

Bulletin d'information

Editorial.....	1
Diminution de l'efficacité de l'escitalopram en association avec de l'ibuprofène en prise prolongée.....	2
Tétracyclines en cours de grossesse	2
Risque de pigmentation cutanée sous minocycline.....	3
Quelques nouvelles de la dompéridone.....	3
Réponse au dernier petit problème de pharmacovigilance	3
Nouveau petit problème de pharmacovigilance	4

Editorial

Pr Marie-Laure LAROCHE et Pr Louis MERLE

Notre service a récemment déménagé de l'hôpital Dupuytren vers le bâtiment du Centre de Biologie et de Recherche en Santé. Ceci a été l'occasion de retrouver d'anciens documents et de constater que nombre de problèmes touchant les médicaments dans les années 70 persistaient actuellement.

En 1976, une « épidémie » d'encéphalopathies au bismuth sévissait dans l'Ouest de la France. Elle n'a cessé qu'avec le retrait de ce métal vers 1980, lors de l'arrivée de la cimétidine. En 2013, on redécouvre les vertus thérapeutiques du bismuth (PYLERA) dans les ulcères digestifs, sous couvert d'une surveillance appropriée, clinique et biologique.

En 1977, on s'inquiétait des acidoses lactiques sous phenformine, en cas d'insuffisance rénale. En 2014, la phenformine n'est plus prescrite mais l'on continue à s'inquiéter des acidoses lactiques sous biguanide et donc maintenant sous metformine.

En 1976, on se plaignait déjà des prescriptions de tranquillisants reproduites telles quelles, de mois en mois, et qui « étouffent » la vigilance des malades - surtout s'ils sont âgés. Les choses n'ont guère changé depuis.

« L'histoire est une galerie de tableaux où il y a peu d'originaux et beaucoup de copies. »
Alexis de Tocqueville (1805-1859)

Quoi qu'il en soit nos coordonnées n'ont pas changé pour nous joindre.

Nous profitons aussi de ce nouveau bulletin pour annoncer la prochaine Journée de Pharmacovigilance le samedi 21 mars 2015 à la faculté de Médecine de Limoges sur le thème « Médicaments et diabète ».

Diminution de l'efficacité de l'escitalopram en association avec de l'ibuprofène en prise prolongée.

Marine DEPPENWEILER et Aurélie REY (internes en Pharmacie)

L'escitalopram est un antidépresseur appartenant à la classe des ISRS (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine), tout comme le citalopram. L'ibuprofène est un Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens (AINS).

Une hypothèse selon laquelle la prise chronique d'AINS pourrait diminuer l'activité des ISRS a été émise. Elle repose sur le fait que les ISRS agissent, au moins en partie, en augmentant les concentrations intracérébrales de certaines cytokines, comme le TNF α ou l'IFN γ . Cela provoque une augmentation de la sécrétion d'une protéine appelée « P11 » au niveau du cortex cérébral et de l'hippocampe qui serait responsable de l'activité antidépressive.

Or cet effet serait atténué par les AINS qui empêchent l'augmentation du taux de protéines TNF α ou l'IFN γ (cytokines impliquées dans le processus inflammatoire). Il y aurait donc un **antagonisme de réponse au traitement antidépresseur par ISRS induit par les AINS**. Cette hypothèse a été confortée par une étude portant sur un modèle animal et sur des tests spécifiques (test de nage forcée et test de suspension par la queue). Elle a démontré que la diminution de l'expression de la protéine « P11 » entraîne un syndrome dépressif et qu'à l'inverse sa surexpression induit un effet antidépresseur chez les souris.

De plus, dans une étude clinique sur la réponse aux traitements médicamenteux des syndromes dépressifs, appelée STAR-D, l'efficacité du citalopram était diminuée lorsqu'il était utilisé en association avec un AINS (44,5 % de rémission contre 55,2 % avec citalopram seul).

Cependant, aucun cas n'a été signalé à ce jour en pharmacovigilance, et cette interaction n'est pas citée dans les ouvrages de pharmacologie. Si vous observez une telle situation, pensez à nous signaler le cas.

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

Tétracyclines en cours de grossesse

Dr Anne COUBRET

Les tétracyclines sont une classe d'antibiotiques à utiliser avec précaution pendant la grossesse.

