

Bulletin Niçois de Pharmacovigilance

2012 N°3

**POUR UN ABONNEMENT
GRATUIT AU BULLETIN :**
pharmacovigilance@chu-nice.fr



1-2 POINTS D'INFORMATION DE L'ANSM

Effets indésirables médicamenteux consultables sur le site de l'EMA ; Interdiction de 3 plantes et de 26 substances actives dans les préparations magistrales

3-4 VOS QUESTIONS AU CENTRE

Quelles sont les recommandations de prescription d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) chez un patient sous lithium qui est atteint d'une Spondylarthrite ankylosante? ; Hormonothérapie du cancer du sein et hypertrichose / hirsutisme

5 NOUS AVONS LU POUR VOUS

Aspirine dans la prévention des récurrences d'événements thromboemboliques veineux ; Traitement de la douleur par des médicaments opiacés et surdosages

6 VOS OBSERVATIONS AU CRPV

Esoméprazole (Inexium®) et troubles neurologiques ; Bilastine (Inorial®) et troubles cardiovasculaires

ET SI C'ETAIT LE MEDICAMENT ?

EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX CONSULTABLES SUR LE SITE DE L'EMA

(4 JUIN 2012)

Depuis le 30 mai 2012 l'Agence Européenne du Médicament (EMA) met en ligne les rapports d'effets indésirables déclarés pour les médicaments autorisés dans l'Union Européenne (UE). Ces rapports provenant d'Eudravigilance, la base européenne de pharmacovigilance, peuvent donc être consultés sur le site www.adrreports.eu.

Les informations disponibles concernent plus de 650 médicaments autorisés par l'EMA. Chaque Etat membre fournit le nombre d'effets secondaires transmis à EudraVigilance dans ce cadre. Les déclarations d'effets secondaires concernent l'utilisation des médicaments conformes à l'AMM et hors AMM (surdosages, mésusages, abus, erreurs médicamenteuses ...).

Toutes les informations présentes sur ce site Internet concernent des effets secondaires suspectés, avec ou sans lien établi avec le médicament.

Le lancement de ce site met également en exergue l'importance de la déclaration des effets secondaires et de la pharmacovigilance pour protéger la santé des personnes au sein de l'UE.



INTERDICTION DE 3 PLANTES ET DE 26 SUBSTANCES ACTIVES DANS LES PRÉPARATIONS MAGISTRALES (Y COMPRIS LES PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES) À VISÉE AMAIGRISSANTE (12 MAI 2012)

Une enquête conduite par l'ANSM a montré qu'un tiers des préparations magistrales étaient prescrites dans un but d'amaigrissement avec des formules très disparates, associant parfois des substances détournées de leur AMM comme les diurétiques, les antidépresseurs ou les antidiabétiques et/ ou faisant l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance.

L'efficacité et la sécurité d'emploi des préparations magistrales à visée amaigrissantes n'ont pas été prouvées.

Les substances actives désormais interdites dans ces préparations à visée amaigrissante sont les suivantes :

Clenbutérol (anabolisant à usage vétérinaire)
Exénatide, liraglutide, metformine, et orlistat
Furosémide, hydrochlorothiazide, spironolactone,
Fluoxétine, paroxétine, imipramine, duloxétine, venlafaxine,
Diazépam, clonazépam, clorazépate, chlordiazépoxide,
Méthylphénidate, topiramate, méprobamate,
Naltrexone, bupropion, synéphrine, pirfénidone, roflumilast, almitrine.

Les plantes suivantes sont désormais interdites :



En effet, des effets indésirables cardiovasculaires (tachycardie, collapsus transitoire, fibrillation ventriculaire et évanouissement) ont été rapportés avec le *Citrus aurantium*. Ce fruit contient de la synéphrine, agoniste sympathique alpha adrénergique pharmacologiquement apparenté à l'éphédrine dont l'utilisation est interdite en France depuis octobre 2003.

