

Une nouvelle réglementation en matière de pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain est entrée en vigueur en juillet 2012.

Depuis lors, dans un souci de transparence, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) publie sur son site les minutes des réunions mensuelles du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee).

Dans ces Minutes sont notamment présentés les **signaux**, leur évaluation et les recommandations qui en découlent.

Par définition, un signal est une information sur un évènement indésirable, nouveau ou faiblement documenté, potentiellement causé par un médicament et qui nécessite des investigations supplémentaires. Les signaux sont générés à partir de différentes sources telles que les notifications d'effets indésirables par les professionnels de la santé ou les patients (les rapports spontanés), les études cliniques ou la littérature scientifique. L'évaluation des signaux fait partie des activités de routine de la pharmacovigilance et est essentielle pour s'assurer que les autorités réglementaires ont une connaissance approfondie des bénéfices et des risques d'un médicament.

L'existence d'un signal ne signifie pas qu'un médicament a causé l'évènement indésirable notifié.

L'évènement indésirable pourrait être le symptôme d'une autre maladie ou pourrait avoir été causé par un médicament pris de façon concomitante par le patient. L'évaluation des signaux est nécessaire pour établir s'il y a ou non un lien causal entre le médicament et l'évènement indésirable rapporté.

L'évaluation d'un signal peut aboutir à la conclusion que le médicament a effectivement causé l'évènement indésirable, que la relation causale avec l'évènement indésirable est considérée comme peu probable ou que de plus amples informations sur le signal sont nécessaires pour pouvoir donner une réponse. Lorsqu'une relation causale est confirmée ou est considérée comme probable, une action réglementaire peut être nécessaire ; celle-ci se traduit souvent par une mise à jour du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et de la notice du médicament. Une action réglementaire de type arbitrage européen, avec réévaluation de la balance bénéfice-risque du médicament, peut dans certains cas aussi être déclenchée.

Lien vers les Minutes du PRAC :

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000353.jsp&mid=WC0b01ac05805a21cf

Chaque notification d'effets indésirables contribue à la détection des signaux ainsi qu'à l'amélioration de la connaissance du profil de sécurité du médicament. Nous vous encourageons donc à notifier tous les effets indésirables présumés des médicaments, et plus particulièrement ceux qui vous paraissent médicalement significatifs. Vous ne devez pas établir le lien de causalité entre le médicament suspecté et l'effet indésirable présumé pour faire cette notification.

Les médecins, pharmaciens, dentistes, infirmiers et sages-femmes peuvent notifier des effets indésirables présumés survenus suite à la prise d'un médicament à l'afmps via le système en ligne www.fichejaune.be ou via la fiche jaune papier disponible dans le Répertoire Commenté des Médicaments et via les Folia Pharmacotherapeutica du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP).

Depuis septembre 2012, les patients peuvent également signaler directement à l'afmps des effets indésirables présumés survenus suite à la prise de médicaments, via une fiche de déclaration accessible via [notre site internet](http://notre.site.internet). Toute question relative à la notification patient peut être envoyée à patientinfo@afmps.be.

Pour toutes vos questions et suggestions, n'hésitez pas à nous contacter via : adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Pharmacovigilance

Projet « Pharmacovigilance active »

Sélection de communiqués récents de pharmacovigilance

Système cardio-vasculaire

- [Simvastatine](#) (BE : ZOCOR® et « génériques ») : nouvelles interactions et contre-indications
- [Sildénafil](#) (BE, dans cette indication: REVATIO®) : recommandations pédiatriques
- ▼ [Ambrisentan](#) (BE : VOLIBRIS®): nouvelle contre-indication
- [Sartans](#) (antagonistes de l'angiotensine II) et *conjonctivite*

Sang et coagulation

- ▼ [Ticagrelor](#) (BE : BRILIQUE®) : nouveau médicament « black triangle »
- [Lépirudine](#) (BE : REFLUDAN®) : retiré du marché
- ▼ [Etexilate de dabigatran](#) (BE : PRADAXA®) et *hémorragies graves* – clarification des contre-indications et rappel de la nécessité de suivi de la fonction rénale
- ▼ [Etexilate de dabigatran](#) (BE : PRADAXA®) et ▼ [Rivaroxaban](#) (BE : XARELTO®) : lignes directrices pratiques

Système gastro-intestinal

- [Ondansétron](#) (BE : ZOFRAN® et « génériques ») et *allongement de l'intervalle QT*

Système hormonal

- [Thérapie hormonale de substitution](#) chez les femmes récemment ménopausées : pas de modification des recommandations
- [Anti-androgènes](#) et *hépatotoxicité*
- ▼ [Linagliptine](#) (BE : TRAJENTA®) : nouveau médicament « black triangle »
- [Solutions glucosées](#) utilisées pour le rinçage des lignes artérielles et lecture de *glycémies faussement élevées*
- [Insuline glargine](#) (BE : LANTUS®) et risque de *cancer*

Gynéco-obstétrique

- [Contraceptifs oraux combinés \(COC\)](#) et *thrombose veineuse*
- [Métronidazole](#) (BE : FLAGYL®) et *décoloration de la langue*
- [Médroxyprogestérone](#) par voie parentérale (BE : DEPO-PROVERA® et SAYANA®) et *nécrose et atrophie au niveau du site d'injection*

Système uro-génital

- [Inhibiteurs de la 5-alpha-réductase \(dutastéride et finastéride\)](#) et risque de *cancer de la prostate*

Douleur et fièvre

- [Codéine](#) : réévaluation en cours au niveau européen
- [Analgésiques topiques contre les douleurs musculaires et articulaires à base de menthol, salicylate de méthyle ou capsaïcine](#) et cas rares de *brûlures graves*

Pathologies ostéo-articulaires

- [Anti-inflammatoires non stéroïdiens \(AINS\)](#) et *risque cardiovasculaire*
- [Fébuxostat](#) (BE : ADENURIC®) et *réactions d'hypersensibilité graves*
- [Dénosumab](#) (BE : XGEVA®) et *hypocalcémie symptomatique*, incluant des cas d'issue fatale
- [Calcitonine](#) (BE : MIACALCIC® et STEOCALCIN®) : restriction de l'utilisation et retrait du marché du spray nasal
- [Allopurinol](#) (BE : ZYLORIC® et « génériques ») et *réactions cutanées* associées à l'allèle HLA-B*5801
- [Bisphosphonates oraux](#) et *irritation de l'œsophage*, et preuve insuffisante d'une relation causale avec le cancer de l'œsophage

Système nerveux

- [Agomélatine](#) (BE : VALDOXAN®) et *hépatotoxicité*
- [Méthylphénidate](#) (BE : CONCERTA® et RILATINE®) et rappel des recommandations à l'instauration et à la surveillance du traitement
- [Pramipexole](#) (BE : MIRAPEXIN®, SIFROL® et « génériques ») et *insuffisance cardiaque*
- [Antidépresseurs](#) et *risque d'accident de la route*
- [Mirtazapine](#) (BE : REMERGON® et « génériques ») et *constipation*
- [Paroxétine](#) (BE : SEROXAT® et « génériques ») et *migraine ou aggravation de la migraine*

Infections

- [Lévofloxacine](#) (BE : TAVANIC®) : modification des indications et mise à jour des informations relatives à la sécurité d'emploi
- [Gel oral à base de miconazole](#) (BE : DAKTARIN®) : contre-indication chez les nourrissons de moins de 6 mois et chez les enfants avec un réflexe de déglutition insuffisamment développé
- ▼ [Médicaments antipaludéens à base d'artémimol et de pipéraquline](#) (BE : EURARTESIM®) : nouveau médicament « black triangle »
- ▼ [Rilpivirine](#) (BE : EDURANT®) et en association avec emtricitabine et ténofovir (BE : EVIPLERA®) : nouveau médicament « black triangle »
- [Céfépime](#) (BE : MAXIPIME® et « générique ») et *épilepsie* si pas d'adaptation de dose en cas de fonction rénale réduite
- [Métronidazole](#) (BE : FLAGYL®) et *coloration de la langue*
- [Nitrofurantoïne](#) (BE : FURADANTINE MC®) et *vascularite cutanée* – une mise à jour

