



Bulletin d'information

Editorial	1
Quels antidépresseurs IRS avec le tamoxifène ?	1
Traitements des nausées et vomissements en mars 2014	2
Point sur les angioedèmes sous IEC	3
Les thérapies ciblées dans le Plan cancer 2014-2019	3
Réponse sur le dernier petit problème de pharmacovigilance	4
Nouveau petit problème de pharmacovigilance	4

Editorial

Pr Marie-Laure LAROCHE

L'actualité médiatique autour du médicament était devenue trop calme, certains journalistes se disant indépendants et plus compétents que toutes les agences du médicament d'Europe, lancent une information alarmiste sur la dompéridone. L'entretien de la peur autour des médicaments et de la suspicion d'inertie des autorités sanitaires devient lassant. Laissons du temps à l'évaluation sérieuse. Pourquoi tant d'alarmisme ? alors que les conclusions du dossier d'évaluation ont été publiées quelques jours plus tard, que les agences ont déjà communiqué des recommandations.

Dans notre nouveau bulletin de pharmacovigilance, vous trouverez quelques conseils pratiques et de bon sens sur la prise en charge des nausées et vomissements, la prescription des antidépresseurs dans le cancer du sein et les angioedèmes avec les IEC.

Nous vous donnons rendez-vous le 17 mai 2014 pour notre Journée régionale de pharmacovigilance qui portera sur les NACOS. Notez la date sur vos agendas et venez nombreux (inscription au DPC).

Bonne lecture et à bientôt.

Quels antidépresseurs IRS avec le tamoxifène ?

Pr Marie-Laure LAROCHE et Carole MEILLEROUX, externe en pharmacie

La prescription d'un antidépresseur chez une femme victime d'un cancer du sein traité par tamoxifène est une situation courante.

Le **tamoxifène** est transformé en métabolites actifs, notamment en **endoxifène** par l'isoenzyme **CYP2D6** du cytochrome P450. L'inhibition de la formation de l'endoxifène est associée à une réduction de l'efficacité du tamoxifène. Cette baisse d'efficacité peut être la conséquence d'un polymorphisme génétique du CYP2D6 et/ou d'une prise de médicaments inhibiteurs du CYP2D6.

De nombreux antidépresseurs sont inhibiteurs du CYP2D6 à des niveaux d'inhibition différents. La **fluoxétine** (PROZAC) et la **paroxétine** (DEROXAT) sont deux antidépresseurs identifiés comme étant de **puissants inhibiteurs**. La **duloxétine** (CYMBALTA) possède un pouvoir inhibiteur **modéré**. Parmi les autres antidépresseurs, le **citalopram** (SEROPRAM), l'**escitalopram** (SEROPLEX), la **fluvoxamine** (FLOXYFRAL), la **sertraline** (ZOLOFT) et la venlafaxine (EFFEXOR) présentent un pouvoir inhibiteur plus **faible**.

Actuellement, il est recommandé de ne pas associer le tamoxifène avec un inhibiteur du CYP2D6 du cytochrome P450. Si la prescription du tamoxifène est indispensable, il est préférable d'utiliser un antidépresseur ayant un faible pouvoir

inhibant du CYP2D6. Si la prise d'un inhibiteur est justifiée, il faut envisager de remplacer le tamoxifène par l'anastrozole.

Traitements des nausées et vomissements en mars 2014

Dr Claire FILLOUX

Les effets indésirables liés aux spécialités à base de **métoclopramide** (Primpéran® et ses génériques) ou de **dompéridone** (Motilium®, Périidys® et leurs génériques) ont conduit l'ANSM et l'EMA à réévaluer leur rapport bénéfice/risque respectif.

