

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

ARIPIPRAZOLE et risque de suicide

L'aripiprazole (Abilify®) est un neuroleptique de 2^{nde} génération commercialisé en France depuis juillet 2004. Il est indiqué chez l'adolescent dans la schizophrénie à partir de 15 ans et dans les épisodes maniaques chez les patients bipolaires de type I de plus de 13 ans (pour une durée allant jusqu'à 12 semaines) ; chez l'adulte, il est indiqué dans la schizophrénie et dans les épisodes maniaques des troubles bipolaires de type I et leur prévention. L'aripiprazole n'a pas d'indication dans l'autisme notamment, où il est parfois prescrit hors AMM. En février et mars 2016, l'ANSM a publié un point d'information et fait diffuser une lettre aux prescripteurs alertant notamment sur les risques de suicide et de comportements suicidaires liés à ce médicament. Ces risques peuvent évidemment être liés aux maladies traitées mais, dans plusieurs cas, le comportement suicidaire est survenu rapidement après le début ou la modification du traitement par aripiprazole. Au niveau international, depuis la commercialisation de l'aripiprazole, 7 cas de suicides et 137 cas de comportements, d'idées suicidaires et tentatives de suicide ont été rapportés chez les enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans. Le respect des indications et la prudence, notamment chez l'adolescent, sont de mise : une surveillance doit être faite et le traitement arrêté dès les premiers signes d'idées noires.

Cécile Pageot

MYCOPHENOLATE et grossesse : risque d'avortement et de malformation augmenté

Le mycophénolate (Cellcept® et génériques, Myfortic®) est désormais considéré comme un tératogène majeur. On estime en effet qu'il peut entraîner un taux d'avortement spontané de 45 à 49 % (vs 12 à 33 % chez les femmes ayant eu une greffe d'organe et traitées par immunosuppresseurs) et un taux de malformations de 23 à 27 % (vs 4 à 5 % chez les femmes greffées traitées par immunosuppresseurs). Les malformations touchent principalement l'oreille (microtie, anotie, atrésie du conduit auditif externe), mais aussi la face (fentes faciales, micrognathie, hypertélorisme), l'œil (colobome), le cœur (CIA, CIV) et divers organes (poly-, syndactylie ; atrésie œsophagienne ; spina bifida ; malformations rénales). Un accord de soins et contraception doit être signé par le prescripteur et la patiente, indispensable pour que le médicament soit délivré par le pharmacien : il doit être rempli dès à présent pour tout nouveau traitement et au plus tard le 30 septembre 2016 pour tous les traitements en cours (pour tenir compte de la prescription hospitalière semestrielle).

Françoise Haramburu

AFLIBERCEPT et ostéonécrose de la mâchoire

Utilisé en association au FOLFIRI (irinotecan, fluorouracile et acide folinique), dans le cancer colorectal métastatique, des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été observés avec l'aflibercept (Zaltrap®) ; une méta-analyse de trois essais de phase III retrouve un risque augmenté par rapport au placebo. Huit cas ont été observés au niveau mondial. En l'état des connaissances, il est donc recommandé de faire les soins dentaires nécessaires avant le début du traitement et de surveiller particulièrement les malades recevant aussi des biphosphonates.

FH

INHIBITEURS DE LA TYROSINE KINASE, mais aussi pomalidomide et risque de réactivation d'hépatite B

L'agence européenne du médicament (EMA) et l'ANSM mettent en garde contre un risque de réactivation des infections à VHB chez les patients traités par inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase (ITK) de la protéine BCR-ABL : imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib). Cet avertissement fait suite à des cas de réactivation chez des patients porteurs chroniques, avec parfois hépatite fulminante ayant entraîné une greffe ou le décès. L'effet est considéré comme un effet de classe pour les ITK BCR-ABL. Le mécanisme est inconnu ; il n'y a par ailleurs à ce jour qu'un seul cas publié avec un ITK non BCR-ABL (l'orantinib, utilisé dans l'hépatocarcinome dans un essai de Phase II).

La recommandation est de faire un dépistage de l'infection avant le début du traitement. En cas de positivité, en plus d'adresser (évidemment) le patient à un hépatologue, il est nécessaire de faire une surveillance biologique régulière (aucun rythme n'est cependant recommandé) pendant toute la durée du traitement et dans les mois qui suivent.

Sans qu'il y ait de lien, la même recommandation a été faite pour le pomalidomide (Imnovid®). Pour cet immuno-modulateur apparenté au thalidomide et indiqué en association à la dexaméthasone dans le myélome en rechute et réfractaire, utilisé en association à la dexaméthasone chez des patients ayant déjà reçu des immunosuppresseurs, le risque est sous-tendu par les effets immunosuppresseurs et anti-TNFα du pomalidomide.

Pour rappel, le dépistage d'une infection à VHB était déjà recommandé avant le début d'un traitement par immunosuppresseur/chimiothérapie anticancéreuse, par rituximab ou par anti-TNFα. Les recommandations de 2012 de l'*European Association for the Study of the Liver* vont plus loin dans ces situations puisqu'elles préconisent dans certains cas, dans le cadre d'une prise en charge spécialisée, la mise en place de traitement préemptif de l'infection à VHB.

Antoine Pariente

Et aussi pour les ANTIVIRAUX D'ACTION DIRECTE DE L'HEPATITE C

Le risque de réactivation d'hépatite B chez les malades traités pour hépatite C co-infectés par le VHB, connu depuis longtemps, semble beaucoup plus important avec les antiviraux d'action directe (daclatasvir, dasabuvir, siméprévir, sofosbuvir seul ou associé, association ombitasvir-paritaprévir-ritonavir), qui ont un effet puissant sur le VHC et pas d'effet sur le VHB (contrairement à l'interféron). A garder en mémoire, en attendant les conclusions de l'évaluation du comité de pharmacovigilance européen en cours.

FH

NATALIZUMAB et LEMP

Le risque de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) sous natalizumab (Tysabri®) est connu depuis déjà longtemps (voir Infos n° 108, avril 2012). Les données accumulées à ce jour à partir de plusieurs études convergent pour dire que plus tôt la LEMP sera diagnostiquée, meilleur sera le pronostic et permettent de proposer un algorithme estimant le risque en fonction de l'ancienneté du traitement, du titre d'anticorps anti JCV et d'un traitement antérieur par d'autres immunosuppresseurs. Chez les malades à haut risque, une surveillance IRM tous les 3 à 6 mois est recommandée. Cette surveillance permettra peut être d'utiliser ce médicament, dont l'efficacité et l'utilité sont reconnues, en diminuant le risque redoutable de LEMP.

FH

FINGOLIMOD et LEMP

Premier cas identifié de LEMP sous fingolimod (Gylenia®), à un stade infra-clinique, chez un malade traité depuis plus de 4 ans, n'ayant jamais reçu de natalizumab ou d'autre immunosuppresseur. A suivre.

FH

Ne pas confondre PREVISCAN et PERMIXON

A la suite d'erreurs de délivrance de fluindione (Previscan®) au lieu de *Serenoa repens* (Permixon®), ayant entraîné des accidents hémorragiques, l'ANSM rappelle que les ordonnances manuscrites doivent être écrites lisiblement et en majuscules. Rappelons aussi que depuis plus d'un an, il est (enfin) obligatoire de prescrire en dénomination commune internationale.

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 de Bordeaux, 33076 Bordeaux cedex - Tél. : 05 56 98 16 07 - 05 56 7(9 55 08) - Fax : 05 57 57 46 60
mail : pharmacovigilance@u-bordeaux.fr

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