



Centre régional de
PHARMACOVIGILANCE
de Limoges

2014
N°92

Bulletin d'information



Centre régional de
PHARMACOVIGILANCE
de Limoges



1^{ère} Journée Régionale de Pharmacovigilance de Limoges

Samedi 17 mai 2014

9 heures à 13 heures

*Amphi A - Faculté de Médecine et de Pharmacie
Limoges*

**Les nouveaux anticoagulants
oraux**
À partir de cas cliniques

Professeur Marie-Laure LAROCHE
Docteur Yves NOUAILLE
Docteur Iléana DESORMAIS
Docteur Thomas LAFON

Inscription gratuite auprès du secrétariat de la Pharmacovigilance



05 55 05 67 43 ou mail : pharmacovigilance@chu-limoges.fr

Olmésartan et entéropathies.....	2
Protamine, Insuline-protamine et réactions anaphylactiques : nouvelle donnée.	2
Quelle solution médicamenteuse pour traiter les contractures musculaires douloureuses en rhumatologie ?	3
Suivi des grossesses	3
Réponse sur le dernier petit problème de pharmacovigilance.....	4
Nouveau petit problème de pharmacovigilance.....	4

Olmésartan et entéropathies

Pr Marie-Laure LAROCHE

Plusieurs signalements en France, une alerte de la FDA en juillet 2013, une étude pharmaco-épidémiologique sur la base de l'Assurance Maladie française démontrent une association entre la prise d'**olmésartan (ALTEIS, ALTEISDUO, AXELER, COOLMETEC, OLMETEC, SEVIKAR) et la survenue d'entéropathies sévères**. Ces pathologies digestives se manifestent par une **diarrhée chronique avec perte de poids**. D'autres symptômes peuvent être observés : vomissements, déshydratation avec insuffisance rénale fonctionnelle, hypokaliémie et acidose métabolique. Les biopsies montrent une **atrophie villositaire et/ou une colite microscopique simulant une maladie coeliaque**. **L'évolution est favorable à l'arrêt du traitement**. Toutes les réadministrations ont déclenché à nouveau la même symptomatologie digestive.

Devant des troubles digestifs persistants, penser à interrompre la prise du sartan. Il s'agit d'une attitude thérapeutique simple qui permet d'éviter l'escalade des examens complémentaires en gastro-entérologie et l'introduction de médicaments de types anticorps monoclonaux ou immunosuppresseurs des entéropathies inflammatoires, comme cela a pu être observé. Bien que les données ne soient pas encore suffisamment étayées par manque de signalements, on ne peut exclure un effet classe et il est conseillé de ne pas introduire un autre sartan. Pour compléter l'analyse de ce problème, les signalements semblables avec tout sartan doivent être faits au Centre de Pharmacovigilance.

Protamine, Insuline-protamine et réactions anaphylactiques : nouvelle donnée

Pr Marie-Laure LAROCHE

La protamine, antidote de l'héparine, est bien connue pour être à l'origine de réactions allergiques pouvant aller jusqu'à un choc anaphylactique. Plusieurs facteurs de risque sont déjà bien identifiés : sensibilisation à la protamine lors d'une précédente intervention chirurgicale, allergie aux protéines de poisson (la protamine est extraite de laitance de poissons). L'analyse des notifications de pharmacovigilance vient de mettre en évidence un autre facteur de risque : sensibilisation préalable des patients avec l'insuline-NPH (neutral protamine Hagedorn) ou l'insuline Zn-protamine. Les réactions allergiques avec l'insuline-protamine sont rares car la dose de protamine est très faible. Après une circulation extra-corporelle où des doses importantes d'héparine sont à neutraliser, l'administration de protamine est très importante et est rapide. Si un patient a été sensibilisé par l'utilisation d'insuline-protamine, un choc anaphylactique peut survenir. Dorénavant, il est conseillé chez un patient qui devra recevoir de la protamine de s'enquérir de la prise d'insuline-protamine pour prendre toutes les mesures nécessaires. Les insulines contenant de la protamine sont : INSULATARD, UMULINE, UMULINE PROFIL, MIXTARD, NOVOMIX, HUMALOG.

Quelle solution médicamenteuse pour traiter les contractures musculaires douloureuses en rhumatologie ?

Dr Claire FILLOUX

Le tétrazépam a très longtemps été le « leader » en matière de traitement médicamenteux des contractures musculaires en rhumatologie. Mais le dispositif de pharmacovigilance français a mis en évidence une fréquence élevée d'effets indésirables cutanés, parfois graves voire même mortels avec cette benzodiazépine. Ceci a conduit à la suspension d'AMM de la spécialité Myolastan® et de ses génériques en juillet 2013.

Actuellement il reste sur le marché français 3 molécules disponibles : méthocarbamol (Lumirelax® comprimés et crème), méphénésine (Décontractyl® comprimés et baume) et enfin **thiocolchicoside** (Coltramyl® et génériques comprimés et ampoules injectables, Miorel® gélules et ampoules injectables et Colthiozid® ampoules injectables).

La HAS a jugé que le SMR du méthocarbamol était insuffisant pour une prise en charge par l'Assurance maladie. De plus c'est un médicament à utiliser avec prudence chez la personne âgée ou l'insuffisant rénal.

La méphénésine n'a qu'une place très marginale dans l'arsenal thérapeutique pour cette pathologie musculaire douloureuse et n'est pas remboursée.

Il ne reste donc que le thiocolchicoside à disposition des médecins, mais voilà que de nouvelles études et une surveillance renforcée au niveau européen ont montré que l'un des métabolites du thiocolchicoside pouvait induire une **aneuploïdie** (nombre inégal de chromosomes après division cellulaire). Cet effet est reconnu comme facteur de risque de **tératogénicité, d'embryotoxicité, d'avortement spontané et d'altération de la fertilité masculine** ainsi que comme **facteur de risque potentiel de cancer en cas d'exposition de longue durée**.

