



Bulletin d'information

| | |
|------------------------------------------------------------|---|
| Editorial | 1 |
| Opioides et dents | 1 |
| Bromocriptine et inhibition de la lactation : à revoir | 2 |
| Les incréto mimétiques et le pancréas | 3 |
| Les autres effets indésirables des incréto mimétiques | 3 |
| Réponse sur le dernier petit problème de pharmacovigilance | 4 |
| Nouveau petit problème de pharmacovigilance | 4 |

Editorial

Pr Louis MERLE

Dans ce bulletin, seront abordés des effets indésirables attendus de médicaments, et d'autres, moins attendus, qualifiés de bizarres.

Des effets attendus :

- La bromocriptine est un dérivé de l'ergot de seigle. On connaît les propriétés vasoconstrictrices de ce champignon qui, il y a un millénaire déjà, a été à l'origine d'intoxications, le « mal des ardents », le « feu de Saint-Antoine ». Que la bromocriptine réduise le débit sanguin dans certaines zones cérébrales n'est donc pas pour nous étonner. La bromocriptine n'a pas pour seule action la réduction de la lactation.

- Les incréto mimétiques agissent sur le pancréas. Leur potentiel pancréatotoxique n'est donc pas surprenant. Toutefois, bien qu'il ait été bien établi avant octroi de l'AMM, il semble avoir été sous-estimé (euphémisme) lors de la mise sur le marché. Cette situation fait l'objet de polémiques actuellement.

Des effets a priori inattendus :

L'action toxique des opioïdes à absorption buccale sur la denture est de mécanisme moins aisément explicable.

Que les problèmes soient d'explication facile ou non, ils sont à signaler à un centre de pharmacovigilance, le signalement étant le seul moyen de faire progresser la connaissance sur le médicament.

Opioides et dents

Dr Yves NOUAILLE et Pr Louis MERLE

Le **fentanyl** est un analgésique opioïde plus puissant que la morphine, ce qui en permet l'administration transcutanée (patch). Il est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques et sévères. Les accès douloureux paroxystiques d'origine cancéreuse chez l'adulte déjà traité par un opioïde peuvent être soulagés par un supplément de fentanyl apporté par voie locale, buccale ou nasale. Ces modes d'administration se prêtent facilement au mésusage et à la répétition des doses. Un problème particulier est apparu avec l'**ACTIQ**. Cette forme d'administration « locale » se présente **sous l'aspect d'une « sucette »** : un comprimé fixé avec une colle alimentaire sur un bâtonnet. Chaque « sucette » comporte, à côté du fentanyl, **2 g de glucose, 20 mg de saccharose** avec de l'acide citrique et un arôme de baies.

L'addiction s'installe facilement grâce à la commodité d'administration, à l'aspect et au goût. La prise répétée et chronique de la « sucette » d'ACTIQ, par l'apport de sucre, par la présence d'acide citrique et avec la réduction de la sécrétion salivaire, facilite la **survenue de caries**. Assez rapidement une chute de plusieurs dents peut survenir. Il est donc important d'avertir les utilisateurs d'ACTIQ et de **vérifier régulièrement leur état dentaire**.



Lors d'un traitement opioïde de fond, la seule solution pharmacologiquement logique devant la survenue de **paroxysmes douloureux** spontanés ou consécutifs à la mobilisation du patient ou à certains soins est **l'ajout occasionnel** d'une dose supplémentaire - dite **interdose** - **du MÊME principe actif administré sous une forme à libération IMMEDIATE**. L'ACTIQ a constitué pour cette raison un indéniable progrès en thérapeutique lorsque du fentanyl est administré au long cours sous une forme à libération progressive et prolongée. L'expérience révèle que contrairement à ce que l'on pouvait espérer, l'utilisation d'ACTIQ n'est pas toujours aisée du fait de la faiblesse du patient. La tolérance locale (face endobuccale de la joue) devient problématique (irritation) avec la répétition des applications. Si ceci est maintenant bien établi, la détérioration de l'état dentaire est en revanche encore très peu connue. De nouvelles formes d'administration, transmuqueuse, ont été mises au point ; une est commercialisée depuis peu : BREAKYL (film orodispersible). Ces autres formes devraient éviter les complications dentaires évoquées ci-dessus.

**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

Bromocriptine et inhibition de la lactation : à revoir

Dr Anne COUBRET

La **bromocriptine**, dans l'indication de **l'inhibition de la lactation**, a été retirée du marché depuis 1994-1995 au Canada et aux Etats-Unis, après la survenue de **cas d'accidents vasculaires cérébraux, d'infarctus du myocarde et d'hypertension artérielle** (complications graves, parfois fatales).

