



Nicorandil :  
attention aux  
ulcérations !

P.2

Myopie sous  
isotrétinoïne :  
ouvrez l'œil !

P.2

Colchicine :  
PRUDENCE !

P.3

Les  
vasoconstricteurs  
décongestionnants  
de la sphère ORL :  
à éviter chez la  
femme enceinte

P.4

Abonnez-vous à notre bulletin sur  
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/bulletin-dinformation>

 S'ABONNER

## Editorial

Marie-Laure Laroche

Dernièrement, une nouvelle classe pharmacologique agissant sur le système endocannabinoïde a fait parler d'elle, puisqu'elle a été à l'origine d'un décès lors d'un essai clinique en phase 1. Ceci n'est pas sans rappeler un précédent médicament, antagoniste des récepteurs endocannabinoïdes CB1, le rimonabant (ACOMPLIA) qui avait été retiré rapidement après sa mise sur le marché. Ce médicament était indiqué dans le traitement des patients obèses, ou en surpoids avec des facteurs de risque associés. Après une surveillance rapprochée, l'efficacité s'est révélée moindre que celle attendue et un risque avéré de troubles dépressifs avec dépressions parfois sévères, tentatives de suicide et même décès par suicide.

Les médicaments indiqués dans l'obésité ont eu des succès mitigés en raison de nombreuses histoires graves de pharmacovigilance qui ont conduit à les retirer du marché. Or, compte tenu de la prévalence du surpoids et de l'obésité dans nos pays industrialisés, la pression est importante pour la mise à disposition de tels médicaments. C'est sur cette thématique que nous organisons la 3<sup>ème</sup> Journée Régionale de Pharmacovigilance, le 19 mars 2016 à la Faculté de Médecine et Pharmacie de Limoges. Nous discuterons des médicaments pour faire perdre ou maintenir la perte de poids, en particulier de ceux qui viennent d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (MYSIMBA, SAXENDA) et ceux qui sont détournés. Sera également abordée la question de la prise de poids d'origine médicamenteuse et un clinicien nutritionniste, le Pr Desport, sera là pour répondre aux questions de la prise en charge de l'obésité dans son ensemble. Nous vous attendons nombreux et espérons que cette journée d'information répondra à vos attentes.

## L'énigme du mois

Madame G, 75 ans, présente une maladie de Parkinson et un diabète de type 2 pour lesquels elle prend MODOPAR (lévodopa, bensérazide) et XELEVIA (sitagliptine). Par ailleurs, elle suit depuis plusieurs mois un traitement par NORSET® (mirtazapine), Zopiclone et Alprazolam dans le cadre d'un syndrome dépressif majeur. Lors de la dernière consultation, devant la réapparition de symptômes dépressifs, son médecin traitant décide d'augmenter la posologie du NORSET® de 15 à 30 mg/jour.

Quinze jours plus tard, la patiente se plaint d'impériosité mictionnelle.

Qu'en pensez-vous ?



## Nicorandil (IKOREL®, ADANCOR® et génériques) : attention aux ulcérations !

Pierre-Francois Maffioletti (externe en pharmacie) et Dr Hélène Géniaux

Le nicorandil, vasodilatateur artériel et veineux ayant obtenu son AMM en 1992 dans le traitement prophylactique de la crise d'angor d'effort, expose à des ulcérations cutané-muqueuses isolées ou multiples, parfois graves.

La survenue d'ulcérations sous nicorandil est connue depuis les années 2000 avec la première publication d'ulcérations buccales en 1997 et la première description d'ulcération anale en 2002 (1,2). Depuis, se sont accumulées les notifications d'ulcérations de localisations variées : cutanées, (péri)anale, (péri)vulvaire, vaginale, pénienne, gastro-intestinale, colique et d'exceptionnelles atteintes cornéennes. Le délai d'apparition des ces ulcérations peut être long (plusieurs mois, voire plusieurs années après le début du traitement) et le retard de diagnostic peut expliquer une aggravation des lésions. A l'arrêt du traitement par nicorandil, on observe classiquement une régression des symptômes.

