



Bulletin d'information

Editorial1
Participer à la lutte contre la vente illicite de médicaments sur internet !1
Nouvelles contre-indications du diclofénac 2
Enquête sur les effets thromboemboliques des contraceptifs 2
Codéine chez l'enfant : nouvelles recommandations de l'ANSM 3
Réponse sur le dernier petit problème de pharmacovigilance 4
Nouveau petit problème de pharmacovigilance 4

Editorial

Pr Marie-Laure LAROCHE

La vigilance sur l'usage des médicaments s'exerce sur les médicaments ayant un statut officiel comme sur les produits retrouvés sur les réseaux parallèles. Dans ce bulletin, nous parlons de la dernière opération judiciaire sur les sites illégaux de vente de médicaments sur internet. L'accès aux médicaments via internet se développe et facilite la fraude. Un mois après l'arrêt encadrant la vente en ligne des médicaments par les officines, 11 sites illégaux sont signalés par le conseil de l'Ordre des Pharmaciens. Actuellement, une quarantaine de pharmacies françaises sont habilitées (autorisation par l'ARS); une liste officielle est consultable sur le site du conseil de l'Ordre de Pharmaciens :

<http://www.ordre.pharmacien.fr/ecommerce/search>

L'achat du médicament sur internet suit l'évolution du comportement de la société de consommation, sauf que le médicament n'est pas un bien de consommation comme les autres. Le médicament a des vertus thérapeutiques, mais également des risques que les personnes ont parfois tendance à oublier. La pharmacovigilance est ici encore en première ligne pour recueillir vos témoignages par rapport à ce nouveau comportement d'achat des médicaments.

Participer à la lutte contre la vente illicite de médicaments sur internet !

Pr Marie-Laure LAROCHE

Fin juin 2013, une opération internationale coordonnée entre les services judiciaires, les douanes et les agences du médicament s'est attaquée aux **sites illégaux de vente de médicaments sur internet**. L'opération PANGEA VI a permis d'identifier 114 sites illégaux, dont 29 en France. Plusieurs procédures judiciaires ont été ouvertes avec l'arrestation d'une vingtaine de personnes en France. De nombreux médicaments et autres produits pharmaceutiques ont été saisis, notamment dans le domaine du dopage et des troubles de l'érection. Nous avons eu récemment à Limoges le signalement d'un patient qui avait été victime d'un AVC après la consommation de sildénafil acheté sur internet. Il faut donc rappeler aux patients les risques encourus par l'achat de produits pharmaceutiques sur internet.



Aussi lorsque vous identifiez un tel comportement, il faut **recueillir des informations sur le produit et sur le site internet consulté**, puis **informer le centre de pharmacovigilance** pour faire remonter l'information.

L'autorisation pour les pharmaciens du réseau officiel de vendre des médicaments sur internet risque d'apporter la confusion dans les esprits. Il est donc important que la vigilance de tous s'exerce dans ce domaine.



Nouvelles contre-indications du diclofénac

Dr Claire FILLOUX

Une analyse du **profil de sécurité cardiovasculaire** du diclofénac (Voltarène® et ses génériques, Voltarendolo®, Flector®, Artotec®) a été menée par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

L'évaluation du diclofénac a confirmé le risque d'effets indésirables de type infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral **comparable à celui des coxibs**.

Le rapport bénéfice/risque du diclofénac par voie orale ou injectable reste favorable avec cependant de **nouvelles contre-indications** : insuffisance cardiaque congestive avérée, cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique et/ou maladie vasculaire cérébrale.

En conséquence le traitement par diclofénac ne sera instauré qu'après évaluation des facteurs de risque cardiovasculaires du patient (hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète et tabagisme).

L'utilisation du diclofénac se fera à la dose la plus faible possible pendant la durée la plus courte nécessaire au contrôle des symptômes (douleur et inflammation).

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

Enquête sur les effets thromboemboliques des contraceptifs

Dr Claire FILLOUX

A la suite du scandale des « pilules » de 3^{ème} et 4^{ème} génération et de Diane 35® déclenché par les médias à la fin de l'année 2012, le ministère de la santé a demandé aux 31 centres régionaux de pharmacovigilance de réaliser une enquête en mars 2013. Dans le même temps l'European Medicine Agency (EMA) a entrepris une procédure de réévaluation.

Dans le cadre de cette enquête française il a été recensé les événements thrombotiques

- de type embolie pulmonaire, AVC ou infarctus du myocarde,
- liés à la prise de contraceptifs hormonaux (COC ou progestatifs) sous toutes leurs formes (« pilule », patch, anneau, implant, stérilet) ou de Diane 35®,
- survenus entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2012,
- chez les femmes âgées de 15 à 49 ans.

Il a été retrouvé au **CHU de Limoges 14 cas, dont aucun n'avait fait l'objet d'observations spontanées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV)**.

La présence d'un traitement par **contraceptif hormonal de 1^{ère} et 2^{ème} génération** (Triella®, Trinordiol®, Adépal®, Minidril®) a été rapportée chez **41,5%** des patientes et pour les **3^{ème} et 4^{ème} génération** (Monéva®, Varnoline®, Mercilon®) chez **40,8%**. Les événements thrombo-emboliques rencontrés étaient des AVC ischémiques (10 cas, 71,4%), des infarctus du myocarde (2, 14,3%) et des embolies pulmonaires (2, 14,3%). Les patientes étaient âgées en moyenne de 42 ans [24-49 ans]. Il est à noter qu'aucun décès n'a été recensé à Limoges ni aucun effet indésirable lié à la prise de Diane 35®. Il est intéressant de constater que **seulement 30% des femmes ne présentaient aucun facteur de risque** ; les autres en avaient un ou plusieurs (obésité, dyslipidémies, HTA, migraine, diabète, ...). Signe alarmant : le tabac était présent dans la moitié des cas.

