



Bulletin d'information

Editorial	1
Attention aux inhibiteurs de la pompe à protons au long cours	1
Hormone de croissance et procréation médicalement assistée	2
L'addiction aux médicaments	2
Réponse sur le dernier petit problème de pharmacovigilance	3
Nouveau petit problème de pharmacovigilance	4

Editorial

Dr Marie Laure LAROCHE, Pr Louis MERLE

Dans le précédent bulletin d'information de Pharmacovigilance, nous vous faisons part de la journée d'information que nous organisons sur « Les médicaments radio-pharmaceutiques et leur pharmacovigilance » le 1^{er} Juin 2012 à la faculté de Médecine et de Pharmacie de Limoges. Une trentaine de personnes est venue participer aux échanges avec les radio-pharmaciens de Limoges et de Bordeaux (Dr Isabelle Quelven et Dr Joachim Mazère), le Pr Jacques Monteil et son équipe du service de Médecine Nucléaire et les membres de notre Centre de Pharmacovigilance. Les expériences de chacun ont permis de nous enrichir mutuellement, de s'apercevoir que les événements indésirables liés aux médicaments radio-pharmaceutiques pouvaient être mieux recensés afin d'évaluer avec plus de précision les risques liés à l'utilisation de ces produits particuliers.

La pharmacovigilance s'enrichit de vos expériences quotidiennes lors de la manipulation des médicaments. La pharmacovigilance enrichit les professionnels de santé par ce retour d'expérience. Le dialogue entre les cliniciens et la pharmacovigilance est indispensable et nous sommes quotidiennement à votre écoute.

Bonnes vacances estivales à tous,

Attention aux inhibiteurs de la pompe à protons au long cours

Dr Marie-Laure LAROCHE

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont largement prescrits, mais très souvent les médecins oublient d'en arrêter l'administration (sauf cas particulier).

De récentes études montrent que l'utilisation prolongée (> 1 an) d'IPP serait à l'origine de la survenue de fractures, notamment chez les sujets âgés, ostéoporotiques, ou carencés en vitamine D - calcium.

De même, on observe des cas d'hypomagnésémie graves pouvant conduire à des troubles du rythme ventriculaire.

Par conséquent, on rappelle combien il est important de réévaluer régulièrement le bien-fondé de la poursuite de la prescription d'un IPP. Si la prescription de façon prolongée est justifiée, il faut être vigilant vis-à-vis du risque de fractures et surveiller le magnésium régulièrement.

*Eom CS, et al. Ann Fam Med 2011; 9: 257-67
Kwok CS, et al. Bone 2011; 48: 768-76*

*Retrouver notre sélection d'alertes de
l'ANSM sur notre site web :
www.sante-limousin.fr/pharmacovigilance*

Hormone de croissance et procréation médicalement assistée

Dr Anne COUBRET-DUMAS
S. ZEKRI Etudiant hospitalier

L'adjonction d'hormone de croissance (GH) aux protocoles de stimulation ovarienne est proposée en procréation médicalement assistée (PMA) depuis une vingtaine d'années.

Récemment 3 méta-analyses ont permis de démontrer qu'un tel co-traitement augmentait le taux de réussite d'une PMA chez les patientes répondant mal à la stimulation ovarienne.

L'adjonction d'hormone de croissance au protocole standard de PMA interviendrait :

- sur la prolifération des cellules de la granulosa et des cellules thécales du follicule en voie de maturation. Les cellules de la granulosa interviennent dans la maturation du noyau et du cytoplasme de l'ovocyte,
- sur la quantité d'IGF1 et d'IGF2 (insulin growth factor) présents dans le liquide folliculaire (IGF1 a un rôle important dans la maturation cytoplasmique de l'ovocyte et améliorerait la réponse aux gonadotrophines),
- sur l'augmentation des capacités de réparation de l'ADN de l'ovocyte,
- sur le développement morphologique normal de l'embryon.

Au final, l'hormone de croissance semble permettre d'améliorer la qualité des ovocytes recrutés et non leur quantité. Cela est particulièrement intéressant pour les patientes étiquetées « mauvaises répondeuses » à la stimulation ovarienne quand les mauvais résultats de PMA reflètent une mauvaise qualité ovocytaire (qui n'est pas liée à une baisse de quantité d'ovocytes). Un ajout médicamenteux d'hormone de croissance augmenterait les chances de survenue et d'issue favorable de grossesses.

Cependant cette indication est hors AMM (autorisation de mise sur le marché) et ne semble pas relever d'un consensus ...

L'addiction aux médicaments

Dr Yves NOUAILLE, Dr Anne COUBRET-DUMAS,
Dr Jean-Michel GAULIER, Pr Gérard LACHÂTRE
Cécile PAGEOT, Camille JURADO Internes en Pharmacie

Les psychotropes arrivent évidemment en tête des médicaments addictogènes. Les anxiolytiques, sédatifs et hypnotiques que sont les benzodiazépines sont parmi eux les plus couramment en cause. Viennent ensuite les antidépresseurs mais surtout les anciens, avec en particulier la tianeptine (STABLON®), ce qui n'a rien pour étonner compte tenu de son lien de parenté avec feu l'amineptine (SURVECTOR®), ancien produit bien connu pour ses propriétés DOPAMinomimétiques.