En raison de préoccupations sur l'efficacité et la sécurité liées au risque **d'effets indésirables**

neurologiques (métoclopramide) se manifestant par des symptômes extrapyramidaux aigus et dyskinésies tardives irréversibles et **d'effets cardiovasculaires** (métoclopramide et dompéridone) avec allongement de l'espace QT, risque d'arythmies ventriculaires graves et de mort subite, deux types de recommandations ont été émises :

1) Limitation de la dose et de la durée de traitement

	Métoclopramide	Dompéridone
Durée de traitement	5 jours	7 jours
Posologie maximale adulte	30 mg (ou 0,5mg/kg)	30 mg
Posologie enfant	0,5 mg/kg/jour (CI avant 1an)	0,25 mg/kg/prise jusqu'à 3 fois/jour

2) Modification des indications

Indications	Métoclopramide	Dompéridone
Adulte	Prévention et traitement des nausées et vomissements associés à la chimiothérapie, radiothérapie, une intervention chirurgicale et à la migraine	Soulagement des nausées et vomissements, sensations de distension épigastrique, gêne au niveau supérieur de l'abdomen et régurgitations gastriques
Enfant	<u>Uniquement en seconde intention</u> dans le traitement des nausées et vomissements post-opératoires et dans la prévention des nausées et vomissements retardés chimio-induits	Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements

En résumé, ces molécules sont utilisables pour des **durées de traitement les plus courtes possible**, à la **dose la plus faible possible** en respectant les précautions nécessaires chez les patients présentant des facteurs de risque cardiaque, les sujets âgés ou les très jeunes enfants.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Specialites-a-base-de-metoclopramide-actualisation-des-indications-et-de-la-posologie-pour-diminuer-le-risque-principalement-neurologique-d-effets-indesirables-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Reevaluation-en-cours-du-rapport-benefice-risque-des-specialites-a-base-de-domperidone-Point-d-information>

Point sur les angioedèmes sous IEC

Dr Yves NOUAILLE

L'œdème de QUINCKE, que l'on préfère appeler maintenant angioedème, évoque prioritairement un processus immuno-allergique faisant intervenir l'histamine. Il est bien établi que les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)** peuvent être, certes assez rarement, à l'origine d'un tel œdème aigu. Mais celui-ci a alors une particularité qu'il est essentiel de connaître : il n'est pas issu d'une **réaction de nature histaminique** mais serait **bradykininique**. Son expression est d'ailleurs inhabituelle puisqu'il n'est pas accompagné des classiques autres **symptômes de la lignée allergique** et se montre **douloureux** et parfois complété de **troubles digestifs** tels que des douleurs abdominales voire d'un état subocclusif. Son traitement est lui-même original : adrénaline, antihistaminique H1 et corticoïdes sont inefficaces ; il est donc inutile de perdre du temps à les utiliser. En urgence, seul doit être administré (par voie percutanée) l'**icatibant (FIRAZYR)**. Or la prise en charge thérapeutique est de la plus haute importance car la situation est souvent à considérer comme sévère : un risque de complication à type de détresse respiratoire est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital.

Mais l'angioedème lié à la prise d'IEC est également surprenant par le fait que s'il peut bien sûr se manifester en cours de traitement (sans que posologie et durée aient une quelconque influence), il peut aussi réapparaître spontanément au cours des 6 mois qui suivent l'arrêt (qui doit être définitif et ne pas donner lieu à substitution par un « sartan ») **du traitement**, justifiant l'information donnée au patient et la prise d'un traitement de fond par l'acide tranexamique (EXACYL) ou du danazol (DANATROL).

Il est à noter que les ARA II ont en effet le même inconvénient possible... ce qui rend bien incertaine l'hypothèse pharmacologique bradykininique par les ARA II au moins. En effet ces produits agissant en bout de chaîne, ils ne sont pas de nature à induire une accumulation de bradykinine puisque, à l'inverse des IEC, ils n'interfèrent pas avec l'enzyme de conversion...



Les thérapies ciblées dans le Plan cancer 2014-2019

Dr Claire FILLOUX

Le nouveau Plan cancer 2014-2019 axe ses priorités sur les bonnes pratiques d'utilisation des traitements oraux et les conditions de sécurité et de qualité de leur délivrance en circuit de ville.

Dans le cadre de ce Plan, l'ANSM s'attachera à **faciliter un accès sécurisé et rapide aux innovations thérapeutiques et en particulier aux thérapies ciblées**.