De la même façon, des effets indésirables hépatiques, cardiaques et neurologiques ont été rapportés avec *Garcinia cambodgia* et *Hoodia gordinii* conduisant au retrait de ces 2 plantes du marché américain et canadien.

Quelles sont les règles de préparation et de délivrance d'une préparation magistrale ?

- ▲ Prescription médicale et en l'absence de spécialité disponible sur le marché.
- ▲ Réalisation conforme aux bonnes pratiques de préparation opposables définies par l'Afssaps (JO du 21/11/2007).
- ▲ Le pharmacien a la responsabilité de décision de réalisation des préparations
- ▲ Depuis la loi n°2009-879 du 21 juillet 2009, une pharmacie d'officine peut, après avoir établi un contrat écrit, sous-traiter la réalisation de la préparation à une autre pharmacie d'officine ou pour certaines catégories de préparation, à un établissement pharmaceutique autorisé à fabriquer des médicaments.
- ▲ Le rôle d'information du pharmacien dispensateur à l'égard du patient est important avec notice de bon usage s'il existe des conditions particulières d'utilisation.

- ▲ *Citrus Aurentium* contient des alcaloïdes de la synéphrine (agonistes α et β -adrénergiques proches de l'éphédrine) qui activeraient la lipolyse et réduiraient la prise alimentaire
- ▲ *Garcinia cambodgia* (issu de l'écorce de mangoustan) aurait des effets hypoglycémiant et hypolipémiant liés à la présence d'acide hydroxycitrique.
- ▲ *Hoodia gordinii* (famille des Apocynacées, originaire du désert du Kalahari) aurait un effet coupe faim.

Une préparation magistrale est une préparation médicamenteuse réalisée en pharmacie selon une prescription bien définie en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique adaptée à la situation (enfants, dénutrition, personne âgée)

Quelles sont les règles de prescription des préparations magistrales ?

Le rapport bénéfice/risque doit toujours être évalué avant chaque prescription.

- ▶ dénommer le plus précisément possible chaque constituant afin d'éviter tout risque d'erreur et pour les plantes mentionner l'espèce et la partie de la plante à utiliser
- ▶ définir l'utilisation de la préparation
- ▶ l'indication thérapeutique
- ▶ le profil du patient (nourrisson, enfant, personne âgée, adulte souffrant de troubles de la déglutition...)
- ▶ la posologie, la voie d'administration, la durée d'utilisation
- ▶ informer le patient sur les bénéfices et risques attendus
- ▶ les effets indésirables qui se produisent au décours de l'administration de préparations réalisées en officine doivent donner lieu à déclaration au réseau de pharmacovigilance

<http://www.afssaps.fr/Activites/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/offset/5>

VOS QUESTIONS

AU CENTRE

QUELLES SONT LES RECOMMANDATIONS DE PRESCRIPTION D'UN ANTI-INFLAMMATOIRE NON STEROIDIEN (AINS) CHEZ UN PATIENT SOUS LITHIUM QUI EST ATTEINT D'UNE SPONDYLATHRITE ANKYLOSANTE?

Le dosage d'un médicament

Le dosage d'un médicament a trois objectifs principaux : optimiser son efficacité, prévenir une éventuelle toxicité, et parfois évaluer l'observance du patient. Plusieurs classes médicamenteuses majeures bénéficient des dosages : antibiotiques, immunosuppresseurs, anticancéreux, antiviraux, anti-arythmiques, anti-épileptiques... Afin de pouvoir interpréter correctement les valeurs, il faut réaliser le prélèvement juste avant la prise suivante de la dose de médicament pour évaluer la concentration résiduelle. Par conséquent, il ne faut pas oublier d'informer le patient de l'horaire du prélèvement par rapport à la prise médicamenteuse.

