

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

KETOCONAZOLE : ne plus utiliser chez l'enfant

En 2011, l'agence française du médicament suspendait les AMM du kétoconazole par voie orale¹ (Nizoral® et génériques), après réévaluation du bénéfice-risque, en raison des effets indésirables hépatiques graves connus depuis longtemps. En 2013, l'agence européenne étendait cette décision à l'ensemble des pays de l'Union européenne. En 2016, ce sont cette fois les formes topiques du kétoconazole (Kétoderm® et génériques) qui sont concernées avec une décision de limiter leur usage chez les adultes et enfants de plus de 12 ans. Cette décision fait suite à une revue des données par l'agence européenne concluant à des données trop limitées en ce qui concerne l'utilisation de ces spécialités en pédiatrie. Le kétoconazole 2% crème est désormais strictement réservé à l'adulte (*Pityriasis versicolor* et infections de la peau à dermatophytes, *candida*) tandis que le kétoconazole 2% gel peut être utilisé chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans dans le *Pityriasis versicolor* et la dermatite séborrhéique.

1. toujours disponible, en prescription restreinte, dans le syndrome de Cushing

Cécile Pageot

COLCHICINE : gare au surdosage

Depuis plusieurs années, l'utilisation de la colchicine est de plus en plus importante (60 % d'augmentation du nombre de boîtes remboursées en ville entre 2008 et 2014), y compris hors AMM. Et mathématiquement, plus il y a de malades traités, plus il y a d'effets indésirables, surtout quand l'on ne tient pas compte des risques majeurs de ce médicament, dont on oublie souvent le mécanisme d'action antiméiotique (voir Infos n°102). Les modalités de prescription ont été modifiées depuis 2013, mais les anciens schémas de prescription semblent ancrés dans les profondeurs du système limbique. Dans la crise de goutte, c'est bien 1 mg le 1^{er} jour et les jours suivants ! Même cette posologie, revue à la baisse, est parfois trop forte dans des situations à risque (sujet très âgé, insuffisance rénale, déshydratation, insuffisance hépatique) : on peut prescrire 0,5 mg/j puisque les comprimés de colchicine sont désormais sécables. Par ailleurs, le traitement doit être le plus court possible : dommage qu'une durée maximale de traitement de la crise de goutte ne soit pas précisée. Dommage aussi que la lettre envoyée aux professionnels de santé n'ait rappelé que les associations contre-indiquées (macrolides et pristnamycine) et pas les associations (fortement) déconseillées : vérapamil, ciclosporine, télaprèvir, antiprotéases boostées par ritonavir, itraconazole, kétoconazole, voriconazole, posaconazole. Le risque du surdosage à la colchicine est l'aplasie médullaire, mais aussi celui de multiples défaillances d'organes. Et encore un regret : il aurait fallu rappeler que la colchicine ne doit pas être utilisée dans l'hyperuricémie asymptomatique.

Respecter les recommandations, c'est éviter la mort des malades (qui plus est, souvent après une agonie longue et douloureuse).

Françoise Haramburu, Ghada Miremont & Antoine Pariente

NITROFURANTOÏNE : les messages ne passent pas

Dès 2006, l'agence de l'époque diffusait des informations sur les risques pulmonaires et hépatiques de la nitrofurantoïne. En 2012, après réévaluation des données, elle restreignait les indications et les modalités d'utilisation (voir Infos n°109). Devant la persistance d'effets pulmonaires (pneumopathie interstitielle, fibrose pulmonaire) et d'atteintes hépatiques graves (hépatite aiguë mais aussi hépatite chronique, cirrhose), une nouvelle information était faite en 2014. Las ! Deux ans plus tard, toujours pas d'amélioration. L'ANSM a mené une étude à partir des données de l'assurance maladie (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires, représentatif

de la population française) : les objectifs étaient d'identifier le profil des sujets traités par nitrofurantoïne entre mars 2012 et février 2015, en analysant les sujets commençant un traitement et d'évaluer le respect des indications (pour ce dernier, le critère principal de jugement était la réalisation d'un examen cytobactériologique des urines, ECBU). Les résultats sont ... désespérants : 60 % des utilisations ne sont pas conformes à l'AMM : 15 % d'utilisation chez l'homme ; 45 % de prescription sans ECBU ; une durée de traitement supérieure à 7 jours chez 8 % des femmes.

