



Bulletin d'information

Editorial	1
Les nouveaux champs d'application de la Pharmacovigilance	1
Des compléments alimentaires dopants !	2
Grossesse et ISRS : un point	3
Réponse sur le dernier petit problème de pharmacovigilance	4
Nouveau petit problème de pharmacovigilance	4

Editorial

Dr Marie-Laure LAROCHE

Nous ne reviendrons pas dans notre bulletin de pharmacovigilance sur le problème, bien connu depuis longtemps, des thrombo-embolies avec les pilules oestro-progestatives. On s'aperçoit encore que la prescription sans respect des contre-indications, des précautions d'emploi et sans information suffisante du patient sont les principales causes des problèmes soulevés. La prescription à la légère est le meilleur moyen de tuer un médicament et les malades !

Cette affaire rappelle aussi l'absence de signalement des effets indésirables des médicaments, mêmes connus. Nous rappelons que tout effet indésirable dont vous avez connaissance est à signaler au centre de pharmacovigilance. Nous avons mis différents moyens à votre disposition pour vous faciliter la tâche. Vous verrez aussi dans ce bulletin les nouveaux champs d'action confiés à la pharmacovigilance, à la suite de l'affaire Médiator.

Nous espérons que ce nouveau bulletin vous apportera encore des informations utiles. N'hésitez pas à réagir ou à proposer des sujets que vous aimeriez voir traités.

Bonne lecture !

Les nouveaux champs d'application de la Pharmacovigilance

Dr Marie-Laure LAROCHE

Le décret d'application (N°2012-1244) de la nouvelle loi « Médicaments » modifie le champ d'application de la pharmacovigilance. L'objectif est d'élargir la vision sur les problèmes liés aux médicaments pour les autorités sanitaires.

Ainsi, à côté des **effets indésirables**, définis comme une réaction nocive et non voulue à un médicament, que vous avez l'habitude de déclarer au Centre de Pharmacovigilance, vous pouvez également signaler :

- **les erreurs médicamenteuses** : erreur non intentionnelle d'un professionnel de santé, d'un patient ou d'un tiers, survenue lors de la prescription, de la dispensation et de l'administration, de la surveillance (ex : prescription ou administration d'un médicament au mauvais patient)

- **le mésusage** : utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament, en rapport avec l'indication, la dose, la voie d'administration, c'est-à-dire non conforme à l'AMM ou aux recommandations de bonnes pratiques (ex : utilisation de misoprostol, GYMISO ou CYTOTEC, pour le déclenchement de l'accouchement après

37 SA, de plus, CYTOTEC n'a qu'une indication en gastroentérologie).

- **l'abus** : usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives (ex : sujet consommant des morphiniques sans indication d'une pathologie douloureuse).

- **le surdosage** : administration d'une quantité de médicament, par prise ou par jour, supérieure à la dose recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), y compris les effets cumulés dus au surdosage (ex : défaut d'adaptation de la dose d'un médicament en présence d'une insuffisance rénale).

- **l'exposition professionnelle aux médicaments** : exposition à un médicament dans le cadre de l'activité professionnelle (ex : infirmière manipulant des anticancéreux, des gaz anesthésiants...).

Ces événements, impliquant un médicament, peuvent être à l'origine de la survenue d'un effet indésirable.

Avec ou sans effet indésirable, tous ces « **événements médicaments** » sont dorénavant à signaler au Centre de Pharmacovigilance.

Des compléments alimentaires dopants !

Dr Yves NOUAILLE

Les compléments alimentaires sont très à la mode. Leur intérêt réel est pourtant plus que limité. On peut dire que dans la plupart des cas ils sont d'une remarquable inutilité en dehors du fait que, faisant marcher le commerce, ils apportent leur contribution au sauvetage de l'économie... Le problème est qu'ils le font en exploitant la crédulité humaine. Quoi qu'il en soit, ces produits sont très mal connus des médecins, des pharmaciens... et des sportifs alors que certains ont la fâcheuse propriété de positiver les contrôles antidopage !