Tableau 1 : Lithémie et horaires de dosages

Téralithe®	Horaires de dosages	
	le matin (12h après la prise)	le soir (24 h après la prise)
Formes pharmaceutiques		
Cp sécable 250 mg	0,5 à 0,8 mEq/L concentration mini efficace	
Cp sécable LP 400 mg	0,8 à 1,2 mEq/L concentration intermédiaire	0,5 à 0,8 mEq/L concentration mini efficace

Le lithium est un ion de petite taille qui prend la place de l'ion sodium. C'est un médicament à marge thérapeutique étroite éliminé par le rein nécessitant une surveillance de la lithémie (voir tableau 1).

L' Association AINS et lithium est considérée comme DECONSEILLÉE d'après le référentiel de l'ANSM (29 Mars 2012) ^[1]

Il y est mentionné que l'augmentation de la lithémie peut atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium) et que si l'association ne peut être évitée, il faut surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.

En pratique la prescription d'AINS n'est licite que si le bénéfice est largement supérieur au risque.

On peut envisager la « surveillance étroite de la lithémie » au moins une fois par semaine associée à une bonne hydratation et une surveillance régulière de la fonction rénale.

L'information du patient sur les premiers signes du surdosage doit être faite, soit nausées, vomissements, diarrhée, tremblements, sédation... Concernant le patient pour lequel la question avait été adressée au CRPV, un AINS a été effectivement instauré et la lithémie était restée stable jusqu'au jour où le patient a spontanément doublé la posologie de l'AINS : le retour à la posologie antérieure a entraîné une normalisation de la lithémie.

^[1]http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/98c755303b2878b3c8ea7b27519796f2.pdf

HORMONOTHÉRAPIE DU CANCER DU SEIN ET HYPERTRICHOSE / HIRSUTISME

Une femme de 49 ans, traitée pour cancer du sein par chimiothérapie (dont 3 cycles de docétaxel (Taxotère®) et trastuzumab (Herceptin®) et 33 séances de radiothérapie), a reçu du tamoxifène depuis 12 jours.

Aux bouffées de chaleur quasi-immédiates s'est ajoutée l'apparition de duvet sur les joues et la face dorsale des doigts.

Les anti-estrogènes (type SERM) dont le tamoxifène est le chef de file, et les inhibiteurs de l'aromatase sont devenus des traitements incontournables du cancer du sein.

Le tamoxifène agit en occupant le récepteur aux estrogènes empêchant l'activité des ces hormones.

Les inhibiteurs de l'aromatase inhibent l'enzyme responsable de la transformation des androgènes en estrogènes dans le foie, le muscle, les follicules pileux, le tissu adipeux et surtout, les cellules tumorales. Ils sont répartis en 2 groupes :

- ▶ Type I, de nature stéroïdienne, comme l'exémestane (Aromasine®) qui inhibe de façon irréversible l'aromatase sur son site d'action.
- ▶ Type II, comme l'anastrozole (Arimidex®) et le létrozole (Fémara®) qui agissent de façon temporaire et réversible sur la réductase du cytochrome P450, co-enzyme du système ayant l'activité aromatase.

Les indications et les effets indésirables du tamoxifène et des inhibiteurs de l'aromatase sont un peu différents. Ceux liés à l'accumulation d'androgènes non transformés comme l'alopecie, l'hypertrichose et l'hirsutisme sont susceptibles de se produire avec tous les inhibiteurs de l'aromatase, du fait d'un mécanisme commun.

Seule l'alopecie est mentionnée dans tous les RCP, y compris celui du tamoxifène (dont le mécanisme physiopathologique pourrait être du même ordre).

Par contre, les publications concernant l'effet du tamoxifène sur la pilosité cutanée (hypertrichose, hirsutisme) sont beaucoup plus rares. Il semble survenir très précocement, dès les premières semaines de traitement et pose le problème d'un effet gênant mis en balance avec un traitement indispensable.



NOUS AVONS LU POUR VOUS

Qu'est-ce que le Hazard-Ratio (HR) ?

Le Hazard-Ratio est un « rapport de côtes » qui désigne le risque relatif de survenue d'un évènement (décès, récurrence...) dans une analyse réalisée à l'aide du modèle de régression de Cox, modèle statistique qui permet de calculer une courbe de survie.