Immunité

- [Glatiramère](#) (BE : COPAXONE®) et *risque de cancer du sein*
- ▼ [Bilastine](#) (BE : BELLOZAL®) : nouveau médicament « black triangle »
- ▼ [Bélimumab](#) (BE : BENLYSTA®) : nouveau médicament « black triangle »
- [Vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite](#) (BE : BOOSTRIX Polio®, INFANRIX HEXA®, INFANRIX-IPV® et TETRAVAC®) et *réactions locales importantes après l'injection*
- [Vaccins saisonniers contre l'influenza](#) (BE : α-RIX®, INFLEXAL V®, INFLUVAC S®, INTANZA® et VAXIGRIP®) : *Extensive Limb Swelling*
- [Évérolimus](#) (BE : CERTICAN®) et *hémorragies digestives*
- [Adalimumab](#) (BE : HUMIRA®) et *risque de carcinome neuroendocrine cutané*

Médicaments antitumoraux

- [Thalidomide](#) (BE : THALIDOMIDE CELGENE®) et *syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible*
- [Alemtuzumab](#) (BE : MABCAMPATH®) : retrait de l'autorisation de mise sur le marché

- ▼ **Ipilimumab** (BE : YERVOY®) : nouveau médicament « black triangle »
- **Panitumumab** (BE : VECTIBIX®) et *complications infectieuses de réactions dermatologiques sévères*
- **Inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique humain (EGFR)** et *kératites et Okératites ulcéreuses*
- **Évérolimus** (BE : AFINITOR®) et *hémorragies digestives*

Dermatologie

- **Médicaments sous forme d'emplâtres** et effets indésirables liés à une mauvaise utilisation
- **Métronidazole** (BE : NYDAZEA®, ROSACED® et ROZEX®) et *décoloration de la langue*
- **Kétoprofène** (BE : FASTUM Gel®) : rappels des recommandations et des mesures de minimisation de risques

Ophtalmologie

- ▼ **Implant intravitréen à base de dexaméthasone** (BE : OZURDEX®) : nouveau médicament « black triangle »
- ▼ **Trafluprost** (BE : SAFLUTAN®) : nouveau médicament « black triangle »

Matéiovigilance

- **Sondes Riata et Riata ST** et *défait de qualité*
- **La notification des incidents dans le cadre de la matéiovigilance**

Abréviations

afmps : agence fédérale des médicaments et des produits de santé
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BE : commercialisé en Belgique
CHMP : Comité pour les Médicaments à usage Humain (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CBIP : Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, ASBL
CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
COC : Contraceptifs Oraux Combinés
COX-2 : cyclooxygénase-2
DHPC : Direct Healthcare Professional Communication
DPP-4 : DiPeptidyl Peptidase 4
DPTaP : Diphtheria, Tetanus, acellular Pertussis vaccine
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
ELS : Extensive Limb Swelling
EMA : European Medicines Agency
FDA : Food and Drug Administration des Etats-Unis
HAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire
ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
Lareb : Centre de Pharmacovigilance des Pays-Bas
MEB : Medicines Evaluation Board
MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (au Royaume-Uni)
NEC : Nécrolyse Epidermique Toxique
NTHC : Namur Thrombosis & Hemostasis Center
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PhVWP : Pharmacovigilance Working Party
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSA : Prostate-Specific Antigen
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RCS : Réactions Cutanées Sévères
RMA : Risk Minimisation Activities
SEPR : Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible
SSJ : Syndrome de Stevens-Johnson
TDAH : Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité
TNF : Tumor Necrosis Factor
VAERS : Vaccine Adverse Event Reporting System
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Pour toutes vos questions et suggestions : adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Si vous ne souhaitez plus recevoir ce bulletin d'information, il vous suffit d'envoyer un courriel à cette adresse.

A propos du vig-news

Le vig-news est une newsletter électronique trimestrielle destinée aux professionnels de la santé, rédigée par la Division Vigilance de l'afmps. Le vig-news présente une sélection de récents communiqués de pharmacovigilance émanant de différentes sources.

A propos de l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (afmps)

L'afmps est depuis le 1^{er} janvier 2007 l'autorité compétente en Belgique en matière de médicaments et de produits de santé. Son rôle est de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments et des produits de santé en développement clinique et sur le marché.

Dans l'intérêt de la Santé publique, l'afmps veille à ce que la population dispose des médicaments et des produits de santé dont elle a besoin.

Pharmacovigilance

Projet « Pharmacovigilance active »

Sélection de communiqués récents de pharmacovigilance

Système cardio-vasculaire

- **Simvastatine** (en Belgique : ZOCOR® et « génériques ») : nouvelles interactions et contre-indications
Compte tenu du risque de myopathie et/ou de rhabdomyolyse associé à la prise de simvastatine, la MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, au Royaume-Uni) a apporté des modifications au RCP et à la notice des médicaments à base de simvastatine. Ces modifications incluent des contre-indications lors de la prise concomitante de certains médicaments (ciclosporine, danazol et gemfibrozil) ainsi que des recommandations concernant les doses maximales lorsque la simvastatine est associée à d'autres médicaments (amlodipine et diltiazem) ([08.2012](#) et [10.2012 – MHRA](#)).
- **Sildénafil** (en Belgique, dans cette indication: REVATIO®) : recommandations pédiatriques
L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a pris connaissance d'un communiqué de la FDA (Food and Drug Administration des Etats-Unis) recommandant de ne plus utiliser le REVATIO® chez les enfants de 1 à 17 ans atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HAP). Aux Etats-Unis, ce médicament n'a jamais reçu d'autorisation pour l'indication d'HAP chez les enfants tandis qu'en Europe, le médicament est autorisé chez les adultes et chez les enfants de plus d'1 an, pour le traitement de l'HAP. Le RCP européen du médicament comprend des informations sur la façon dont le médicament doit être utilisé chez les enfants, y compris des instructions sur les doses ainsi que des mises en garde spéciales et des précautions d'emploi. En avril 2012, le Comité pour les médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a finalisé la revue des données issues d'une étude sur l'utilisation pédiatrique à long terme du sildénafil et a conclu que les bénéfices du REVATIO® surpassent les risques chez les enfants, aux doses recommandées par l'Europe. Cependant, un risque accru de mortalité ayant été identifié lorsque le sildénafil est administré à des doses supérieures aux doses recommandées, une mise en garde indiquant ce risque a été ajoutée au RCP et à la notice ([30.08.2012 – FDA](#)).
- ▼ **Ambrisentan** (en Belgique : VOLIBRIS®): nouvelle contre-indication
L'ambrisentan ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant de fibrose pulmonaire idiopathique. En effet, une étude clinique portant sur des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique a montré une incidence plus élevée d'hospitalisations à cause de problèmes respiratoires, de décès et de réduction de la fonction respiratoire dans le groupe ambrisentan par rapport au groupe placebo. Les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique qui ont déjà été traités avec de l'ambrisentan doivent faire l'objet d'évaluations approfondies, et des traitements alternatifs doivent être envisagés. Le RCP et la notice de VOLIBRIS® ont été mis à jour pour y ajouter cette contre-indication ([09.07.2012 – DHPC](#)).
- **Sartans** (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) et *conjonctivite*
Le Lareb a reçu 15 rapports de conjonctivite associés à la prise de sartans ou de l'association sartans+hydrochlorothiazide ; 5 rapports montraient un dechallenge positif dont 1 rapport relatait un rechallenge positif. Bien que cette association ne soit pas corroborée par les données issues des bases de données de l'OMS et d'EudraVigilance, une disproportionnalité statistiquement significative a été observée dans la base de données du Lareb. Aux Etats-Unis, la conjonctivite est décrite dans le RCP de deux sartans (losartan et telmisartan). Aucun mécanisme expliquant une possible augmentation du

risque d'infection conjonctivale par antagonisme des récepteurs à l'angiotensine II n'a pu être trouvé ([04.2012 - Lareb](#)).