Le mécanisme de ces ulcérations pourrait être lié à une saturation du stockage des métabolites secondaires du nicorandil : acide nicotinique et nicotinamide qui, en se distribuant hors de leur pool, provoqueraient des pertes de substance.

En Décembre 2015, à la suite d'une réévaluation de ce risque d'ulcérations par les agences européennes du médicament, de nouvelles recommandations de prescription et de suivi du nicorandil ont été émises et de nouvelles interactions ont été ajoutées aux RCP des spécialités à base de nicorandil (3) :

- le nicorandil n'est plus indiqué en première intention dans le traitement de l'angor,
- tout symptôme d'ulcération sous nicorandil, quelle que soit la localisation, doit, après avis du prescripteur, conduire à l'arrêt définitif du traitement pour favoriser la guérison,
- l'association du nicorandil à l'aspirine, aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) et aux corticoïdes augmente le risque d'ulcérations gastro-intestinales, de perforations et d'hémorragie.

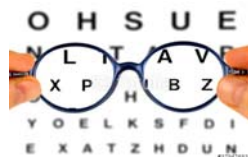
Au total, chez un patient traité par nicorandil, il convient d'ouvrir l'œil ...et la bouche !

### Références

1. Reichert S et al. Major aphthous stomatitis induced by nicorandil. Eur J Dermatol 1997 ; 7 : 132-3
2. Watson A et al. Nicorandil associated anal ulceration. Lancet 2002 ; 360 : 546-7
3. ANSM. Nicorandil : ne pas utiliser en traitement de première intention pour l'angor. Risque d'ulcérations. Arrêter le traitement en cas d'apparition d'ulcérations. Lettre aux professionnels de santé. Décembre 2015

## Myopie sous isotrétinoïne : ouvrez l'œil !

Dr Claire Filloux



L'isotrétinoïne est un dérivé de l'acide rétinoïque (vitamine A) qui supprime ou diminue l'activité des glandes sébacées et exerce un effet anti-inflammatoire au niveau du derme. Ce médicament de deuxième intention est indiqué dans les acnés sévères et sa prescription initiale est réservée aux dermatologues. En plus de sa contre-indication absolue en cas de grossesse en raison du risque de malformations fœtales, l'isotrétinoïne présente de nombreux effets indésirables et en particulier des troubles oculaires. Les problèmes de sécheresse, irritation, conjonctivite, blépharite sont très fréquents et peuvent être prévenus par l'administration régulière de larmes artificielles ou de dispositifs hydratants. L'altération de la vision des couleurs, la baisse de la vision nocturne, la photophobie sont également des effets connus qui peuvent apparaître brutalement. Il est important d'en informer les patients et d'imposer une grande prudence notamment lors de la conduite automobile.

Quelques cas de myopie ou d'aggravation de myopie ont été signalés au cours de traitements par isotrétinoïne voie orale. Les patients ont présenté une baisse importante de l'acuité visuelle après quelques semaines de traitement. Cette myopie serait la conséquence de spasmes accommodatifs responsables de troubles réfractifs liés à la prise d'isotrétinoïne, mais on n'en connaît pas le mécanisme physiopathologique.

La régression de la myopie sous isotrétinoïne à l'arrêt du traitement n'est pas systématique, contrairement aux autres troubles. Un suivi ophtalmologique régulier avant et pendant le traitement est par conséquent indispensable.

## Colchicine : PRUDENCE !

Dr Hélène Géniaux



La colchicine est un **antimitotique** ou poison du fuseau. Ses indications sont la goutte (accès aigu ou prophylaxie des accès aigus lors de l'instauration d'un traitement hypo-uricémiant), la chondrocalcinose, la maladie périodique, la maladie de Behçet. Elle est parfois utilisée hors AMM dans la péricardite, les aphasies ou comme anti-inflammatoire.