Les thérapies dites ciblées constituent actuellement le domaine thérapeutique le plus actif en termes d'innovations thérapeutiques. Environ 90% d'entre elles sont utilisées pour le traitement des cancers et elles représentent près de 80% des nouvelles AMM en cancérologie.

Les conditions de prescription et de délivrance des thérapies ciblées font également l'objet d'une attention particulière. Le test dit « compagnon » d'une thérapie ciblée va permettre d'en limiter la prescription aux seuls patients susceptibles d'en bénéficier. Ainsi les patients chez lesquels le traitement a peu de chances d'être efficace ne seraient pas exposés aux effets secondaires inutilement.

De plus, une surveillance des patients sera nécessaire sur le long terme. En effet, si les effets indésirables des chimiothérapies classiques sont observés pendant le traitement et dans les mois qui suivent, ceux des thérapies ciblées peuvent être plus différés. Ces thérapies touchent à des mécanismes cellulaires profonds, certains cancers s'exprimant par l'activation de cellules à l'état embryonnaire ou de cellules qui se divisent vite (cellules sanguines, intestinales, ...)

Les patients ainsi traités doivent bénéficier d'une **surveillance particulière à court, moyen et long terme** car il faut s'attendre à des effets nouveaux peut être plus difficiles à contrôler que ceux des autres traitements.

Les professionnels de santé devront être sensibilisés aux effets indésirables susceptibles d'être induits par ces innovations thérapeutiques et devront par conséquent ne pas hésiter à **signaler tout nouvel évènement** à leur Centre régional de pharmacovigilance de rattachement.

[http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Le-Plan-cancer-2014-2019-prevoit-de-faciliter-un-acces-rapide-et-equitable-a-l-innovation-therapeutique/\(langage\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Le-Plan-cancer-2014-2019-prevoit-de-faciliter-un-acces-rapide-et-equitable-a-l-innovation-therapeutique/(langage)/fre-FR)

Réponse sur le dernier petit problème de pharmacovigilance

Pr Louis MERLE

« Dans la rubrique des Contre-indications absolues figurant dans la monographie des bêta-bloquants, on rencontre le « phéochromocytome non traité ».

En attendant l'intervention chirurgicale, on peut en fait les utiliser mais en addition à un autre traitement antihypertenseur. Pourquoi ? »

Dans le phéochromocytome, il y a activité importante du système sympathique avec hypersécrétion de catécholamines, d'où l'élévation de la pression artérielle. Les catécholamines ont une activité alpha (vasoconstriction) et bêta (vasodilatation et stimulation cardiaque). A haute dose, l'effet résultant est une hypertension (effet alpha prédominant). Si l'on commence par donner un bêta-bloquant, on va avoir un effet bénéfique lié à la mise au repos du cœur (ralentissement, baisse de force de contraction) mais aussi un effet nuisible qui est la suppression de l'effet vasodilatateur bêta. Seul va persister alors l'impact fort des catécholamines sur les récepteurs alpha, la résultante étant une vasoconstriction. Si cette vasoconstriction survient alors que le cœur n'a pas été suffisamment mis au repos, la pression artérielle peut augmenter. C'est pourquoi il est impératif devant cette situation d'employer d'abord un alpha-bloquant puis dans un second temps d'employer un bêta-bloquant. Pour ce qui est du choix de l'alpha-bloquant, il faut bien considérer que l'on est dans une situation grave, avec hospitalisation ; il faut un produit puissant.

Nouveau petit problème de pharmacovigilance

Pr Louis MERLE

Un article récent du BMJ (J. George et al - 2013;347:f6954 doi: 10.1136/bmj.f6954) indique que la consommation de médicaments effervescents peut augmenter le risque d'accident vasculaire cérébral. Qu'en pensez-vous ?

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

Nous vous donnons rendez-vous :

Journée Régionale de Pharmacovigilance

Point sur les nouveaux anticoagulants oraux

Samedi 17 mai 2014

9H30 à 13H00

Faculté de Médecine et Pharmacie de LIMOGES

(Inscription au DPC)