



## Bulletin d'information

Editorial	1
Alpha1-bloquants et syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP)	1
Mises en garde avec le Fentanyl !	2
Baies de Goji: attention aux patients sous antivitaminé K	2
Neuroleptiques antipsychotiques : lequel choisir ?	3
Réponse sur le dernier petit problème de pharmacovigilance	4
Nouveau petit problème de pharmacovigilance	4

### Editorial

Pr Marie-Laure LAROCHE

Une **information sur les médicaments officielle, indépendante** et facilement accessible était souhaitée et attendue de tous depuis très longtemps. Un site internet vient d'ouvrir aux adresses suivantes :

[http://www.sante.gouv.fr/medicaments\\_1969.html](http://www.sante.gouv.fr/medicaments_1969.html)

<http://www.sante.gouv.fr/clip-base-de-donnees-medicaments.html>

Nous vous invitons à le consulter. Vous trouverez aussi un lien vers cette base de données depuis notre site internet.

Toutes les informations sur un médicament donné (recherche en nom commercial ou en dénomination commune internationale), qui sont habituellement dispersées dans plusieurs sources d'information : indications, accès au **RCP** et à la notice, statut au regard de la commercialisation, prix et taux de **remboursement**, informations relatives à la **sécurité d'emploi**, évaluation de la **HAS** (SMR, ASMR) et nombreuses autres informations sur le médicament sont ainsi disponibles facilement.

### Alpha1-bloquants et syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP)

Pr Marie-Laure LAROCHE

Une récente alerte indique un risque, de **syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) au cours de la chirurgie de la cataracte**, d'une fréquence de 1 pour 1 000 à 1 pour 10 000 patients, chez les patients traités par rispéridone (Risperdal®, RisperdalConsta® LP, et génériques), par palipéridone<sup>1</sup> (Invega®) ou par palmitate de palipéridone (Xeplion®).

La **rispéridone et la palipéridone<sup>1</sup>** (également un métabolite actif de la rispéridone) sont des antipsychotiques indiqués dans le traitement de la schizophrénie, des épisodes maniaques associés aux troubles bipolaires et de l'agressivité persistante associée à certains états psychiatriques ; ce sont des antagonistes des récepteurs alpha1-adrénergiques. Les récepteurs alpha1-adrénergiques ont un effet sur la dilatation pupillaire. Le SIHP est une complication peropératoire observée lors de la chirurgie de la cataracte. Ce syndrome se caractérise par une triade de signes peropératoires qui peuvent présenter des degrés divers de gravité (1) un stroma irien flasque, (2) un myosis peropératoire progressif, (3) un prolapsus potentiel de l'iris vers les incisions de phaco-émulsification. Tout ceci

peut aller jusqu'à une rupture de la capsule postérieure et une issue de vitré.

En 2006, une alerte semblable avait été faite sur le risque de survenue de SIHP chez des patients traités par un **antagoniste des récepteurs alpha1-adrénergiques indiqués pour les manifestations d'hypertrophie de la prostate**.

Il convient donc de bien vérifier si le traitement des patients contient des **antagonistes des récepteurs alpha1-adrénergiques** avant toute chirurgie de la cataracte, et de prendre des mesures appropriées afin de maîtriser un prolapsus de l'iris pendant la chirurgie.

1 Ce médicament n'est pas commercialisé en France à ce jour.

## Mises en garde avec le Fentanyl !

Dr Claire FILLOUX

Le **fentanyl**, antalgique **opioïde de palier III**, est un stupéfiant indiqué dans le traitement des **douleurs chroniques sévères** et dans les **accès douloureux paroxystiques** chez les adultes déjà traités par des morphiniques pour des douleurs d'origine cancéreuse.

D'une part, il est **commercialisé sous forme de patchs** (Durogésic® et ses génériques) pour permettre un passage transdermique du principe actif afin d'assurer un traitement de fond des douleurs chroniques sévères.

Ces dispositifs sont sensibles à la chaleur, à la zone sur laquelle ils sont apposés... et entraînent par conséquent un risque de variation de dosage et d'efficacité.