Une thèse de Pharmacie sur le sujet vient d'être soutenue à la Faculté de Limoges. Le travail, très sérieusement conduit, a donné lieu à une enquête auprès de tous les pharmaciens de la région. Un cas particulier y est envisagé : celui de **Citrus aurantium (orange amère)**, dont on ne pourrait pas *a priori* penser qu'il serait de nature à jouer de vilains tours aux licenciés du sport. Or

l'extrait correspondant comporte de l'**octopamine**, **stimulant proche de l'éphédrine** et figurant de ce fait sur la liste officielle des interdictions. La conclusion de l'enquête est particulièrement édifiante. Aucun des 200 pharmaciens (sur les 350 sollicités) ayant répondu affirme n'avoir pas reçu la moindre information de la part du laboratoire-fabricant quant à la présence d'octopamine dans les compléments alimentaires renfermant des extrait de Citrus aurantium et environ 80% reconnaissent ignorer que l'utilisation de tels produits - tout comme les spécialités qui contiennent du Pélargonium graveolens (géranium d'Egypte), à cause de leur teneur en méthylhexanamine - est incompatible avec la pratique de compétitions sportives...



C'est pourquoi il nous a paru nécessaire de faire profiter de ce travail « sensibilisant » le plus grand nombre de professionnels de la santé, en mettant en ligne et donc à leur disposition, le texte intégral de cette thèse. Il se lit facilement et l'ouvrage n'est pas très volumineux ! Vous le trouverez sur notre site :

www.sante-limousin.fr/pharmacovigilance.

« Rubrique Actualités / autres informations »

N'hésitez pas à en prendre connaissance.

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

Grossesse et ISRS : un point

Dr Anne COUBRET

Bien que pendant la grossesse une prise en charge non médicamenteuse de la dépression soit à préférer, il est parfois nécessaire de poursuivre ou d'instaurer un traitement par antidépresseur (AD), par exemple en cas de tendance suicidaire, en présence de symptômes psychotiques ou lorsqu'un traitement non médicamenteux comme une psychothérapie n'est pas suffisant. En pareille situation, le bon équilibre psychique maternel est primordial. Une étude a montré que le risque de récurrence de la dépression chez la femme enceinte ayant arrêté un traitement AD en début de grossesse est 5 fois plus élevé que chez les patientes l'ayant poursuivi. Environ 20% des dépressions postnatales feraient suite à une dépression durant la grossesse. De plus, l'exposition *in utero* à un épisode dépressif est très néfaste pour le développement de l'enfant. C'est pourquoi dans certaines situations il est important de **ne pas interrompre un traitement AD en début de grossesse et il est parfois nécessaire de mettre en place un traitement AD en cours de grossesse** quand cela est jugé indispensable.

Parmi les AD, on **préfèrera utiliser la famille des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)**. En effet, leur efficacité, notamment sur la composante anxieuse de la dépression est bien établie ainsi que leur meilleure tolérance par rapport aux (AD) imipraminiques tricycliques. De plus, leur utilisation au cours de la grossesse ne semble pas induire d'augmentation du risque global de malformations majeures.

Cependant, le choix d'un traitement de la dépression par un ISRS au cours de la grossesse est remis en question par certains du fait d'une suspicion de faible augmentation des risques :

- de malformations cardiaques avec certains ISRS lors de leur utilisation en début de grossesse. La **paroxétine (DEROXAT)** serait associée à une augmentation du risque de communication interauriculaire et/ou interventriculaire ; la prescription de cet ISRS serait donc **à éviter au 1^e trimestre**, mais possible aux 2^e et 3^e trimestres, notamment en prévision d'un allaitement maternel,

- d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né lors de leur utilisation aux 2^e et 3^e trimestres),
- d'apparition de troubles du registre autistique (ce qui est encore très contesté),
- d'apparition de symptômes néonataux (le plus souvent transitoires) comme une hyperexcitabilité, une irritabilité, une hypertonie, des tremblements... Ces troubles, correspondant à une imprégnation et/ou à syndrome de sevrage du nouveau-né, sont bien connus et doivent être pris en charge à la maternité par une équipe pédiatrique informée du traitement pris par la mère.

Cela **ne doit pas remettre en cause la pertinence d'un traitement par ISRS au cours de la grossesse**. La dépression doit être considérée avec beaucoup d'attention. **Ne pas traiter peut avoir de graves conséquences pour la mère et l'enfant**, comme un retentissement sur le développement de l'enfant, l'altération de la relation mère-enfant ou encore un risque suicidaire qui mettrait en péril la vie de la mère et du futur bébé.