En Europe, la bromocriptine est autorisée dans de nombreux pays. Dans certains RCP européens, il est précisé que la bromocriptine **ne doit être utilisée que pour raison médicale** et non en routine pour supprimer la lactation ou soulager les symptômes de type douleurs et engorgements. Le RCP français indique «prévention ou inhibition de la lactation physiologique pour raison médicale : le postpartum immédiat (ablactation), ou le postpartum tardif (sevrage)», c'est-à-dire en dehors des situations où la mère ne souhaite pas allaiter pour des raisons personnelles.

Actuellement en France, le **rapport bénéfice /risque de la bromocriptine est en cours d'évaluation** dans l'indication « inhibition de la lactation », et il est fort probable que ce rapport soit jugé défavorable pour plusieurs raisons : 1) il persiste des effets indésirables graves, essentiellement vasculaires, neurologiques et psychiatriques, malgré un renforcement du RCP depuis 1994, 2) la non présentation de l'enfant au sein permet une interruption de la lactation en 1 ou 2 semaines, 3) l'existence d'autres alternatives non médicamenteuses en 1^{ière} intention (homéopathie...), et médicamenteuses en 2^{ème} intention (lisuride, cabergoline) dans certains pays.

En conséquence les maternités devraient **envisager dès à présent des solutions alternatives** comme, le froid, les cataplasmes d'argile, l'homéopathie... ou les médicaments antalgiques (paracétamol...).

*Retrouver notre sélection d'alertes de
l'ANSM sur notre site web :*

www.sante-limousin.fr/pharmacovigilance

« Rubrique Actualités »

Les incrétinomimétiques et le pancréas

Dr Sabrina CREPIN

Depuis quelques années, une nouvelle classe d'antidiabétiques est commercialisée dans le diabète de type 2, « **les incrétinomimétiques** » :

- les **agonistes du récepteur** du glucagon-like peptide-1 ou **GLP-1** (analogues des incrétines : exénatide et liraglutide)
- les **inhibiteurs** de la dipeptidylpeptidase-4 ou **DPP4** (inhibition de la dégradation du GLP-1 endogène : sitagliptine, saxagliptine, vildagliptine, linagliptine).

Les incrétines et les incrétinomimétiques **stimulent la sécrétion d'insuline** (glucose dépendante) **par le pancréas**, permettant un contrôle de la glycémie.

Le risque de pancréatite aiguë a été identifié assez précocement pour les incrétinomimétiques (1^{ère} alerte de la FDA en 2007 pour l'exénatide). Plusieurs études, que ce soit chez l'animal^{1,2}, dans les essais cliniques ou les études pharmaco-épidémiologiques³, mettent en évidence un **risque d'atteinte pancréatique**.

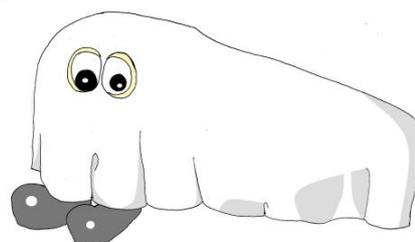
Récemment, un article de Butler *et al* montre, sur des pancréas humains prélevés après décès de diabétiques non insulino-dépendants et traités par incrétinomimétiques, une hyperplasie des tissus endocrines et exocrines, des métaplasies, des modifications cellulaires précancéreuses (Pancreatic Intraepithelial Neoplasia-PanIN), des microadénomes et une tumeur neuroendocrine. Ces anomalies étaient plus fréquentes dans ce groupe en comparaison aux groupes témoins (patients non diabétiques et patients diabétiques traités par d'autres antidiabétiques).

Des récepteurs du GLP-1 sont retrouvés au niveau des cellules ductales et des cellules PanIN des pancréas humains¹. La stimulation de ces récepteurs induit des phénomènes inflammatoires et prolifératifs. Pour ce qui est du mécanisme de survenue d'une **pancréatite aiguë**, la prolifération des canaux pancréatiques pourrait conduire à leur occlusion (en particulier en cas de lésions dysplasiques préexistantes). Cette occlusion générerait une hyperpression qui, en agressant les cellules acineuses, les activerait et libérerait les enzymes qu'elles contiennent. Plus que le risque de pancréatite aiguë, c'est le **risque de cancer du pancréas** qui est préoccupant pour ces molécules. Ces médicaments agiraient en favorisant la

prolifération cancéreuse par un effet « facteur de croissance ».