Le passage trans-placentaire de ces molécules est connu depuis 1950 mais ce n'est qu'à partir des années 60 que les effets délétères sur le fœtus ont été démontrés. Les premiers cas relataient la fixation des tétracyclines sur le squelette d'un fœtus dont la mère avait pris ces molécules avant l'accouchement, puis la coloration en jaune des dents de lait d'un enfant de 2 ans exposé *in utero*. Une augmentation du risque d'hypoplasie et une prédisposition aux caries avaient été suspectées mais finalement non démontrées.

Les tétracyclines forment un complexe avec l'orthophosphate de calcium et s'incorporent aux os et aux dents au cours de la calcification. Ce complexe provoque une coloration définitive car il n'y a plus de remodelage ni d'échange de calcium quand le processus de calcification est terminé.

Ces problèmes ne concernent en fait que la période fœtale, c'est-à-dire lorsqu'une exposition a lieu au cours des 2^e et 3^e trimestres.

Concernant l'exposition aux tétracyclines au cours du 1^{er} trimestre, les études chez l'animal n'ont pas montré d'augmentation du risque tératogène. En France, sont utilisées : la doxycycline, la minocycline, la limécycline, la métacycline et la tigécycline. Les données concernant l'utilisation de la doxycycline au 1^{er} trimestre sont nombreuses et rassurantes, plus limitées mais rassurantes pour la minocycline et quasi inexistantes pour les 3 dernières.

Toutefois, **l'utilisation des tétracyclines au 1^{er} trimestre de la grossesse n'est pas conseillée**, par mesure de précaution extrême. En effet, même si les données dont on dispose actuellement concernant leur utilisation pendant l'embryogenèse sont très rassurantes et si donc le risque tératogène est improbable, un doute persiste.

A partir du 2^e trimestre l'utilisation des tétracyclines est contre-indiquée en raison d'un risque de dyschromie des dents de lait sans risque d'atteinte de la dentition définitive. Ce risque est toutefois comme c'est le principe au cours de la grossesse à mettre en rapport avec le bénéfice attendu pour la mère...

Risque de pigmentation cutanée sous minocycline

Dr Claire FILLOUX

La **minocycline** (MESTACINE®, MYNOCINE® et génériques), antibiotique de la famille des tétracyclines a fait l'objet d'une restriction de prescription après la réévaluation de son rapport bénéfice/risque en juin 2012. En raison du risque de survenue d'atteintes auto-immunes et de manifestations d'hypersensibilité médicamenteuse de pronostic grave, les spécialités à base de minocycline sont **dorénavant soumises à prescription hospitalière**.

Cette molécule peut aussi être à l'origine d'effets indésirables cutanés rares de type hyperpigmentation pouvant affecter la **peau**, mais aussi l'**ongle**, la **muqueuse buccale** voire même la **dent**. **Des plaques bleu-gris** peuvent apparaître à la suite de traitements de longue durée. Il semblerait que des dépôts de fer ou de complexe fer-minocycline puissent s'infiltrer au niveau du derme et du tissu sous-cutané.

Cet effet indésirable est le plus souvent **d'évolution favorable à l'arrêt du traitement** par minocycline, mais la guérison est lente. Dans quelques cas rares, la coloration peut persister. Un traitement par laser Q-Switch peut parfois être utilisé.

<http://www.ansm.sante.fr/content/download/41743/543041/version/1/file/lp-120611-Minocycline.pdf>

Quelques nouvelles de la dompéridone

Dr Claire FILLOUX

Le rapport bénéfice/risque de la **dompéridone** (MOTILIUM®, PERIDYS®, BI-PERIDYS®, OROPERIDYS® et génériques) a été réévalué dans le cadre d'un arbitrage européen demandé par la Belgique.

Cette réévaluation qui s'est achevée en juillet 2014 a permis de confirmer le **risque d'effets indésirables cardiaques graves** tels que allongement de l'intervalle QT, torsade de pointe, arythmie ventriculaire ou mort subite.