Il existe en France, **deux spécialités contenant de la colchicine (1 mg)** : COLCHICINE OPOCALCIUM et COLCHIMAX (qui associe la colchicine avec la poudre d'opium et le tiémonium). La toxicité de la colchicine a pour cible les cellules à développement rapide, comme les **cellules digestives** (diarrhée) ou **hématologiques** (pancytopénie) ; ces effets dose-dépendants peuvent être graves voire d'évolution fatale.

Elle fait partie des médicaments à **marge thérapeutique étroite**, c'est-à-dire que la différence entre seuil thérapeutique et seuil toxique est faible : une petite variation de la posologie peut expliquer la survenue d'effets indésirables parfois graves voire mortels. La colchicine est éliminée par voie rénale et sa demi-vie d'élimination peut dépasser 30 heures, notamment chez le sujet âgé.

Plusieurs situations apparaissent comme particulièrement à risque et nécessitent une vigilance extrême :

- chez le **sujet âgé**, l'intoxication peut survenir même à posologie faible ! En cas de crise de goutte, **un sujet âgé ne doit pas recevoir de dose de charge** et les posologies recommandées sont de **1 mg à J1 puis une posologie d'entretien de 0,5 mg/j et la durée de traitement limitée à quelques jours**.
- chez un **patient insuffisant rénal**, l'intoxication peut survenir même à posologie faible et la colchicine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance < 30 ml/min). Dans tous les cas, il est indispensable avant traitement par colchicine, d'évaluer la clairance de la créatinine et d'adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale. Il convient de faire attention également aux associations avec des médicaments qui exposent à un risque d'insuffisance rénale fonctionnelle (diurétique, AINS, IEC, sartans, *etc.*)
- certaines associations médicamenteuses sont **contre-indiquées ou déconseillées** : la colchicine est contre-indiquée avec tous les **macrolides** (y compris la pristinamycine) sauf la spiramycine et déconseillée avec la **ciclosporine** et le **vérapamil**. Ces interactions médicamenteuses exposent à un **risque mortel** par inhibition du métabolisme de la colchicine.

La survenue de troubles digestifs, tels que des vomissements ou une diarrhée, **n'est pas un effet indésirable banal** chez un patient sous colchicine, c'est un **signe de surdosage** : ne le négligez pas ! Le premier réflexe doit être l'arrêt du traitement. L'association d'un anti-diarrhéique, à dose fixe (COLCHIMAX), prescrit ou sur demande spontanée du patient est dangereuse puisque susceptible de masquer les premiers signes d'intoxication. A ce titre, il semble prudent de privilégier la spécialité COLCHICINE OPOCALCIUM qui ne contient pas d'opioïde !

Enfin, quelques rappels importants :

- le traitement de l'accès aigu de goutte doit être **ponctuel** et sa durée doit être mentionnée sur la prescription (entre 4 et 10 jours maximum).
- la colchicine est **plus efficace quand elle est donnée précocement** (de préférence dans les 12 premières heures et jusqu'à 36 heures après l'accès aigu) et peut être **utilisée à des doses faibles**.
- la posologie maximale par unité de prise est de **1 mg**.
- la posologie de **3 mg** correspond à la posologie à **ne jamais dépasser**, elle doit être réservée à la prise en charge tardive d'un accès aigu de goutte et uniquement au cours du **1er jour** de traitement.