Le HR s'interprète comme un risque relatif ou un odds-ratio et doit être communiqué avec son intervalle de confiance à 95%.

ASPIRINE DANS LA PRÉVENTION DES RÉCIDIVES D'ÉVÈNEMENTS THROMBOEMBOLIQUES VEINEUX

Jusqu'à 20% des patients ayant présenté un évènement thromboembolique veineux (ETEVE) spontané (c'est-à-dire sans facteurs de risque) ont une récurrence dans les 2 ans suivant l'arrêt du traitement par AVK.

L'objectif principal de cette étude, publiée en mai 2012 dans le *New Engl J Med*, est d'évaluer le bénéfice clinique de l'aspirine dans la prévention secondaire des ETEVE après un traitement par anticoagulant chez des patients ayant présenté un premier accident spontané (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire).

Dans cet essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, 405 patients ont été randomisés soit dans le groupe placebo, soit dans le groupe aspirine 100mg par jour, et ont été suivis pendant 2 ans. Le critère de jugement principal d'efficacité était la récurrence d'un ETEVE, tandis que le critère de jugement principal de tolérance était la survenue d'une hémorragie majeure.

Les auteurs rapportent que par année, 6,6% des patients du groupe aspirine ont présenté une récurrence d'ETEVE contre 11,2% dans le groupe placebo soit un hazard-ratio de 0,58 (IC95% [0,36-0,93], $p=0,02$). Concernant la tolérance, il y a eu 2 saignements majeurs (1 dans chaque groupe) et 6 saignements mineurs (3 dans chaque groupe). Cette étude suggère qu'un traitement par aspirine 100mg/jour réduit le risque de récurrence d'ETEVE après l'arrêt du traitement par anticoagulant chez les patients ayant présenté un premier ETEVE spontané, sans majoration apparente du risque de saignement majeur.

Becattini C et al for WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012 May 24;366(21):1959-67. PubMed PMID: 22621626.

TRAITEMENT DE LA DOULEUR PAR DES MÉDICAMENTS OPIACÉS ET SURDOSAGES

L'augmentation récente de l'utilisation des médicaments opiacés pour traiter la douleur n'est pas sans conséquence et s'accompagne d'une augmentation de cas de surdosages. Celui-ci peut résulter d'une utilisation correcte, mais plus fréquemment d'un mésusage, voire d'erreurs d'administration.

Les opiacés, dont le chef de file est la morphine agissent sur différents types de récepteurs. Outre les récepteurs actifs dans la nociception, ceux du tronc cérébral modulent les réponses respiratoires à différents stimuli et dans le noyau du nerf oculomoteur contrôlent la contraction pupillaire. En périphérie, ils sont responsables d'une diminution de la motricité intestinale.

La présentation clinique typique des cas d'intoxication associe coma, myosis et surtout la dépression respiratoire, qui est pratiquement toujours présente. Elle est parfois plus complexe. Une fréquence respiratoire ≤ 12 par minute en présence d'un myosis ou d'un état stuporeux doit faire évoquer le diagnostic, alors que les intoxications au tramadol peuvent être associées à une pupille normale voire une mydriase, et les autres agents sédatifs (antipsychotiques, anti-épileptiques...) n'induisent pas de dépression respiratoire aussi prononcée.

La présence de patches de fentanyl (et parfois plusieurs patches en cas de mésusage), ou la notion de prise au long cours d'opiacés associés à du paracétamol (dont il faut aussi évoquer la toxicité potentielle) aide au diagnostic. L'absence de dosages urinaires ou autres, de peu d'utilité, ne doit ni remettre en question ni retarder l'utilisation de naloxone, qui confirme le diagnostic dans la majorité des cas.

Boyer EW. Management of Opioid Analgesic Overdose. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(2):146-55.