Ce risque s'est révélé plus élevé chez les **patients de 60 ans et plus**, chez ceux traités par des **doses orales quotidiennes supérieures à 30 mg** ainsi qu'en cas de **prise concomitante de médicaments allongeant l'intervalle QT** (amiodarone, cyamémazine, halopéridol, moxifloxacine, hypokaliémiants [amphotéricine b,

bisacodyl, dexaméthasone, furosémide, prednisolone, ...] ou inhibiteurs du CYP3A4 (jus de pamplemousse, amiodarone, vérapamil, clarithromycine, kétoconazole, ...).

De nouvelles recommandations conformes à celles proposées par l'ANSM en février 2014 ont été émises. Désormais, il ne subsiste sur le marché français que des spécialités dosées à 10 mg de dompéridone, pour lesquelles une seule indication a été maintenue et la durée de traitement réduite.

- Une seule indication : « **Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements** »
- **Doses maximales journalières**
 - chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans : 30 mg/jour
 - chez le nouveau-né, le nourrisson, l'enfant de moins de 12 ans et l'adolescent de moins de 35 kg : 0,75 mg/kg/jour
- **Durée du traitement limitée à une semaine**

Quelques reports de prescription vers d'autres molécules à l'origine d'effets indésirables aussi graves voire même plus, comme la métopimazine (VOGALENE®) ou même l'ondansétron (ZOPHREN®) ont déjà été constatés et peuvent faire craindre des dérives.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/De-nouvelles-recommandations-pour-minimiser-les-risques-cardiaques-des-medicaments-contenant-de-la-domperidone-Point-d-Information>

Réponse au dernier petit problème de pharmacovigilance

Dr Yves NOUAILLE et Aurélie REY (interne en Pharmacie)

Question :

La demande de renseignement suivante nous a été récemment adressée.

Un adolescent de 16 ans a déjà été victime de plusieurs arrêts cardiaques à la suite de l'administration de médicaments allongeant l'espace QT. Il a chaque fois miraculeusement réchappé.

La perspective d'un grand déplacement motorisé lui fait craindre le mal des transports.

Quel médicament préventif lui prescrire ou quel antiémétique lui administrer pendant le voyage en cas de nécessité sans l'exposer à un nouveau risque cardiaque ?

Réponse :

Certains antiémétiques sont bien connus pour entraîner un allongement de l'intervalle QT, notamment les « sétrons » (utilisés uniquement pour prévenir les vomissements induits par une chimiothérapie) et la **dompéridone (MOTILIUM)**. Cette dernière présente un risque et des précautions d'emploi qui sont rappelés dans ce bulletin.

Le **métoclopramide (PRIMPERAN)** présente également des effets indésirables cardiovasculaires incluant bradycardies sévères, collapsus cardiovasculaire, arrêt cardiaque, allongement de l'intervalle QT et torsades de pointe, notamment par voie IV.

Il n'a pas été retrouvé de notion d'allongement de l'intervalle QT avec la **métopimazine (VOGALENE)**, bien que cela ait été décrit pour d'autres médicaments de la classe des phénothiazines (méquitazine, mizolastine, ébastine) dont fait partie la métopimazine.

La **scopolamine (SCOPODERM TTS)**, un inhibiteur des récepteurs muscariniques n'est pas un antiémétique mais elle est utilisée pour la prévention des symptômes du mal des transports chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 15 ans. Aucune notion d'allongement de l'intervalle QT n'a été retrouvée pour cette molécule.

En conclusion, la métopimazine ne semble pas susceptible d'entraîner un allongement de l'intervalle QT. La scopolamine peut également être envisagée en traitement préventif des symptômes du mal des transports.

Il faut cependant éviter de prescrire conjointement ces deux médicaments dont les effets indésirables atropiniques risqueraient fort de s'additionner !

Nouveau petit problème de pharmacovigilance

Dr Anne COUBRET

Une patiente traitée par LAROXYL (amitriptyline) pour une algoneurodystrophie signale une nette diminution des symptômes de rhinite allergique dont elle souffre.

Existe-t-il un lien ?

**Centre Régional de
Pharmacovigilance et d'information
sur les médicaments de Limoges**

Hôpital Dupuytren - C.H.U.
Bâtiment CBRS - 2^{ème} étage
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

Actualités sur les médicaments et diabète

Samedi 21 mars 2014

9H30 à 13H00

Faculté de Médecine et Pharmacie de LIMOGES