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'information sur les médicaments de Limoges

Hôpital Dupuytren - C.H.U.
2, avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex

Téléphone :

05 55 05 67 43

Télécopie :

05 55 05 62 98

Adresse de messagerie :

pharmacovigilance@chu-limoges.fr

Réponse sur le dernier petit problème de pharmacovigilance

Dr Marie-Laure LAROCHE

Dans le précédent bulletin, nous avons parlé de la sérendipité et nous vous demandions si vous connaissiez l'histoire de la découverte des 3 autres médicaments : chlorpromazine, sildénafil et bupropion ?

La chlorpromazine, médicament de référence dans la schizophrénie, est le produit qui a ouvert les voies de la psychopharmacologie. Les effets antipsychotiques de ce produit ont été découverts par hasard par un chirurgien. Henri Laborit cherchait à tester des anti-histaminiques pour prévenir le choc opératoire ; il découvrit un phénomène d'ataraxie (indifférence émotionnelle) chez ces patients chez qui il avait administré de la prométhazine et de la chlorpromazine. Il convainc des psychiatres du Val de Grâce et de la Pitié-Salpêtrière de tester la chlorpromazine chez des schizophrènes et les propriétés antipsychotiques ont ainsi été révélées.

Le sildénafil, commercialisé dans l'indication du traitement de l'impuissance, était en fait développé comme anti-angoreux ou antihypertenseur du fait des propriétés vasodilatatrices des inhibiteurs des phosphodiesterases. Les effets sur le plan cardiovasculaire n'étaient pas concluants. En revanche on découvrit chez les hommes des érections fréquentes. Le laboratoire a modifié le cours du développement du produit et on connaît maintenant le succès commercial de ce médicament et de ses petits frères (tadalafil, vardénafil).

Le bupropion est un antidépresseur, dont les effets sur l'arrêt de consommation du tabac ont été découverts fortuitement. Des médecins ont observé que certains dépressifs avaient cessé de fumer à la suite d'un traitement par bupropion. L'arrêt de l'envie de fumer apparaissant rarement spontanément, le laboratoire a fait des recherches complémentaires. Le bupropion agit sur les mêmes zones cérébrales que la nicotine et y produit les mêmes effets que ceux ressentis quand un sujet fume.

Aussi, le bupropion se substituant, par ses effets, à la nicotine, les fumeurs arrêtent leur consommation de tabac.

On remarque donc que les « effets secondaires » des médicaments ont été à l'origine de la découverte de nouvelles indications, de nouvelles classes pharmacologiques ou à l'origine de nouvelles voies de recherche sur les mécanismes physiopathologiques de maladies. La notification des effets indésirables, surtout inconnus, peut être utile dans les deux sens : la sécurité des patients et la mise en évidence de nouvelles indications. Le baclofène sera-t-il un nouvel exemple de sérendipité ? Attendons de voir les résultats des essais cliniques de cette molécule dans le sevrage alcoolique.

Nouveau petit problème de pharmacovigilance

Dr Agnès BOUSSAROQUE, Dr Anny BROSSET, Dr Anne COUBRET

Un homme de 65 ans, opéré récemment d'un anévrysme de l'aorte abdominale, est traité par : LASILIX 40 (furosémide), TAHOR 10 (atorvastatine), DIFFU K (potassium), OGAST (lansoprazole), MOGADON (nitrazépam), COUMADINE (warfarine) et CALCIPARINE (héparine calcique). L'INR est équilibrée à 2,2.

Lors de l'apparition d'un sepsis post-opératoire, on ajoute à son traitement habituel RIFADINE (rifampicine) et PYOSTACINE (pristinamycine).

Environ 1 mois plus tard, la valeur de l'INR diminue à 1,1 et impose l'augmentation des doses de COUMADINE et la prolongation inhabituelle des injections de CALCIPARINE pour assurer une action anticoagulante efficace.

Quels sont les différents processus pharmacologiques entrant en jeu et pouvant expliquer la difficulté à équilibrer l'INR de ce patient ?

Dans quel délai après l'arrêt du traitement antibiotique pourrait-on espérer stabiliser le traitement par COUMADINE, sans y associer CALCIPARINE ?

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 (décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012, art R.5121-161).