VOS OBSERVATIONS AU CRPV

ESOMÉPRAZOLE (INEXIUM®) ET TROUBLES NEUROLOGIQUES

Un enfant âgé de 12 ans, pesant 43kg et mesurant 157cm est traité par ésoméprazole (Inexium®) 40mg/j pour une gastrite. Quinze jours après le début du traitement, il se plaint de troubles visuels associés à des vertiges et des céphalées. L'arrêt de l'ésoméprazole entraînera une régression des troubles

Notre avis

L'ésoméprazole est un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) qui est indiqué chez l'enfant à partir de 12 ans dans le traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien (RGO), l'oesophagite érosive par reflux, le traitement d'entretien et la prévention des récurrences après cicatrisation de ces oesophagites, ou encore en association à des antibiotiques dans le traitement de l'ulcère duodénal dû à *Helicobacter pylori*. La posologie recommandée est de 20 à 40mg/j suivant les indications.

Des effets indésirables d'ordre neuropsychiatriques (céphalées, vertiges, confusion, ataxie) ont été rapportés au cours de traitements par IPP dont l'ésoméprazole ; ils seraient dus à un effet direct sur le système nerveux central, après passage de la barrière hémato-encéphalique. Ces effets seraient dose-dépendants et régressent rapidement après arrêt du traitement, voire diminution de posologie dans certains cas.

Une étude relativement récente a évalué l'efficacité et la tolérance de l'ésoméprazole chez l'enfant souffrant de RGO. Les principaux effets indésirables présentés étaient des troubles digestifs (nausées, diarrhées) et des céphalées.

Ces mêmes principaux effets se retrouvent également chez l'adulte. Plusieurs observations de troubles neuropsychiatriques nous ont été rapportés sous IPP, dont des cas de confusions et de somnolences, des agitations et parfois même des hallucinations.

Mark A. Gilger et al Safety and tolerability of Esomeprazole in Children With Gastroesophageal Reflux Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 May;46(5):524-33.

BILASTINE (INORIAL®) ET TROUBLES CARDIOVASCULAIRES

Nous rapportons deux cas de tachycardies qui nous ont été récemment déclarés au cours d'un traitement par l'antihistaminique bilastine (Inoréal®). Le premier cas concerne un homme de 67 ans sans antécédents notables mis à part une apnée du sommeil, qui présente après 15 jours de traitement par bilastine une tachycardie avec extrasystole et hypertension artérielle. Le second patient concerne un homme de 62 ans présentant une hypertension artérielle qui, à 2 jours du traitement par bilastine (Inoréal®), présente une tachycardie sinusale avec des vertiges. L'évolution a été favorable après l'arrêt du traitement chez ces deux patients.

Notre avis

La bilastine est un antihistaminique récemment commercialisé en France. A ce jour, seuls deux cas de tachycardies ont été rapportés à l'échelon national. Dans les études cliniques, il est rapporté des arythmies sinusales, des anomalies de l'ECG ainsi que quelques cas d'allongement du QT. Aucun autre effet indésirable d'ordre cardiaque n'est retrouvé dans la littérature à ce jour. Effet à surveiller ?



PENSEZ À NOUS SIGNALER VOS EFFETS INDÉSIRABLES.

DÉCLARATION POSSIBLE EN LIGNE SUR

[HTTP://CENTRE-PHARMACOVIGILANCE-NICE.FR](http://CENTRE-PHARMACOVIGILANCE-NICE.FR)

**CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE
ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT**



HÔPITAL DE CIMIEZ - BP 1179 - 06003 NICE CEDEX 1

TÉL. : 04.92.03.47.08 - FAX : 04.92.03.47.09

PHARMACOVIGILANCE@CHU-NICE.FR

[HTTP://CENTRE-PHARMACOVIGILANCE-NICE.FR](http://CENTRE-PHARMACOVIGILANCE-NICE.FR)

DRS. B. BALDIN, M.D. DRICI, D. KOENIG, C. KOUJI, I. LERAIS, F. ROCHER, A. SPREUX