C'est également en toute logique que les antalgiques... et antitussifs opioïdes font aussi partie de ce premier lot : il s'agit de la morphine, bien sûr, ainsi que de la codéine (puisque, après son administration, celle-ci se transforme par métabolisation pour 10% environ en... morphine), du tramadol, du dextrométorphan. Autant citer là un autre antalgique d'action centrale bien que non opioïde : le néfopam (ACUPAN®).

Il est plus surprenant de trouver ensuite, mais sans doute assez loin derrière, des médicaments d'action locale :

- vasoconstricteurs nasaux ou oculaires
- bronchodilatateurs
- corticoïdes.

Citons encore, utilisés dans des contextes particuliers : les diurétiques, les laxatifs ou leur contraire : le loperamide (IMODIUM®), agoniste des récepteurs opioïdes intestinaux.



Les antiparkinsoniens anticholinergiques (trihexyphénidyle [ARTANE ®]) comme les agonistes DOPAMinergiques (bromocriptine [PARLODEL®], ropinirole [REQUIP®], pergolide [CELANCE ®, SIFROL ®...]) trouvent eux aussi leur place dans cette liste

On trouve également :

- les psychostimulants sympathomimétiques non amphétaminiques (nooanaleptiques) : méthylphénidate (RITALINE ®), modafinil (MODIODAL ®), adrafinil (OLMIFON ®), éphédrine...

- divers autres excitants très classiques : caféine, nicotine !

- les antimigraineux
- de nombreux médicaments en vente libre tels que l'ibuprofène (ADVIL®).

Le paracétamol figure dans les résultats de certaines enquêtes. Cela n'est pas surprenant. Cette molécule tend en effet à perdre son classique statut d'antalgique périphérique pour gagner celui de produit d'action centrale. En outre, l'élément actif ne serait pas la molécule de paracétamol elle-même. Deux des métabolites de ce pro médicament agiraient, entre autres, sur les récepteurs cannabinoïdes.

Retrouver le texte intégral sur les médicaments addictogènes sur notre site internet dans la rubrique Actualités/Autres Informations : www.sante-limousin.fr/pharmacovigilance

En réalité, quasiment n'importe quel médicament entre dans la cadre d'une addiction. Puisque, à l'inverse de la toxicomanie, ce n'est plus le seul produit qui caractérise celle-ci, il faut aussi prendre en compte l'influence :

- du terrain, avec sa génétique, sa psychologie plus ou moins troublée, ses particularités biologiques, notamment au niveau cérébral où le fonctionnement de la voie DOPAMinergique mésolimbique peut être le siège d'altérations
- de facteurs externes d'ordre familial, relationnel et donc social, moral...

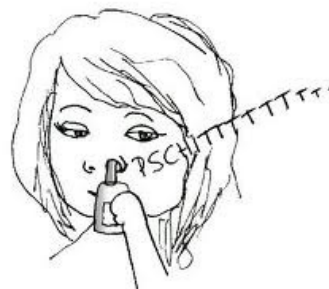
Le problème est en fin de compte plurifactoriel et par conséquent complexe.

On comprend donc mieux qu'à la limite n'importe quel médicament (même si certains manifestent à l'évidence un pouvoir addictogène plus marqué que d'autres) puisse faire l'affaire en matière d'addiction, pour peu que la personne et son environnement soient prédisposés. C'est dire du coup qu'un même médicament n'engendrera pas chez tout le monde une addiction : seules certaines personnes en seront victimes.

Réponse sur le dernier petit problème de pharmacovigilance

Pr Louis MERLE

Dans le précédent bulletin, nous avons signalé le cas de cette petite fille de 22 mois qui avait reçu trois pulvérisations d'un vasoconstricteur nasal alpha stimulant destiné à l'adulte, l'oxymétazoline et qui avait développé une rétention urinaire. Nous remercions les lecteurs qui nous ont répondu. Nous proposons la réponse suivante :



Cet alpha-1 stimulant, vasoconstricteur nasal, employé pour diminuer la rhinorrhée a été donné à une dose d'adulte chez un enfant de 22 mois. Il y a donc :

- dose excessive,
- répartie dans un volume de distribution inférieur à celui d'un adulte ;
- possibilités d'élimination probablement inférieures à celles d'un adulte,
- donc, concentration sanguine trop élevée.

Par ailleurs, l'absorption par une muqueuse nasale enflammée et vasodilatée est probablement importante.

Il y a des récepteurs alpha-1 dans plusieurs sites de l'organisme et notamment au niveau du sphincter de la vessie. La stimulation de ces récepteurs conduit à une rétention d'urine.

Le passage systémique de l'alpha-1 stimulant est suffisant pour agir sur les récepteurs de la vessie, d'où la contraction du sphincter, la rétention d'urine, et donc la nécessité du sondage.

Cet alpha-1 stimulant n'est pas spécifique des récepteurs alpha-1 vasculaires.

Se rappeler que les médicaments n'ont pas d'action « ciblée » en général et qu'à dose forte ils agissent partout et souvent de manière moins spécifique.

Nouveau petit problème de pharmacovigilance

Pr Louis MERLE

Que penser d'une ordonnance comportant entre autre la mention suivante :

« LYRICA » gélules à 100 mg

Trois gélules par jour

Ne pas substituer, malade allergique à la prégabaline » ?

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

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