Il est indispensable de bien veiller à refermer les dispositifs transdermiques après usage et à les remettre dans leur emballage d'origine avant de les rapporter à la pharmacie pour une destruction conforme à la réglementation. En effet, des événements graves sont survenus chez de très **jeunes enfants ayant ingéré accidentellement des patchs de fentanyl**.



D'autre part le fentanyl **peut s'administrer par voie transmuqueuse pour une action rapide**.

Il est alors utilisé sous forme de comprimés avec **applicateur buccal** (Actiq®), comprimés sublinguaux (Abstral®), **comprimés gingivaux** (Effentora®), **films orodispersibles** (Breakyl®) ou encore solutions pour **pulvérisation nasale** (Instanyl® et Pecfent®).

La voie transmuqueuse buccale expose le patient à des effets indésirables à type de douleurs et d'irritation de la muqueuse buccale, ulcère, détérioration de l'état dentaire.

L'administration par **voie nasale**, souvent préférée par les patients cancéreux présentant une **mucite**, soumet ceux-ci à des risques de gêne nasale, **rhinorrhée**, **épistaxis** voire **perforation de la cloison nasale**.

Il a été observé aussi des **abus** et une **pharmacodépendance** avec ces formes locales.

Pour pallier ces risques de mésusage (indications hors pathologie cancéreuse, doses excessives, ...), il est recommandé de bien respecter les conditions de prescription et de dispensation (fractionnée à 7 jours) mentionnées dans le RCP de ces présentations de fentanyl transmuqueux.

## Baies de Goji: attention aux patients sous antivitamine K

Delphine Abadie (CRPV de Toulouse)

Au cours de ces dernières années on constate un engouement croissant pour les **baies de Goji**, un "**superfruit**" qui posséderait pour certains des vertus exceptionnelles. A l'origine, plusieurs légendes prêtant à ce fruit des effets miraculeux sur la **longévité**, comme celle du Pr Li Chung Yun, un éminent chercheur herboriste chinois, dont la consommation quotidienne de ces fameuses baies, et ce à partir de l'âge de 50 ans, lui aurait permis d'atteindre l'âge de...256 ans !

Les baies de Goji sont le fruit de *Lycium barbarum*, un arbuste largement répandu de l'Europe méridionale à l'Asie. Ces baies sont consommées depuis plus de 2000 ans en Chine sous forme de thé pour leurs propriétés bienfaites. Ces dernières années, les baies de Goji ont fait leur apparition sur le marché en Occident, commercialisées sous la forme du fruit lui-même, d'infusions, de jus ou de confitures. Plusieurs publications récentes prêtent aux constituants de ces baies, et en particulier aux polysaccharides qu'elles renferment, de multiples effets bénéfiques sur la santé (activité antioxydante,

immunomodulatrice, antitumorale, neuroprotectrice, radioprotectrice, hépatoprotectrice, antiostéoporotique...) (Int J Biol Macrogol 2013, 54, 16).

Une fois n'est pas coutume avec la phytothérapie, la prudence est de mise chez les patients sous **antivitamine K (AVK)**. En effet, plusieurs observations **d'augmentation de l'INR** et de saignements et ont été publiées chez des patients sous warfarine à la suite de la prise de baies de Goji, sous forme d'infusions ou de jus (Pharmacotherapy 2012, 32, 50; Food Chem Toxicol 2008, 46, 1860; CJOM 2002, 13, 10; Ann Pharmacother 2001, 35, 1199). Selon le centre de pharmacovigilance allemand indépendant Arznei-Telegramm, la prise de 3 ou 4 tasses par jour de tisane de Goji, ou de 30 mL de jus Goji 2 fois par jour, est susceptible d'augmenter l'effet anticoagulant de l'AVK (Arznei-Telegramm 2012, 44, 47). Une interaction pharmacocinétique est évoquée: les baies de Goji inhibent l'isoenzyme **2C9 du cytochrome P 450**, voie métabolique majeure de la warfarine (CJOM 2002, 13, 10). Pensez à prévenir vos patients sous AVK.

### Neuroleptiques antipsychotiques : lequel choisir ?

Pr Louis MERLE

Une récente méta-analyse a étudié à partir de plus de 200 essais cliniques randomisés comparatifs, en aveugle, l'efficacité et la nocivité d'une quinzaine de médicaments employés dans le traitement de la schizophrénie.