La FDA et l'EMA ont lancé, en début d'année, une évaluation globale du risque de pancréatite et de cancer du pancréas pour l'ensemble de la classe. En attendant, aucune modification des recommandations d'utilisation de ces médicaments n'a été prise à celle déjà existantes dans l'information du médicament.

1. Gier B. et al, Diabetes 2012. Chronic GLP-1 receptor activation by exendin-4 induces expansion of pancreatic duct glands in rats and accelerates formation of dysplastic lesions and chronic pancreatitis in the KrasG12D mouse model.
2. Nachnani JS et al, Diabetologia 2010. Biochemical and histological effects of exendin-4 (exenatide) on the rat pancreas.
3. Singh S et al, JAMA Intern Med 2013. Glucagon like peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type-2 diabetes mellitus.
4. Butler AE et al. Diabetes 2013. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors.



Ghost pancreas

Les autres effets indésirables des incrétinomimétiques

Dr Sabrina CREPIN

En plus du risque d'atteinte du pancréas, d'autres effets indésirables communs à l'ensemble des incrétinomimétiques ou plus « spécifiques » des agonistes des récepteurs du GLP-1 ou des inhibiteurs des DPP4 sont rapportés :

Pour les incrétinomimétiques :

- une **mauvaise tolérance gastro-intestinale** essentiellement en début de traitement (diarrhées, vomissements,...),
- une **insuffisance rénale aiguë**, survenant souvent rapidement après l'introduction du médicament (déshydratation liée à la mauvaise tolérance gastro-intestinale, association avec d'autres médicaments ayant un retentissement sur la fonction rénale comme les diurétiques, les IEC/sartans).

Pour les agonistes des récepteurs du GLP-1 (exénatide et liraglutide) :

- un **ralentissement important du transit gastro-intestinal** voire une occlusion intestinale.

Pour les inhibiteurs des DPP4 (sitagliptine, saxagliptine, vildagliptine, linagliptine) :

- des **effets cutanés** avec notamment les pemphigoides bulleuses, les DRESS,
- des œdèmes ou angio-œdèmes.

Réponse sur le dernier petit problème de pharmacovigilance

Dr Marie-Laure LAROCHE

Dans le précédent bulletin nous évoquions le problème du dopage intellectuel avec la consommation de psychostimulants.

Le **neuroenhancement** est un concept anglo-saxon qui consiste pour un sujet sain à prendre des psychotropes psychostimulants (*neuroenhancers*, *nootropes*) pour améliorer ses fonctions cognitives. Les *neuroenhancers* sont le plus souvent des amphétamines, le méthylphénidate ou le modafinil. La pharmacologie des psychostimulants repose sur le principe de la « **courbe en U inversé** ». Les performances cognitives sont optimales à des concentrations intermédiaires de catécholamines dans le cortex pré-frontal. Ainsi, à dose insuffisante ou à dose élevée de psychostimulant, on observe une capacité cognitive insuffisante. De plus, on observe que, plus les performances cognitives sont déjà hautes, moins l'efficacité des produits est importante. C'est ainsi que l'**efficacité** des psychostimulants semble **modeste** sur l'amélioration des performances cognitives (discordance entre les évaluations objectives et subjectives). Il faut garder en tête que l'un des principaux **risques** avec les psychostimulants est la **dépendance**.

Le *neuroenhancement* touche jusqu'à un tiers des étudiants aux Etats-Unis, mais aussi des personnes en activité professionnelle. L'Association Américaine de Neurologie a publié des recommandations pratiques, considérant qu'il est « éthiquement acceptable de prescrire des *neuroenhancers* ».

Ceci étant dit, le *neuroenhancement* soulève de nombreuses **questions éthiques, morales et sociétales**. Certains n'hésitent pas à parler de « **dopage intellectuel** » et donc de rupture d'équité. En France, ces pratiques ne sont pas reconnues et la prescription de psychostimulants en vue d'améliorer les performances cognitives est **hors AMM** et engage la responsabilité du prescripteur en cas de problème.

Ref : Michoulaud-Franchi JA et al. *Thérapie* 2012 ; 67(3) : 213-221



Nouveau petit problème de pharmacovigilance

Pr Louis MERLE, Dr Yves NOUAILLE

Un culturiste prend un anabolisant stéroïdien, via internet, pour améliorer son esthétique. Une gynécomastie survient. Pour faire disparaître cette anomalie disgracieuse et mal vécue, il se fait prescrire du tamoxifène (inhibiteur de la liaison de l'œstradiol sur ses récepteurs). Indépendamment du caractère illicite de ce « traitement », quelles en sont les raisons pharmacologiques ?

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).