Sang et coagulation

- ▼ **Ticagrelor** (en Belgique : BRILIQUE®) : nouveau médicament « black triangle »
Le ticagrelor est un antiagrégant, chimiquement apparenté à l'adénosine et appartenant à une nouvelle classe thérapeutique. Il est indiqué en association avec l'acide acétylsalicylique dans la prévention des événements athéro-thrombotiques chez les patients adultes présentant un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST), incluant les patients traités médicalement et ceux traités par une intervention coronaire percutanée ou un pontage aorto-coronaire ([07-08.2012 - CBIP](#)).
- **Lépirudine** (en Belgique : REFLUDAN®) : retiré du marché
Le Refludan®, un inhibiteur de la thrombine, a été retiré du marché ([07-08.2012 - CBIP](#)).
- ▼ **Etexilate de dabigatran** (en Belgique : PRADAXA®) et *hémorragies graves – clarification des contre-indications et rappel de la nécessité de suivi de la fonction rénale*
En raison du risque d'hémorragie, le dabigatran est contre-indiqué chez les patients présentant un risque important d'hémorragies graves. Le dabigatran est à présent également contre-indiqué en cas d'utilisation de dronédarone et d'autres anticoagulants, sauf lors d'une modification du traitement à partir du ou vers le dabigatran, ou en cas d'utilisation d'héparine non fractionnée assurant le maintien de la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel.
De plus, l'exposition au dabigatran étant considérablement accrue chez les patients présentant une insuffisance rénale, la fonction rénale doit être évaluée avant le début du traitement chez tous les patients et au moins une fois par an chez les patients de plus de 75 ans ou lors de toute suspicion de diminution de la fonction rénale, quel que soit l'âge du patient. Le dabigatran est contre-indiqué chez les patients avec une insuffisance rénale aiguë (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ([07.2012 - MHRA](#)).
- ▼ **Etexilate de dabigatran** (en Belgique : PRADAXA®) et ▼ **Rivaroxaban** (en Belgique : XARELTO®) : lignes directrices pratiques
Le « Namur Thrombosis & Hemostasis Center » (NTHC) a publié un guide pratique pour chacun de ces nouveaux anticoagulants contenant des lignes directrices à l'attention des prescripteurs. Ce guide est accessible à tous ([2012 - NTHC](#)).

Système gastro-intestinal

- **Ondansétron** (en Belgique : ZOFTRAN® et « génériques ») et *allongement de l'intervalle QT*
Les résultats préliminaires d'une étude clinique sur adultes sains suggèrent qu'une dose unique de 32 mg d'ondansétron pourrait produire un allongement de l'intervalle QTc, ce qui pourrait amener les patients prédisposés à développer un rythme cardiaque anormal et potentiellement fatal (Torsades de Pointes). Il est dès lors conseillé de ne pas dépasser la dose de 16 mg d'ondansétron en intraveineuse lors du traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. L'ondansétron ne devrait pas être utilisé chez les patients atteints d'un syndrome du QT long congénital, chez ceux présentant des facteurs de risque pour des arythmies cardiaques ou un allongement de l'intervalle QT, et chez ceux utilisant d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT ou pouvant mener à des perturbations électrolytiques. De même, la balance électrolytique devrait être corrigée avant le début du traitement ([29.06.2012 - FDA](#) + [08.2012 - MHRA](#)).

En Belgique, une dose maximale unique de 8 mg en utilisation IV est préconisée dans le RCP de l'ondansétron.

Système hormonal

- **Thérapie hormonale de substitution** chez les femmes récemment ménopausées : pas de modification des recommandations

Les résultats d'une étude randomisée portant sur les effets à long terme de la thérapie hormonale de substitution (à base d'estradiol seul chez les femmes hystérectomisées, ou en association à la noréthistérone chez les femmes non hystérectomisées) chez 1.000 femmes âgées de moins de 60 ans récemment ménopausées ont été publiés dans le British Medical Journal. Ces résultats révèlent une diminution significative d'environ 50 % d'une combinaison de mortalité, d'insuffisance cardiaque et d'infarctus du myocarde chez les femmes ayant reçu le traitement hormonal de substitution rapidement après le début de la ménopause, et ce apparemment sans augmentation du risque de cancer, de thrombo-embolie veineuse ou d'accident vasculaire cérébral, par rapport aux femmes ne recevant pas de traitement hormonal de substitution. Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec la prudence requise étant donné un certain nombre de limites dans cette étude. Les données ne modifient en outre pas les recommandations actuelles, à savoir de ne pas prolonger le traitement plus longtemps qu'il ne le faut pour traiter les plaintes liées à la ménopause telles que symptômes vasomoteurs et atrophie génitale ([16.10.2012 - CBIP](#)).
- **Anti-androgènes et hépatotoxicité**

Bien que le risque d'hépatotoxicité lié à l'utilisation d'anti-androgènes (p.ex.. cyprotérone, bicalutamide et flutamide) soit bien connu, un examen récent réalisé par Santé Canada suggère que l'hépatotoxicité demeure une préoccupation importante pour tous les médicaments anti-androgènes. Les effets indésirables les plus connus incluent : ictère, augmentation des taux d'enzymes hépatiques, nausées, nécrose hépatique, ascite et hépatite. La fréquence de ces effets indésirables et leurs caractéristiques cliniques semblent différer d'un médicament à l'autre. Les résultats d'une étude d'observation ont ainsi montré une occurrence plus élevée d'hépatotoxicité (aiguë) chez les patients traités avec le flutamide que chez les patients traités avec l'acétate de cyprotérone. Il est important que les professionnels de la santé soient conscients du risque d'hépatotoxicité associé à l'utilisation de ces médicaments ([10.2012 - Health Canada](#)).
- ▼ **Linagliptine** (en Belgique : TRAJENTA®) : nouveau médicament « black triangle »

La linagliptine est un inhibiteur de la DPP-4 (DiPeptidyl Peptidase 4) tout comme la saxagliptine, la sitagliptine et la vildagliptine. La linagliptine est proposée dans le diabète de type 2 en monothérapie en cas de contre-indication de la metformine, ou en association à la metformine (avec ou sans sulfamide hypoglycémiant) en cas de contrôle glycémique insuffisant avec ces médicaments ([09.2012 - CBIP](#)).
- **Solutions glucosées** utilisées pour le rinçage des lignes artérielles et *lecture de glycémies faussement élevées*

Des cas d'utilisation incorrecte de solutions glucosées pour le rinçage de lignes artérielles de patients en soins intensifs ont été rapportés, avec pour conséquence des échantillons sanguins révélant des glycémies plasmatiques faussement élevées et résultant en une administration d'insuline non appropriée. Plusieurs cas d'hypoglycémie ont été observés, dont certains ont été d'issue fatale. Il est rappelé aux cliniciens que les solutions glucosées ne devraient pas être utilisées pour rincer des lignes artérielles, à moins qu'il n'y ait pas d'autre alternative appropriée. Afin de limiter le risque de contamination et d'effets indésirables, les solutions salines sont recommandées pour le rinçage ([07.2012 - MHRA](#)).
- **Insuline glargine** (en Belgique : LANTUS®) et étude sur un possible risque accru de *cancer*

En 2009, la publication de 4 études européennes observationnelles, aux résultats parfois contradictoires, évoquant un lien potentiel entre un traitement par l'insuline humaine ou des analogues de l'insuline, en particulier le LANTUS®, et le risque d'apparition de tumeurs malignes chez les diabétiques de type 2, a amené l'agence nationale française ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), anciennement dénommée AFSSAPS, à placer le LANTUS® sous surveillance renforcée et à demander à la CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) de mener une étude de type cohorte historique exposés/non exposés. Une des principales conclusions de cette étude est qu'on n'a pas mis en évidence d'augmentation significative du risque de cancer suite à l'utilisation d'insuline glargine. Il a toutefois été demandé à la CNAMTS de prolonger le suivi de cette étude de cohorte afin d'étudier un éventuel risque accru de cancer après une exposition de longue durée au LANTUS®.