« Pilule ou tabac, il faudrait choisir » !



Cette étude locale confirme que les **contraceptifs hormonaux exposent à la survenue d'accidents thrombo-emboliques, tout particulièrement quand il y a des facteurs de risque associés.**

Concernant Diane 35® dont l'AMM a été suspendue le 21 mai 2013 en France, l'EMA a préconisé de restreindre l'indication à l'acné modérée à sévère et le produit va être réintroduit sur le marché français.

Codéine chez l'enfant : nouvelles recommandations de l'ANSM

Dr Sabrina CREPIN, Unité de Vigilance des essais cliniques, CHU de Limoges

Une réévaluation de l'utilisation de la codéine chez l'enfant a débuté fin 2012 par le Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA (1) ainsi que par la FDA (2). Cette démarche fait suite à la publication en 2012 d'une série de cas rapportant 2 décès et un cas de **dépression respiratoire** avec mise en jeu du pronostic vital **chez des enfants** de 3 à 5 ans qui avaient reçus des doses adaptées de codéine **après une amygdalectomie ou une adénoïdectomie** pour un syndrome d'apnée du sommeil obstructif (3). Deux des 3 enfants étaient des métaboliseurs ultrarapides de la codéine.

Pour rappel, **la codéine est métabolisée en morphine par le cytochrome P450 2D6**. Chez les individus métaboliseurs normaux (70% des caucasiens), l'activité enzymatique permet de produire de la morphine, dont la proportion correspond à environ **10 % de la dose de codéine**. On distingue toutefois trois autres groupes : les métaboliseurs intermédiaires, à l'activité enzymatique diminuée (10 à 15 % des caucasiens), les métaboliseurs lents (5 à 10 % des caucasiens) et les **métaboliseurs ultrarapides** (1 à 10 % des caucasiens). Les métaboliseurs ultrarapides sont donc susceptibles de développer une **production**

plus importante de morphine et donc un risque d'intoxication sévère avec dépression respiratoire pour des posologies standardisées.

Sur la base de l'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la codéine, le PRAC et l'ANSM émettent les **recommandations suivantes** :

- indication restreinte aux enfants de plus de 12 ans après échec du paracétamol et/ou des AINS, et donc pas d'utilisation de la codéine chez les enfants de moins de 12 ans,
- prescription à la plus faible dose efficace et pour la durée la plus courte possible,
- contre-indication après amygdalectomie ou adénoïdectomie prenant en compte le facteur de risque additionnel que représente le syndrome d'apnée obstructive du sommeil,
- non utilisation au cours de l'allaitement (le passage de la codéine dans le lait représentant une voie d'exposition de l'enfant),
- rappel aux prescripteurs sur la voie de métabolisation de la codéine.

1.EMA :

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicine_s/human/referrals/Codeine-containing_medicines/human_referral_prac_000008.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

2. FDA :

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm339112.htm>

3. Kelly et al. More codeine fatalities after tonsillectomy in North American children. Pediatrics 2012, 129(5):1343-7.

**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 Yves NOUAILLE

La testostérone est l'hormone sexuelle masculine, issue du métabolisme du cholestérol. Elle possède deux propriétés physiologiques : elle est à la fois androgénique, c'est-à-dire virilisante, et anabolisante. Les anabolisants sont apparentés à la testostérone, étant de nature chimique stéroïde comme elle. Leur propriété androgénique est atténuée ; ils conservent principalement le pouvoir anabolisant, qui favorise la synthèse des protéines, en particulier au niveau des muscles. C'est ce qui en fait tout l'intérêt dans le culturisme ainsi que dans bien des pratiques sportives... Curieusement bien que physiologiquement, puisqu'il s'agit de la principale hormone féminine, l'œstradiol dérive de la testostérone. En effet, c'est sous l'influence d'une aromatasase que la testostérone se transforme directement en œstradiol. C'est dire par conséquent que ce dernier aussi est un dérivé du cholestérol. Les anabolisants ont été retirés du domaine thérapeutique. Il est néanmoins très facile de s'en procurer via internet, qui propose un vaste choix ! Leur usage ne constitue donc en aucun cas un traitement. Il ne peut s'agir que d'un usage frauduleux et abusif, à la recherche du seul effet anabolisant. Le problème - l'éternel problème des effets secondaires...- est que de manière parallèle ils induisent progressivement des effets masculinisants. Mais la synthèse d'œstradiol augmente du coup parallèlement et des effets apparemment paradoxaux de féminisation peuvent être relevés, tel qu'un développement mammaire, bien sûr très mal venu chez l'homme. Pour tenter de l'éviter, l'utilisation parallèle d'un anti-œstrogène agissant par inhibition compétitive de la liaison de l'œstradiol avec ses récepteurs, comme le tamoxifène (NOLVADEX), est devenu une façon de procéder « classique » ! Cela dit, il doit cependant être noté que le tamoxifène est susceptible d'exercer aussi un effet oestrogénique...

Nouveau petit problème de pharmacovigilance

Pr Louis MERLE

Que pensez-vous de ces propositions trouvées dans des copies d'examen ?

- 1 - « Sous captopril, il faut supplémenter en potassium pour prévenir l'apparition de troubles cardiaques ».
- 2 - « Le captopril est un antihypertenseur qui empêche la formation de rénine ».
- 3 - « Les biguanides sont des antidiabétiques oraux de la famille des sulfamides hypoglycémifiants qui facilitent la sécrétion d'insuline par les îlots de Langerhans ».



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).