 2004 : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Fievre-et-douleur-chez-l-enfant-atteint-de-varicelle-l-utilisation-d-anti-inflammatoires-non-steroidiens-n-est-pas-recommandee>

Risque d'effets extrapyramidaux sous inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (IRSS)

Dr Claire Filloux

Les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (IRSS) sont les antidépresseurs les plus utilisés. Ils peuvent être à l'origine d'**effets indésirables extrapyramidaux**, se manifestant surtout par des **dystonies** (mouvements anormaux) du visage ou de la bouche, des **tics** et **akathisies** (besoin incontrôlable de bouger) ou par l'apparition ou l'aggravation d'un **syndrome parkinsonien** (tremblements, rigidité,...). Ces réactions pourraient être liées à un déséquilibre entre les systèmes sérotoninergique et dopaminergique au niveau du striatum. La plupart de ces effets extrapyramidaux apparaissent dans les premiers jours de traitement par un IRSS et **régressent généralement lors d'une diminution de posologie ou à l'arrêt du médicament**.

Tous les IRSS (fluoxétine, fluvoxamine, sertraline, paroxétine, citalopram et escitalopram) exposent les patients à un risque de troubles extrapyramidaux. Les patients les plus jeunes présentent le plus souvent des dystonies et des akathisies alors que des syndromes parkinsoniens sont rapportés chez les plus âgés. Dans certains cas, les effets extrapyramidaux observés peuvent être liés à l'association de l'IRSS à un neuroleptique et tout particulièrement au métopropramide. Il s'agit d'une interaction qui serait à la fois pharmacodynamique (combinaison antidopaminergique du métopropramide et inhibition du système dopaminergique par l'IRSS) et pharmacocinétique (le métopropramide est substrat du cytochrome P450 2D6 alors que le citalopram, la fluoxétine, la paroxétine et la sertraline sont inhibiteurs de cette enzyme). **L'association IRSS/métopropramide** peut par conséquent, augmenter le risque d'apparition de symptômes extrapyramidaux.

En somme, en cas de traitement par IRSS, devant l'apparition de mouvements anormaux ou de symptômes extrapyramidaux, il est indispensable de réévaluer le traitement antidépresseur.

RÉPONSE AU

Petit problème de pharmacovigilance de mars 2016

QUESTION :

Madame G, 75 ans, présente une maladie de Parkinson et un diabète de type 2 pour lesquels elle prend MODOPAR (lévodopa, bensérazide) et XELEVIA (sitagliptine). Par ailleurs, elle suit depuis plusieurs mois un traitement par NORSET (mirtazapine), Zopiclone et Alprazolam dans le cadre d'un syndrome dépressif majeur. Lors de la dernière consultation, devant la réapparition de symptômes dépressifs, son médecin traitant décide d'augmenter la posologie du NORSET de 15 à 30 mg/jour.

Quinze jours plus tard, la patiente se plaint d'impériosité mictionnelle.

Qu'en pensez-vous ?



REPOSE :

L'impériosité mictionnelle est apparue quelques jours après l'augmentation de posologie de NORSET®. Par conséquent il semble légitime de suspecter ce médicament sur l'argument chronologique.

La rétention urinaire, dont l'impériosité mictionnelle est une manifestation possible, est un effet indésirable connu avec la mirtazapine avec une fréquence indéterminée.

D'un point de vu pharmacologique, la mirtazapine est un antagoniste α_2 présynaptique d'action centrale (qui augmente la neurotransmission noradrénergique) et un antagoniste des récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃ (qui augmente la neurotransmission sérotoninergique centrale). Elle n'a pratiquement aucune activité anticholinergique. Ainsi, les mécanismes d'action possibles pour expliquer cet effet indésirable sont en premier lieu, la composante sympathomimétique noradrénergique, susceptible de causer ou d'aggraver des rétentions urinaires.

De plus, la mirtazapine est un antidépresseur apparenté aux inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine. Et il est établi que les antidépresseurs sérotoninergiques, fluoxétine, sertraline, fluvoxamine et paroxétine peuvent provoquer des effets indésirables urinaires à type d'incontinence. Des rétentions urinaires sont également décrites avec ces mêmes molécules ainsi qu'avec l'escitalopram.

On peut considérer qu'il y a un effet de classe avec les antidépresseurs sérotoninergiques dans la survenue de troubles urinaires (rétention, impériosité, incontinence urinaire). La responsabilité de la mirtazapine dans les manifestations d'impériosité mictionnelle ressenties par cette patiente peut donc être envisagée.

Devant ces arguments, il a été décidé de réduire la posologie de mirtazapine à 15 mg/jour. L'impériosité urinaire a disparu.

Dr Claire Filloux

Déclarez-nous vos effets indésirables sur
www.pharmacovigilance-limoges.fr



Centre régional de
PHARMACOVIGILANCE
de Limoges

Le Centre de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments a pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011).

CONTACT

CRPV de Limoges - Hôpital Dupuytren - CHU -
Centre de Biologie et de Recherche en Santé
2, avenue Martin Luther King 87042 Limoges
Cedex

Tél. : 05 55 05 67 43

Fax : 05 55 05 62 98

Courriel :

pharmacovigilance@chu-limoges.fr

NOTRE SITE INTERNET : www.pharmacovigilance-limoges.fr