L'ANSM rappelle que les recommandations de dépistage du cancer du sein et du cancer colorectal concernent la population de 50 ans ou plus et que, par conséquent, elles concernent la majorité des patients diabétiques de type 2, qu'ils soient ou non traités par insuline ([07.2012 - ANSM](#)).

Gynéco-obstétrique

- **Contraceptifs oraux combinés (COC) et thrombose veineuse**

Le risque de thrombose veineuse avec les COC est un effet indésirable bien connu, rare mais grave. L'EMA a effectué une revue de la littérature sur ce risque et confirme un risque de thrombose veineuse deux fois plus élevé chez les femmes utilisant un COC de 3ème génération (contenant du désogestrel ou du gestodène) ou un COC contenant de la drospiridone (COC de 4ème génération) que chez les femmes utilisant un COC de 2ème génération contenant du lévonorgestrel. Si le rapport bénéfice-risque des COC reste positif quelle que soit leur composition, à condition de respecter les contre-indications et précautions d'emploi, celui-ci doit être évalué pour chaque patiente afin de minimiser le risque de thrombose lié aux COC, qu'il soit veineux ou artériel. Il est en effet rappelé qu'il a aussi été confirmé que le risque de thrombose artérielle est augmenté chez les femmes sous COC, quelle que soit la génération de pilule. Il est donc nécessaire de rechercher les facteurs de risque, notamment de thrombose, lors de toute prescription d'un COC à une nouvelle utilisatrice et d'informer les femmes du risque de thrombose quant aux signes cliniques évocateurs. Il est également recommandé d'effectuer un suivi clinique pour surveiller la tolérance au traitement contraceptif prescrit ([01.10.2012 mis à jour le 21.12.2012 - ANSM](#)).

En mars 2012, une méta-analyse et une revue systématique de l'association entre les risques de thrombose veineuse et l'utilisation des contraceptifs oraux ont été publiées dans Drug Safety afin de résumer les preuves existantes se rapportant à cette association et de mettre en évidence de quelle façon cette association varie, notamment en fonction du type de contraceptif oral et des caractéristiques des patientes. Si cette analyse confirme que l'utilisation d'un contraceptif oral augmente statistiquement le risque de thrombose veineuse, la force de cette association varie selon la génération du contraceptif, la présence de mutation génétique, et, éventuellement, de tabagisme. Si une augmentation significative du risque de thrombose veineuse liée à la prise de contraceptif contenant de la drospirénone ou de la cyprotérone en comparaison aux contraceptifs contenant du lévonogestrel a été mise en évidence, ceci n'a pas été observé en comparaison avec les autres contraceptifs ([03.2012 - Drug Safety](#)).

- **Métronidazole** (en Belgique : FLAGYL®) et *décoloration de la langue*

voir section « Dermatologie ».

- **Médroxyprogestérone** par voie parentérale (en Belgique : DEPO-PROVERA® et SAYANA®) et *nécrose et atrophie au niveau du site d'injection*

La base de données du Lareb contient 2 rapports de nécrose et 4 rapports d'atrophie du site d'injection associés à l'utilisation de médroxyprogestérone par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Les rapports de nécrose du site d'injection sont considérés comme graves. Le temps de latence entre les injections et l'apparition des effets indésirables varie entre 1 heure et 4 semaines pour la nécrose, 6 à 12 mois pour l'atrophie. Un cas de nécrose au site d'injection est également rapporté dans la littérature ; il n'est cependant pas exclu que la nécrose ait été induite par une technique d'injection incorrecte. Jusqu'à présent, aucun mécanisme par lequel la médroxyprogestérone par voie parentérale pourrait induire une nécrose ou une atrophie au site d'injection n'est repris dans la littérature. Néanmoins, l'association entre ces effets indésirables et l'injection de médroxyprogestérone est corroborée statistiquement par les bases de données de l'OMS et EudraVigilance. La nécrose et l'atrophie du site d'injection peuvent donc être considérées comme un signal pour l'utilisation parentérale de la médroxyprogestérone et l'ajout d'informations à ce sujet dans le RCP et la notice des médicaments devrait être considéré ([20.04.2012 - Lareb](#)).

Système uro-génital

- **Inhibiteurs de la 5-alpha-réductase (dutastéride et finastéride) et risque de cancer de la prostate**
Les résultats de deux larges études randomisées contrôlées ne plaident pas en faveur d'un effet favorable des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase en prévention du cancer de la prostate. D'une part, les résultats révèlent une diminution d'environ 25% de l'incidence globale des cancers de la prostate mais d'autre part, aussi une légère augmentation de l'incidence des cancers de la prostate de haut grade. Chez les patients traités au long cours par des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, il convient de prendre ce risque en compte et d'être attentif à toute élévation du taux de PSA (Prostate-Specific Antigen) ([10.2012 – CBIP](#)).

Douleur et fièvre

- **Codéine : réévaluation en cours au niveau européen**
L'Agence européenne des médicaments (EMA) a décidé de réexaminer la balance bénéfico-risque des médicaments contenant de la codéine dans le cadre de leur utilisation pour soulager la douleur postopératoire chez les enfants. En particulier, ont été rapportés un très petit nombre de cas de dépression respiratoire rare mais mortelle ou potentiellement mortelle chez des enfants « CYP2D6 métaboliseurs ultra-rapides » qui avaient reçu de la codéine après l'ablation chirurgicale des amygdales ou des végétations adénoïdes pour traiter l'apnée obstructive du sommeil. Ces enfants transforment la codéine en morphine plus rapidement que d'autres ([10.10.2012 – afmps](#)).
- **Analgésiques topiques contre les douleurs musculaires et articulaires à base de menthol, salicylate de méthyle ou capsaïcine et cas rares de brûlures graves**
De rares cas de blessures cutanées et de brûlures chimiques allant du premier au troisième degré à l'endroit d'application du produit ont été rapportés en association avec l'utilisation d'antidouleurs musculaires et articulaires en vente libre. Dans de nombreux cas, les blessures graves et l'apparition d'ampoules ont été observées dans les 24h après la première application de la préparation. Ces analgésiques topiques en vente libre sont disponibles sous forme de préparations simples ou composées à base de menthol, de salicylate de méthyle ou de capsaïcine. Les différentes formulations comprennent des crèmes, lotions, pommades et patches. Il est recommandé d'arrêter le traitement si des douleurs, des enflures ou des cloques cutanées apparaissent après l'application d'un de ces produits ([13.09.2012 - FDA](#)).

Pathologies ostéo-articulaires

- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et risque cardiovasculaire**
L'Agence européenne des médicaments (EMA) a finalisé l'examen des dernières informations publiées sur la sécurité cardiovasculaire des AINS. La plupart des données concernent les trois AINS les plus utilisés- le diclofénac, l'ibuprofène et le naproxène. En ce qui concerne le naproxène et l'ibuprofène, le CHMP est d'avis que les conseils actuels de traitement reflètent adéquatement les connaissances actuelles sur la sécurité et l'efficacité de ces médicaments. Pour le diclofénac, le risque d'effets indésirables cardiovasculaires semble légèrement supérieur aux autres AINS ; ce risque est similaire à celui des inhibiteurs spécifiques de la COX-2. Dans le cadre de la poursuite de cette réévaluation, le nouveau Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA va évaluer toutes les données disponibles (publiées ou non) sur le diclofénac, afin d'examiner la nécessité de mettre à jour les recommandations de traitement. La procédure formelle de réévaluation du diclofénac a débuté fin octobre 2012 ([23.10.2012 – afmps](#)).
- **Fébuxostat (en Belgique : ADENURIC®) et réactions d'hypersensibilité graves**
L'évaluation des données de sécurité post-commercialisation a abouti à une mise à jour du RCP et de la notice d'ADENURIC®, en y incluant des informations sur de graves réactions allergiques ou d'hypersensibilité. Des réactions graves d'hypersensibilité, incluant un syndrome de stevens-johnson et des réactions ou chocs anaphylactiques aigus, ont en effet été rapportées avec le fébuxostat. Dans la plupart des cas, ces réactions se sont produites au cours du premier mois de traitement. Pour certains patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité au fébuxostat, des antécédents d'hypersensibilité à l'allopurinol et/ou une maladie rénale ont été rapportés. Les patients doivent être informés des signes et symptômes d'hypersensibilité sévère et le traitement doit être immédiatement

arrêté en cas de survenue de signes ou symptômes évocateurs. Si un patient développe une réaction d'hypersensibilité au cours d'un traitement par fébuxostat, ce médicament ne peut plus jamais lui être réadministré ([04.06.2012 – DHPC](#), [11.06.2012 – MHRA](#), [10.2012 – CBIP](#)).