La bonne prescription, c'est uniquement chez la femme, à partir de 6 ans ; un traitement curatif de 7 jours maximum ; une posologie qui a été modifiée (300 mg/j en 3 prises chez l'adulte, 5 à 7 mg/kg/j en 3 prises chez la petite fille et l'adolescente) ; attention à l'insuffisance rénale (donc à la femme âgée) ; pas de réintroduction en cas d'atteinte pulmonaire ou hépatique.

Et non, on ne doit pas prescrire la nitrofurantoïne comme traitement prophylactique, continu ou intermittent !
Pour tout savoir sur ce médicament, lire et relire la monographie. FH

KETOPROFENE TOPIQUE : gare au soleil

Saluons la ténacité de l'ANSM qui, depuis l'annulation par le Conseil d'état de la suspension d'AMM du kétoprofène topique en 2010, fait diffuser régulièrement aux beaux jours une lettre aux professionnels de santé pour rappeler les risques de l'exposition solaire en cours d'utilisation et les jours suivants l'arrêt. FH

FACTEURS DE LA COAGULATION hémorragie ; thrombose

Le **facteur VIII recombinant**, indiqué dans l'hémophilie A, est disponible depuis 2000 ; plusieurs spécialités sont commercialisées (Advate®, Helixate®, Kogénate®, Refacto®). Un des effets indésirables connus est l'apparition d'anticorps anti-facteur VIII, avec augmentation du risque hémorragique. Une méta-analyse (pas encore publiée) de trois études vient d'être analysée par le PRAC, le comité européen de pharmacovigilance, mais ne permet pas de conclure. Cependant, il y a une tendance, non significative, qui montrerait plus de formation d'anticorps avec Kogénate® qu'avec Advate®, les autres spécialités ayant des effectifs trop faibles pour une comparaison.

Le **facteur XI** (Hemoleven®), indiqué dans le déficit congénital sévère (< 20 %), en traitement curatif lors d'accident hémorragique ou en traitement préventif lors d'intervention chirurgicale en l'absence d'alternative, a été mis en cause dans la survenue d'accidents thrombo-emboliques, artériels ou veineux (12 cas notifiés en France). Le respect des recommandations est donc particulièrement important. FH

Modification de l'AMM du TIAPRIDE

En 2014, le rapport bénéfices/risques du tiapride (Tiapridal® et tiapride génériques) a été réévalué et considéré toujours favorable, notamment dans la maladie de Huntington. Les indications, la posologie maximale et la durée de traitement ont cependant été modifiées, les rubriques effets indésirables et interactions ont été mises à jour. Toute indication spécifique chez le sujet âgé et dans l'alcoolisme chronique a été supprimée. Il n'y a plus d'indication chez l'enfant, sauf forme sévère de maladie de Gilles de la Tourette en cas de traitement non médicamenteux insuffisant. Le traitement ne doit pas dépasser 4 semaines ; pour la forme injectable, la posologie maximale est de 1200 mg/24h (risque d'effets indésirables cardiaques au-delà) ; les principaux effets indésirables observés sont majoritairement ceux des neuroleptiques (dyskinésie, syndrome malin, occlusion intestinale). FH

THESAURUS DES INTERACTIONS

La nouvelle édition du Thesaurus est parue le 12 août et est disponible sur le site de l'ANSM ; un indispensable à consulter aussi souvent que possible, même si le format n'est pas adapté à la pratique.

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 »).