A la suite de cela l'EMA et l'ANSM ont décidé de **restrictions d'utilisation du thiocolchicoside**. Ce médicament à visée myorelaxante est désormais uniquement indiqué dans le traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses chez l'adulte ou l'adolescent à partir de 16 ans. La posologie et la

durée maximale de traitement sont résumées ci-dessous :

	Posologie maximale	Durée de traitement
Voie orale	8 mg toutes les 12 heures	7 jours
Voie intramusculaire	4 mg toutes les 12 heures	5 jours

Les risques encourus avec le thiocolchicoside contre-indiquent par conséquent son utilisation pendant la grossesse, au cours de l'allaitement ou chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace.



Suivi des grossesses

Dr Anne COUBRET

80 à 90% des femmes enceintes reçoivent au moins une prescription médicamenteuse au cours de leur grossesse. La plupart des classes thérapeutiques sont concernées.

La prescription chez la femme enceinte, ou qui souhaite l'être, est bien souvent source d'angoisse pour le prescripteur et/ou pour la patiente. En effet, plane toujours l'augmentation du risque malformatif ou du risque fœtotoxique.

Pour bon nombre de médicaments, **l'évaluation de leurs effets sur la reproduction et la conduite à tenir sont mal connues. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP),** texte officiel validé par les autorités de santé, disponible sur les sites de l'ANSM et de l'EMA et, pour certains médicaments, dans le dictionnaire Vidal, **donne quelques informations pour la prescription chez la femme enceinte dans la rubrique « Grossesse et allaitement ».** « En fonction de l'appréciation des effets observés chez l'animal et du nombre connu de grossesses exposées au cours du premier trimestre sans augmentation du risque de malformation par rapport à celui observé dans la population générale, il est proposé cinq niveaux de conduite à tenir au cours de la grossesse :

- une contre-indication
- une utilisation déconseillée

- une utilisation à éviter par prudence
- une utilisation envisageable
- une utilisation possible » (source ANSM).

Toutefois, ces informations aident peu le prescripteur et ne permettent pas d'évaluer le risque, avec certitude, une fois la grossesse exposée à un médicament (en cas de grossesse méconnue par exemple...).

La pharmacologie fondamentale (pharmacocinétique du médicament, passage placentaire...), la pharmacovigilance, la pharmacoépidémiologie et la pharmacologie sociale (histoire du thalidomide, du diéthylstilbestrol...) sont des outils indispensables et complémentaires pour appréhender le risque médicamenteux au cours de la grossesse.

Le recueil d'observations de grossesses exposées aux médicaments par les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), les bilans de suivi de certains médicaments par les CRPV, les registres de malformations congénitales, les études épidémiologiques sont des sources d'information permettant d'évaluer ce risque médicamenteux. Il est donc très **important de déclarer toute grossesse exposée à un médicament, et d'en connaître l'issue, quelle qu'elle soit, même donc quand il n'y a pas d'effet indésirable survenu chez l'enfant à naître ou chez le nouveau-né**, car cela permet de renseigner les différents bases ou registres et d'étoffer les données cliniques. C'est la seule façon de faire avancer les connaissances sur le risque des médicaments au cours de la grossesse.

Pour déclarer un effet indésirable, une exposition à un médicament pendant la grossesse : télécharger la fiche de déclaration sur notre site internet

www.sante-limousin.fr/pharmacovigilance

« Rubrique Déclaration »

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

www.sante-limousin.fr/pharmacovigilance

« Rubrique Actualités »

Réponse sur le dernier petit problème de pharmacovigilance

Pr Louis MERLE

L'effervescence dans un comprimé est obtenue par l'addition de bicarbonate de sodium. En présence d'eau, il y a dégagement de CO_2 et dispersion du principe actif. L'apport de sodium par ce bicarbonate de sodium et par les autres excipients éventuels n'est pas négligeable. Dans un comprimé d'EFFERALGAN à 1 g, on retrouve ainsi 370 mg de sodium. Pour une dose de paracétamol de 4 g / j, il y a donc apport de 1,48 g de sodium, soit environ la moitié de la dose journalière de sodium recommandée dans l'alimentation. Le rein se charge normalement d'adapter l'élimination de sodium à l'apport, qu'il soit alimentaire ou médicamenteux. Dans certaines circonstances où se développe une hypertension artérielle dite sodium-dépendante, on peut rencontrer une anomalie de la réabsorption du sodium dans plusieurs segments du néphron, du fait d'une activation anormale de récepteurs des minéralocorticoïdes, d'une activation du sympathique, etc. Il s'ensuivrait une augmentation des résistances vasculaires périphériques et donc une augmentation de la pression artérielle. Le mécanisme exact liant l'apport sodé à la pression artérielle est complexe, multifactoriel et n'est pas encore complètement élucidé. Pour simplifier, on peut se souvenir que du sel abandonné à l'air ambiant se charge d'eau ; dans l'organisme, le sel a donc tendance à augmenter la volémie ; même si ceci est plus ou moins compensé, la pression artérielle tend à s'accroître ; il en est de même de la probabilité de voir survenir un accident vasculaire cérébral. En pratique, éviter les spécialités effervescentes lorsqu'un équivalent non effervescent existe.

Nouveau petit problème de pharmacovigilance

Dr Yves NOUAILLE

Une carence en acide folique associée à une hyperhomocystéinémie peut-elle être imputable à un traitement au long cours par lamotrigine (LAMICTAL) et si oui par quel mécanisme ?