- **Dénosumab** (en Belgique : XGEVA®) et *hypocalcémie symptomatique, incluant des cas d'issue fatale*
Le risque d'hypocalcémie sévère associée au traitement par dénosumab est connu et décrit dans le RCP et la notice. Ces derniers ont néanmoins été actualisés afin d'informer les prescripteurs que des cas sévères d'issue fatale ont été observés après la commercialisation et que l'hypocalcémie peut survenir à tout moment pendant le traitement ; elle survient le plus souvent au cours des 6 premiers mois. Les signes et les symptômes des cas rapportés incluent une altération de l'état mental, de la tétanie, des convulsions et un allongement de l'intervalle QT. Le RCP reprend des recommandations de minimisation de risque : correction de toute hypocalcémie préexistante, apport en suppléments de calcium et vitamine D et surveillance de la calcémie chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ([09.2012 – DHPC](#)).
- **Calcitonine** (en Belgique : MIACALCIC® et STEOCALCIN®) et risque accru de *cancer* associé à une utilisation à long terme : restriction de l'utilisation et retrait du spray nasal du marché
La balance bénéfice–risque des médicaments contenant de la calcitonine a été réévaluée. En raison d'un risque accru de cancer associé à une utilisation prolongée, l'EMA recommande de ne les utiliser que pour des traitements à court terme. Tenant compte de l'efficacité limitée de la calcitonine lorsqu'elle est utilisée dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales, l'EMA a conclu que les bénéfices des médicaments contenant de la calcitonine ne l'emportent pas sur leurs risques dans cette indication. Le spray nasal (en Belgique : MIACALCIC®) n'étant indiqué que dans le traitement de l'ostéoporose, l'EMA recommande l'abandon de cette formulation. Pour toutes les autres indications approuvées, la balance bénéfice-risque est toujours considérée comme positive, mais il est recommandé d'administrer la calcitonine pendant la durée la plus courte possible ([25.7.2012 – afmps](#), [01.08.2012 – MHRA](#), [10.08.2012 – CBIP](#)).
- **Allopurinol** (en Belgique : ZYLORIC® et « génériques ») et *réactions cutanées associées à l'allèle HLA-B*5801*
Les réactions cutanées sévères (RCS), comprenant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NEC), sont associées à un marqueur génétique, l'allèle HLA-B*5801. L'efficacité du test de détection de l'allèle est faible, en particulier chez les populations européennes. Bien que le test soit plus efficace chez d'autres populations, particulièrement chez les patients d'origine chinoise Han, l'utilité clinique de détecter cet allèle avant d'établir un traitement par allopurinol n'a été prouvée chez aucune population et ce test n'est donc recommandé chez aucun patient. S'il a été établi qu'un patient est porteur de l'allèle HLA-B*5801, la balance bénéfice-risque d'un traitement par allopurinol doit être considérée, le patient doit être informé de la nécessité d'arrêter immédiatement le traitement aux premières apparitions de symptômes et une vigilance particulière à tout signe d'hypersensibilité ou de RCS/NET est nécessaire. Le PhVWP (= « PRAC ») recommande une mise à jour des RCP et notices des médicaments contenant de l'allopurinol afin d'y insérer des informations à ce sujet ([07.2012 – PhVWP Monthly Report](#)).
- **Bisphosphonates oraux** et *irritation de l'œsophage, et preuve insuffisante d'une relation causale avec le cancer de l'œsophage*
Le PhVWP a achevé la révision de 4 nouvelles études épidémiologiques concernant le risque de cancer œsophagien associé à la prise de bisphosphonates oraux. Il n'existe toujours pas de preuve suffisante permettant de soutenir une relation causale avérée entre les bisphosphonates oraux et le cancer de l'œsophage. Cependant, cette relation causale ne pouvant pas être exclue, une mise en garde concernant l'utilisation de ces médicaments chez les patients atteints d'un œsophage de Barrett devrait être incluse dans le RCP et la notice des bisphosphonates oraux contenant de l'azote. En effet, chez ces patients, il convient de considérer les bénéfices et les risques potentiels d'un tel traitement. Les bisphosphonates pris oralement pouvant être responsables d'une irritation de l'œsophage, il est également conseillé aux patients de se référer à la notice pour la prise de ces médicaments et rapporter à leur médecin tout signe d'irritation de l'œsophage. Les RCP et les notices des formes orales de l'alendronate et de l'ibandronate reprennent déjà des mises en garde. Le PhVWP recommande également la mise à jour des RCP et notices du risédronate sous forme orale ([07.2012 – PhVWP Monthly Report](#)).

Système nerveux

- **Agomélatine** (en Belgique : VALDOXAN®) et *hépatotoxicité*
Depuis son autorisation de mise sur le marché en février 2009, plusieurs cas graves d'hépatotoxicité ont été rapportés avec VALDOXAN®, dont 6 cas d'insuffisance hépatique. Un contrôle de la fonction hépatique chez les patients traités par l'agomélatine est important. Le traitement doit être immédiatement interrompu si l'élévation des transaminases sériques dépasse 3 fois la limite supérieure des valeurs normales, ou chez les patients présentant des symptômes ou des signes d'une éventuelle lésion hépatique. Les patients devraient être informés de ces symptômes (p. ex. urine foncée, selles décolorées, jaunissement de la peau/des yeux, douleur dans la partie supérieure droite du ventre, fatigue prolongée et inexplicée). L'agomélatine doit être prescrite avec précaution chez les patients présentant des transaminases élevées avant le traitement ou chez les patients présentant des facteurs de risque de lésion hépatique ([10.10.2012 – DHPC](#)).
- **Méthylphénidate** (en Belgique : CONCERTA® et RILATINE®) et *rappel des recommandations à l'instauration et à la surveillance du traitement*
En France, une communication a été envoyée aux professionnels de la santé rappelant entre autres les conditions d'utilisation. Il est rappelé que, dans le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), une prise en charge éducative, psychologique et sociale appropriée est nécessaire. Une anamnèse complète doit documenter les traitements concomitants, les troubles ou symptômes associés médicaux et psychiatriques antérieurs et actuels, et les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque, de décès inexplicé ou d'arythmie maligne. Une surveillance continue est nécessaire lors du traitement par méthylphénidate et il convient en outre de réévaluer régulièrement l'utilité d'un traitement prolongé (plus de 12 mois) en mettant en place des périodes sans traitement. La communication rappelle encore les risques cardiovasculaires, cérébrovasculaires, neuropsychiatriques, l'effet sur la croissance et le risque d'usage détourné et de mésusage ([25.09.2012 – ANSM](#)).
- **Pramipexole** (en Belgique : MIRAPEXIN®, SIFROL® et « génériques ») et *insuffisance cardiaque*
A la suite de résultats d'études récentes suggérant un possible risque accru d'insuffisance cardiaque associé à la prise du pramipexole, la FDA a examiné de façon approfondie les données disponibles. De par les limitations de ces études, la FDA ne peut se prononcer sur l'augmentation du risque d'insuffisance cardiaque mais continue à collaborer avec la firme qui commercialise le médicament aux Etats-Unis pour clarifier cette préoccupation ([19.09.2012 – FDA](#)).
- **Antidépresseurs** et *risque d'accident de la route*
Un nouveau volet de l'étude CESIR-A, publié dans le Journal of Clinical Psychiatry, a montré que la prise d'antidépresseurs entraîne une augmentation significative du risque d'être responsable d'un accident de la route, et que ce risque est accru à certaines étapes clés du traitement, telles que les périodes d'initiation ou de modification du traitement (changement de posologie, de molécule...). Les patients doivent donc être informés du risque que présente cette classe de médicaments sur leurs capacités de conduite ([29.08.2012 – ANSM](#)).
- **Mirtazapine** (en Belgique : REMERGON® et « génériques ») et *constipation*
La base de données du Lareb a permis de mettre en évidence 10 rapports de constipation liés à l'utilisation de la mirtazapine. Bien que des facteurs confondants soient présents (médication concomitante connue pour causer de la constipation, antécédents de constipation, risque plus élevé de constipation chez les patients dépressifs), dans la plupart des cas, la constipation survenait peu après le début du traitement et s'aggravait depuis l'initiation du traitement. La constipation est déjà mentionnée dans le RCP de la mirtazapine aux Etats-Unis. Des études publiées dans la littérature décrivent la constipation comme un effet indésirable courant de la mirtazapine. L'association entre la mirtazapine et la constipation est supportée par une disproportionnalité statistiquement significative dans la base de données du Lareb ; elle pourrait être expliquée par l'effet anticholinergique de la mirtazapine ([08.2012 – Lareb](#)).
- **Paroxétine** (en Belgique : SEROXAT® et « génériques ») et *migraine ou aggravation de la migraine*
Selon les cas issus de la littérature et les rapports de migraine liés à la prise d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) observés dans les bases de données du Lareb, de l'OMS et