L'efficacité de ces médicaments n'est pas très différente d'un produit à l'autre ; en revanche, des différences marquées apparaissent dans le domaine de la pharmacovigilance, comme indiqué dans le tableau ci-joint qui résume cette méta-analyse.

Il n'y a pas de neuroleptique idéal. Le choix du médicament, de sa posologie, sachant que l'administration en est prolongée, se fait sur l'efficacité, mais aussi et peut-être plus, sur sa tolérance au long cours.

Tout ceci est bien sûr à moduler en fonction des préférences de chaque psychiatre, du terrain et des résultats chez chaque malade. Il s'agit d'un canevas général qui peut orienter lors de la prescription et lors du suivi.

S. Leucht et al - Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in shizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis - Lancet, 2013, 382, 951-962.

Le tableau ci-joint reprend :

- l'efficacité comparée des neuroleptiques,
- la fréquence des arrêts de traitement,
- la prise de poids,
- la survenue d'un syndrome extra-pyramidal (SEP)
- l'hyperprolactinémie,
- l'allongement de l'espace QT à l'électrocardiogramme,
- l'importance de la sédation induite.

	efficacité	arrêt	↑ poids	SEP	↑ prolactine	↑ QTc	sédation
clozapine	+++	+/-	++	0			+++
amisulpride	++	+/-	+	+		++	0
olanzapine	+	+/-	+++	0	0	+	++
rispéridone	+	+	+	+	+++	+	++
quétiapine	+	++	+	0	0	+	++
aripiprazole	+	++	+	0	0	0	+
sertindole	+	+++	++	0	+	+++	0
halopéridol	+	+++	0	+++	++	+	++
chlorpromazine	+	++	++	+++	0		+++

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).

## Réponse sur le dernier petit problème de pharmacovigilance

Pr Louis MERLE

Voici les commentaires aux réponses retrouvées dans des copies d'examen :

1 - « Sous captopril, il faut supplémenter en potassium pour prévenir l'apparition de troubles cardiaques ».

Le captopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion qui transforme l'angiotensine 1 en angiotensine 2. Les taux d'angiotensine 2 sont donc réduits. L'angiotensine a entre autres propriétés celle de faire libérer de l'aldostérone par la surrénale. Ce minéralocorticoïde favorise la réabsorption du sodium et l'élimination du potassium dans la portion distale du néphron. L'effet anti-aldostérone du captopril conduit donc à une élévation de la kaliémie. Il n'y a donc pas de supplémentation en potassium à effectuer de manière systématique.

2 - « Le captopril est un antihypertenseur qui empêche la formation de rénine ».

De même, le captopril n'a pas d'action directe sur la formation de rénine. Cette formation est réduite par trois mécanismes :

- l'augmentation de la concentration en NaCl dans la macula-densa du tube rénal,
- l'augmentation de pression dans la circulation sanguine rénale,
- le blocage de récepteurs bêta dans les cellules juxta-glomérulaires.

3 - « Les biguanides sont des antidiabétiques oraux de la famille des sulfamides hypoglycémiantes qui facilitent la sécrétion d'insuline par les îlots de Langerhans ».

Les deux familles classiques d'antidiabétiques oraux sont les biguanides et les sulfamides hypoglycémiantes.

La metformine est le représentant principal des biguanides. La metformine augmente le stockage de glycogène dans les muscles, réduit la fabrication de glucose par le foie, augmente la sensibilité à l'insuline et abaisse la glycémie. Elle n'agit pas directement sur la sécrétion d'insuline par les îlots de Langerhans du pancréas.

Les sulfamides hypoglycémiantes, ou sulfonylurées, à l'inverse, stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas et

ralentissent la clairance hépatique de l'insuline. Cette action directe sur la concentration d'insuline fait que les sulfonylurées peuvent, en cas de dose excessive, induire une hypoglycémie, alors que cet effet indésirable est exceptionnel avec les biguanides.

## Nouveau petit problème de pharmacovigilance

Dr Yves NOUAILLE

En quoi la morphine est-elle un médicament avant d'être un toxique ?



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](mailto:pharmacovigilance@chu-limoges.fr)