EudraVigilance, il est possible que la migraine soit un effet de classe de tous les ISRS. D'après le mécanisme proposé, le déclenchement de la crise de migraine risque le plus souvent de survenir dans les premiers jours qui suivent l'initiation d'un ISRS. Aux Etats-Unis, le RCP de la paroxétine mentionne la migraine parmi les effets indésirables. De plus, le lien de causalité entre la paroxétine et la migraine est supporté par un rapport des cotes (odds ratio) disproportionné des notifications dans les bases de données de l'OMS et EudraVigilance. La migraine (ou aggravation de la migraine) est un nouveau signal pour la paroxétine ([08.2012 – Lareb](#)).

Infections

- **Lévofloxacine** (en Belgique : TAVANIC®) : modification des indications et mise à jour des informations relatives à la sécurité d'emploi
Dans le cadre d'une procédure européenne d'harmonisation des RCP des spécialités à base de lévofloxacine, les autorités de santé européennes ont décidé de réviser les indications et de renforcer les informations relatives à la sécurité d'emploi contenues dans le RCP et la notice. Certaines indications de cet antibiotique (sinusites aiguës bactériennes, exacerbations aiguës de bronchite chronique, pneumonies communautaires, infections compliquées de la peau et des tissus mous) sont limitées à des situations dans lesquelles les antibiotiques recommandés dans les traitements initiaux de ces infections sont jugés inappropriés. Des effets indésirables ont également été ajoutés, notamment la rupture ligamentaire, le coma hypoglycémique, l'hypertension intracrânienne bénigne, la tachycardie ventriculaire pouvant entraîner un arrêt cardiaque et les cas fatals d'hépatotoxicité, et la rubrique « mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi » a été mise à jour ([08.10.2012 – ANSM](#)).
- **Gel oral à base de miconazole** (en Belgique : DAKTARIN®) : contre-indication chez les nourrissons de moins de 6 mois et chez les enfants avec un réflexe de déglutition insuffisamment développé
Suite à une évaluation systématique des cas d'étouffement rapportés mondialement en raison de l'utilisation de gel oral à base de miconazole dû à un réflexe de déglutition inadéquat chez les nourrissons et les jeunes enfants, le RCP du Daktarin® gel oral a récemment été adapté. Le miconazole gel oral est maintenant contre-indiqué chez les nourrissons de moins de 6 mois et chez les jeunes enfants n'ayant pas encore un réflexe de déglutition suffisamment développé. Chez les jeunes enfants de 6 mois à 2 ans, le gel doit être appliqué en très petites quantités, et la dose de 1,25 ml (1/4 mesurette) de gel 4 fois par jour ne peut être dépassée ([09.2012 – CBIP](#)).
- ▼ **Médicaments antipaludéens à base d'artémimol et de pipéraquline** (en Belgique : EURARTESIM®) : nouveau médicament « black triangle »
Une nouvelle association de médicaments antipaludéens à base d'artémimol et de pipéraquline est proposée dans le traitement de paludisme non compliqué par Plasmodium falciparum chez les adultes et enfants à partir de 6 mois. Cette association n'est pas destinée à la prévention du paludisme ([08.2012 - CBIP](#)).
- ▼ **Rilpivirine** (en Belgique : EDURANT®) et en association avec emtricitabine et ténofovir (en Belgique : EVIPLERA®) : nouveau médicament « black triangle »
La rilpivirine est un nouvel inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse qui est proposé, en association avec d'autres antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH ([08.2012 - CBIP](#)).
- **Céfépime** (en Belgique: MAXIPIME® et « générique ») et *épilepsie* si pas d'adaptation de dose en cas de fonction rénale réduite
La FDA rappelle aux professionnels de la santé la nécessité d'adapter la dose de céfépime chez les patients ayant une fonction rénale réduite. Il y a plusieurs cas connus d'un type spécifique d'épilepsie, à savoir l'état de mal épileptique non convulsif, avec l'utilisation de céfépime, principalement chez les patients avec une fonction rénale réduite sans une adaptation appropriée de la dose de céfépime. Dans la majorité des cas, les attaques d'épilepsie étaient réversibles et celles-ci ont disparu après l'arrêt du traitement par la céfépime et/ou après hémodialyse. La dose de céfépime doit être adaptée chez les patients ayant une clairance de la créatinine ≤ 60 mL/min afin de limiter le risque d'épilepsie. Si l'épilepsie survient pendant l'utilisation de céfépime, l'arrêt du traitement à base de céfépime doit être envisagé ou la dose de céfépime doit être adaptée chez les patients présentant une fonction rénale

réduite. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est actuellement réexaminé pour mettre l'accent sur ce risque ([26.06.2012 - FDA](#)).

- **Métronidazole** (en Belgique : FLAGYL®) et *coloration de la langue*
Voir section « Dermatologie ».
- **Nitrofurantoïne** (en Belgique: FURADANTINE MC®) et *vascularite cutanée – une mise à jour*
En 2007, le centre de pharmacovigilance néerlandais, Lareb, a envoyé un signal au Medicines Evaluation Board (MEB) concernant 4 notifications de vascularite cutanée avec la nitrofurantoïne. Depuis lors, le Lareb a reçu 3 notifications supplémentaires de vascularite avec la nitrofurantoïne. Ces notifications sont en général bien documentées et le nombre de notifications présentes dans les banques de données du Lareb, d'EudraVigilance et de l'OMS semblent soutenir l'association. Malgré le fait que la vascularite cutanée ne soit pas décrite dans la littérature, le mécanisme proposé d'hypersensibilité de la vascularite induite par le médicament et les réactions connues d'hypersensibilité pulmonaire à la nitrofurantoïne, suggèrent explicitement une association. Le Lareb recommande au MEB d'indiquer la vascularite cutanée dans le RCP de la nitrofurantoïne ([23.04.2012 – Lareb](#)).

Immunité

- **Glatiramère** (en Belgique : COPAXONE®) et risque de *cancer du sein*
La revue de pharmacovigilance allemande indépendante Arznei-Telegramm a publié un cas de cancer du sein chez une femme de 35 ans prenant du glatiramère depuis 6 ans. En 2011, 18 cas de tumeurs malignes du sein associées au glatiramère étaient enregistrés dans la base fédérale allemande de données de pharmacovigilance, 45 cas sont survenus hors de l'Allemagne et en 2012, la partie publique de la base de données de pharmacovigilance britannique contenait 26 cas de cancers, dont 11 du sein, associés à ce médicament. De plus, après plusieurs essais comparatifs, l'efficacité du glatiramère sur le retardement de l'aggravation de la sclérose en plaques n'a pas été démontrée ([10.2012 - MHRA](#)).
- ▼ **Bilastine** (en Belgique : BELLOZAL®) : nouveau médicament « black triangle »
La bilastine est un antihistaminique H1 non-sédatif proposé par voie orale dans le traitement de la rhinoconjonctivite allergique et de l'urticaire. Bien qu'il n'ait pas été décrit, un allongement de l'intervalle QT ne peut être exclu. Son profil d'effets indésirables semble comparable à celui des autres antihistaminiques non sédatifs ([09.2012 – CBIP](#)).
- ▼ **Bélimumab** (en Belgique : BENLYSTA®) : nouveau médicament « black triangle »
Le bélimumab est un anticorps monoclonal humain proposé comme traitement complémentaire dans le traitement du lupus érythémateux systémique actif avec présence d'anticorps, en cas de réponse insuffisante au traitement standard. Outre les réactions allergiques parfois graves, les réactions liées à la perfusion, les troubles hématologiques ou gastro-intestinaux, l'insomnie ou le risque accru d'infection, la possibilité d'un risque accru de cancer ne peut être exclue, comme pour tout immunosuppresseur ([08.2012 – CBIP](#)).
- **Vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite** (en Belgique : BOOSTRIX Polio®, INFANRIX HEXA®, INFANRIX-IPV® et TETRAVAC®) et *réactions locales importantes après l'injection*
Le nombre de notifications d'ELS (Extensive Limb Swelling) semble augmenter actuellement en Belgique sans qu'il n'y ait d'explication à ce sujet. Il s'agit d'un gonflement important, accompagné de rougeur et de douleur, dans tout le membre dans lequel le vaccin a été injecté (cuisse ou bras), mais sans fièvre. L'intensité de la réaction semble augmenter avec le nombre de doses injectées. Cet effet indésirable est décrit dans le RCP et la notice d'INFANRIX-IPV® ainsi que dans celui d'autres vaccins contenant l'antigène Bordetella pertussis (par exemple : BOOSTRIX Polio®, INFANRIX HEXA®, TETRAVAC®). Ce type de réactions a également été rapporté dans la littérature, bien que beaucoup moins fréquemment, avec d'autres vaccins. En cas de gonflement important du membre dans les 48 heures suivant l'injection, il faut envisager la cause vaccinale et bien faire la distinction avec une infection afin d'éviter l'administration inutile d'antibiotiques et éventuellement une hospitalisation ; la réaction au vaccin disparaît généralement spontanément en quelques jours ([07-08.2012 - CBIP](#)).

- Vaccins saisonniers contre l'influenza** (en Belgique : *α-RIX®*, *INFLEXAL V®*, *INFLUVAC S®*, *INTANZA®* et *VAXIGRIP®*) et *Extensive Limb Swelling*

L'ELS est un effet indésirable connu des vaccins, en particulier chez les enfants de 4 ans vaccinés par vaccins combinés DPTaP (Diphtheria, Tetanus, acellular Pertussis vaccines) (voir également Folia du CBIP 07-08.2012). Il est repris dans les RCP et les notices de *BOOSTRIX Polio®*, *INFANRIX HEXA®*, *INFANRIX-IPV®* et *TETRAVAC®* mais non pas dans ceux de *VAXIGRIP®* et *INFLUVAC S®*. Depuis octobre 2011, le Lareb a reçu 10 rapports d'ELS associés aux vaccins saisonniers contre l'influenza, dont 9 concernent la vaccination 2011-2012 et le dernier concerne la vaccination 2009-2010. La plupart de ces rapports concerne des enfants ayant des antécédents de troubles d'origine immune, et environ la moitié des patients ont présenté des réactions au site d'injection lors de précédentes vaccinations contre l'influenza. Si aucune publication associant les vaccins saisonniers contre l'influenza et l'ELS n'a été retrouvée, une analyse des rapports spontanés d'ELS dans le Système de surveillance des effets indésirables associés aux vaccins (VAERS) a mis en évidence 31 cas d'ELS associés à ces vaccins (sur les 497 cas rapportés entre janvier 1990 et juillet 2003). Les 10 rapports reçus par le Lareb associant l'ELS aux vaccins saisonniers contre l'influenza pourraient justifier l'ajout de cet effet indésirable dans les RCP et les notices de ces vaccins ([23.07.2012 - Lareb](#)).
- Évérolimus** (en Belgique : *CERTICAN®*) et *hémorragies gastro-intestinales*

Le Centre de pharmacovigilance de l'OMS a publié une analyse de 47 cas de troubles gastroduodénaux graves associés à l'évérolimus. Dans la majorité des cas, il s'agissait d'hémorragies, dans quelques cas d'ulcères. Dans 20 cas, les patients n'utilisaient aucun autre médicament ; dans 8 cas, l'évérolimus était associé à des médicaments exposant également à des hémorragies gastro-intestinales. Le mécanisme de cet effet n'est pas établi, bien que l'exposition aux troubles de la cicatrisation soit connue pour l'évérolimus ([06.2012 – WHO Pharmaceuticals Newsletter](#)).
- Adalimumab** (en Belgique : *HUMIRA®*) et risque de *carcinome neuroendocrine cutané*

Le RCP de l'adalimumab mentionne le cancer de la peau non mélanomateux parmi les effets indésirables fréquents, et le mélanome parmi ceux qui surviennent parfois, mais ne signale pas le carcinome neuroendocrine cutané. La base de données du Lareb contenait, fin 2011, 2 rapports associant le carcinome neuroendocrine cutané à l'utilisation d'adalimumab. Dans ces 2 cas, le méthotrexate était également considéré comme suspect. Dans 3 des 7 cas présents dans la base de données de l'OMS, le méthotrexate est également repris comme médicament suspect. Le méthotrexate ayant des propriétés immunosuppressives, son rôle dans le développement d'un carcinome neuroendocrine cutané ne doit pas être négligé. En effet, l'immunosuppression en général, et la neutralisation du TNF plus particulièrement, pourraient être des facteurs de risque pour le développement de ces carcinomes. Dans la littérature, l'association de l'adalimumab et du carcinome neuroendocrine cutané est décrite dans une publication. L'association du carcinome neuroendocrine cutané et d'un autre anti-TNF, l'éta nercept, est également décrite dans la littérature. Aucune publication n'a été retrouvée concernant le méthotrexate seul. Cet effet indésirable est, de plus, décrit parmi les observations post-commercialisation dans le RCP de l'éta nercept (en Belgique : *ENBREL®*). L'association entre l'éta nercept et le carcinome endocrine cutané est également rapportée de façon disproportionnée dans la base de données EudraVigilance. Un effet de classe ne doit donc pas être exclu et le RCP de l'adalimumab devrait être mis à jour afin de mentionner le carcinome neuroendocrine cutané ([20.04.2012 - Lareb](#)).

Médicaments antitumoraux

- Thalidomide** (en Belgique : *THALIDOMIDE CELGENE®*) et *syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible*

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) associé à la prise de la thalidomide ont été mentionnés dans la littérature. L'effet immunosuppresseur sur les cellules endothéliales de la thalidomide est soupçonné de jouer un rôle dans le développement du SEPR. Ce syndrome neurologique inclut typiquement la présence de céphalées, de troubles visuels, de convulsions, d'une altération du fonctionnement mental et de signes radiologiques impliquant généralement un œdème postérieur symétrique des hémisphères ; le SEPR est également souvent

associé à une hypertension brusque. Ce syndrome est habituellement réversible une fois les principaux facteurs déclencheurs maîtrisés ([10.2012 – Santé Canada](#)).

- **Alemtuzumab** (en Belgique : MABCAMPATH®) : retrait de l'autorisation de mise sur le marché
L'autorisation de mise sur le marché (AMM) du MABCAMPATH® a été retirée au niveau européen, à l'initiative du titulaire de cette AMM, pour des raisons commerciales. Des programmes appropriés d'accès à ce médicament seront mis en place dans chaque Etat membre afin que les patients qui en bénéficient actuellement dans le cadre d'un traitement d'une leucémie lymphoïde chronique à cellules B ou pour certaines autres indications en transplantation/oncologie puissent le poursuivre ([27.08.2012 – afmps](#)).
- ▼ **Ipilimumab** (en Belgique : YERVOY®) : nouveau médicament « black triangle »
L'ipilimumab est un anticorps monoclonal humain proposé dans le traitement du mélanome avancé. Ses effets indésirables consistent surtout en des réactions gastro-intestinales et cutanées ([07-08.2012 – CBIP](#)).
- **Panitumumab** (en Belgique : VECTIBIX®) et *complications infectieuses de réactions dermatologiques sévères*
Vectibix est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique exprimant le gène KRAS non muté (type sauvage).
Les autorités de santé de l'Union Européenne ont assorti la mise sur le marché du médicament VECTIBIX® d'un plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique, pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament. Dans ce cadre, une communication a été envoyée aux professionnels de la santé sur l'association du panitumumab avec des complications infectieuses de réactions dermatologiques sévères, engageant le pronostic vital ou d'issue fatale, dont des cas de fasciite nécrosante. Une surveillance appropriée est nécessaire. En cas d'apparition de complications infectieuses ou inflammatoires, il convient d'initier un traitement adapté ainsi que de suspendre ou d'arrêter le traitement par VECTIBIX® ([07.2012 – DHPC](#)).
- **Inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique humain (EGFR) et kératites et kératites ulcéreuses**
La MHRA a mis en garde contre le risque de kératites et d'ulcérations cornéennes liées aux anticancéreux inhibiteurs de l'EGFR cétuximab (en Belgique : ERBITUX®), erlotinib (en Belgique : TARCEVA®), géfitinib (en Belgique : IRESSA®) et panitumumab (en Belgique : VECTIBIX®). Dans de rares cas, ces effets indésirables ont résulté en une perforation de la cornée, voire la cécité. Il est recommandé d'envoyer chez un ophtalmologue les patients qui présentent des signes et des symptômes de kératite aiguë, ou s'aggravant. Si une kératite ulcéreuse est diagnostiquée, le traitement devrait être interrompu ou arrêté ([05.2012 – MHRA](#)).
- **Evérolimus** (en Belgique : AFINITOR®) et *hémorragies gastro-intestinales*
Voir rubrique Immunité

Dermatologie

- **Médicaments sous forme d'emplâtres et effets indésirables liés à une mauvaise utilisation**
De nombreux médicaments sont disponibles sous forme d'emplâtre à usage transdermique. Cette forme pharmaceutique permet d'obtenir une libération contrôlée du médicament dans la circulation générale, afin d'obtenir des taux plasmatiques constants et un effet systémique prolongé. Des réactions cutanées au site d'application sont fréquentes mais des effets indésirables graves, pouvant aller jusqu'au surdosage mortel, ont aussi été rapportés en cas de mauvaise utilisation. Il arrive notamment que l'on oublie d'enlever l'ancien emplâtre avant de placer le nouveau. Le découpage d'un emplâtre, sauf mention contraire dans le RCP, peut altérer le système de contrôle de libération du médicament et provoquer un sur- ou sous-dosage. Les personnes de l'entourage du patient qui manipulent les emplâtres peuvent être exposées au médicament suite à une résorption transdermique. Il peut également arriver que la libération du médicament soit accrue en cas d'élévation de la température corporelle (fièvre, couverture chauffante, bain chaud, sauna) ([09.2012 – CBIP](#)).

- Métronidazole** (en Belgique : NYDAZEA®, ROSACED® et ROZEX®) et *décoloration de la langue*
 En janvier 2012, la banque de données du Lareb contenait 10 rapports de langue décolorée associés à l'utilisation du métronidazole. Chez certains de ces patients, la décoloration de la langue a pu également être causée par une médication concomitante. Le tabagisme, certaines boissons (thé, café) ou une mauvaise hygiène orale peuvent également être des facteurs de risque pour l'apparition de cet effet indésirable. Le nombre de cas présents dans les bases de données du Lareb, de l'OMS et EudraVigilance ainsi que le temps de latence suggèrent néanmoins une association entre le métronidazole et la décoloration de la langue. De plus, bien que cet effet ne soit que peu décrit dans la littérature, l'altération de la flore buccale associée à la prise d'antibiotiques est décrite et pourrait expliquer le mécanisme de décoloration de la langue. Cet effet indésirable devrait donc être mentionné dans tous les RCP et notices des médicaments contenant du métronidazole ([23.07.2012 - Lareb](#)).
- Kétoprofène** (en Belgique : FASTUM Gel®) : rappels des recommandations et des mesures de minimisation de risques
 Une DHPC a été envoyée aux professionnels de la santé afin de rappeler les recommandations liées à l'utilisation de médicaments contenant du kétoprofène (voir vig-news de mars 2012) et clarifier les mesures prises afin de minimiser les risques (RMA = Risk Minimisation Activities). FASTUM Gel® n'est disponible que sur prescription depuis décembre 2011. L'ajout d'un matériel « RMA » (checklist pour les médecins, matériel éducatif destiné aux patients, etc.) est obligatoire. Le RCP et la notice ont été modifiés et des pictogrammes ont été rajoutés sur l'emballage et le matériel RMA afin de contre-indiquer l'exposition au soleil ou aux UV des bancs solaires et ce, pendant et endéans les deux semaines qui suivent l'arrêt du traitement. Il est également rappelé aux médecins et aux pharmaciens de signaler aux patients les mesures de prévention à la photosensibilité à respecter en cas d'utilisation de FASTUM Gel® : se laver correctement les mains après chaque usage du gel, ne pas exposer les zones traitées au soleil ou aux UV pendant le traitement et deux semaines après l'arrêt du traitement, protéger ces zones par des vêtements, ne pas utiliser ce médicament sous bandage occlusif, et arrêter immédiatement le traitement en cas de réaction cutanée localisée ([04.06.2012 - DHPC](#)).

Ophthalmologie

- ▼ Implant intravitréen à base de dexaméthasone** (en Belgique : OZURDEX®) : nouveau médicament « black triangle »
 Cet implant intravitréen à base de dexaméthasone est proposé dans le traitement de l'œdème maculaire consécutif à une occlusion veineuse et de l'uvéïte du segment postérieur de l'œil ([10.2012 - CBIP](#)).
- ▼ Trafluprost** (en Belgique : SAFLUTAN®) : nouveau médicament « black triangle »
 Le trafluprost est un analogue des prostaglandines proposé dans le traitement local du glaucome à angle ouvert. Ses effets indésirables sont comparables à ceux des autres analogues des prostaglandines ([09.2012 - CBIP](#)).

Matériorvigilance

- Sondes Riata et Riata ST et défaut de qualité**
 Suite au défaut de qualité des sondes de défibrillateurs Riata et Riata ST, dont la gaine d'isolation est à base de silicone, le fabricant St. Jude Medical a envoyé une mise à jour des informations à destination des médecins ayant implanté ce dispositif médical. Cette communication a pour objectif, non seulement, d'avertir les professionnels de la santé du problème mais aussi de les informer des risques encourus par le patient et des actions correctrices à entreprendre ([Lettre aux professionnels de la santé](#)).
- La notification des incidents dans le cadre de la matériovigilance**
 L'afmps est responsable de la collecte et de l'évaluation des effets indésirables des médicaments (pharmacovigilance) mais aussi de la collecte et de l'évaluation des incidents qui surviennent avec des dispositifs médicaux (matériorvigilance). Les ruptures de prothèses mammaires de la firme PIP

[\(03.02.2012 - afmps\)](#) et une métallose suite au placement de prothèses de hanche métal-métal ([23.04.2012 - afmps](#)), constituent des exemples récents d'incidents avec les dispositifs médicaux. La notification d'incidents permet la détection de problèmes de qualité et la prise des mesures correctrices nécessaires: retrait ou modification du dispositif, modification de la notice d'utilisation; ceci permet une amélioration continue des dispositifs médicaux mis sur le marché. Il est demandé aux médecins, pharmaciens, dentistes et au personnel soignant de notifier à l'afmps les incidents avec des dispositifs médicaux via le [formulaire spécifique disponible sur son site internet \(12.2012 - CBIP\)](#).