### Références

- (1) *Stockley's Drug Interactions, 9th Edition. London : Pharmaceutical Press, 2014*
- (2) *Sweetman SC. Martindale. The Complete Drug Reference, 38th ed. London: Pharmaceutical Press, 2014*
- (3) *Wason S et al. Are dosing adjustments required for colchicine in the elderly compared with younger patients? Adv Ther. 2012 ; 29 : 551-61*
- (4) *ANSM. Surdosage avec les spécialités contenant de la colchicine : Importance du respect des règles de bon usage - Point d'information. Décembre 2013*

## Les vasoconstricteurs décongestionnants de la sphère ORL : à éviter chez la femme enceinte

Dr Anne Coubret et Pr Marie-Laure Laroche

Au cours de la grossesse, la prise de vasoconstricteurs décongestionnants au 1<sup>er</sup> trimestre, serait associée à une légère augmentation du risque malformatif (laparoschisis, atrésie intestinale, hypoplasie faciale, réduction des membres), probablement en relation avec des phénomènes de disruption vasculaire (modification du flux sanguin aboutissant à des lésions destructrices d'origine ischémique). Toutefois, la fièvre accompagnant le rhume peut aussi être responsable de ce risque malformatif ; aussi le risque induit par les vasoconstricteurs décongestionnants en début de grossesse est probablement faible.

Au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres, il peut être attendu une vasoconstriction des artères utérines, une diminution de la perfusion placentaire et une perturbation de la circulation fœtale, responsables de complications fœtales.

A l'approche du terme, la prise de vasoconstricteurs décongestionnants par la mère pourrait exposer le nouveau-né à leurs effets indésirables. Pour rappel, les vasoconstricteurs décongestionnants, par voie orale ou nasale, sont des sympathomimétiques dont les effets dépassent la seule sphère ORL, c'est à dire qu'ils peuvent entraîner des effets indésirables cardiovasculaires (à type d'hypertension artérielle, de crise d'angor, de trouble du rythme et de palpitations) ou neurologiques (à type de convulsions, de troubles du comportement et d'accident vasculaire cérébral)

De façon générale, il faut retenir que la prise de vasoconstricteurs décongestionnants de la sphère ORL au cours de la grossesse est déconseillée quelle que soit la voie d'administration et le stade de la grossesse.

Le traitement de la congestion nasale chez la femme enceinte devrait se limiter à des règles simples :

- ne pas surchauffer les pièces et humidifier l'air,
- se moucher régulièrement avec des mouchoirs en papier,
- se laver le nez avec du sérum physiologique,
- dormir en position semi-assise en cas de gêne importante,
- ne pas utiliser d'huiles essentielles.

L'utilisation d'un décongestionnant oral contenant un antihistaminique H1 non associé à un vasoconstricteur est possible quel que soit le terme de la grossesse. Cependant, en fin de grossesse, l'utilisation d'antihistaminiques de 1<sup>ère</sup> génération peut entraîner chez le nouveau-né l'apparition d'effets sédatifs et/ou atropiniques, suivis ou non, d'un syndrome de sevrage.

Enfin, il ne faut pas oublier la **contre-indication absolue**, dès 24 semaines d'aménorrhée de l'association pseudoéphédrine-AINS par voie orale, en raison de la présence d'un AINS.

*Note : vasoconstricteurs actuellement commercialisés par voie orale : la pseudoéphédrine, et par voie nasale : oxymétazoline. naphazoline. phényléphrine. éphédrine et tuaminoxantane.*



## 3<sup>ème</sup> Journée Régionale de Pharmacovigilance de Limoges

**Samedi 19 mars 2016 : 9 heures à 13 heures**

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

# Médicaments et poids : « Quand le bénéfice/risque est mis en balance »

### PROGRAMME

**8h45 : Accueil**

**9h00 : Présentation générale**

**9h15 : Epidémiologie, physiopathologie et place des médicaments dans la prise en charge de l'obésité**  
*Professeur Jean-Claude DESPORT*

**10h15 : Médicaments et perte de poids**  
*Professeur Marie-Laure LAROCHE*

**10h45 : Notions réglementaires et loi TALON**  
*Docteur Claire FILLOUX*



**11h00**



**11h15 : Médicaments et prise de poids**  
*Docteur Hélène GENIAUX*

**12h15 : Restitution du questionnaire**

**12h30 : Questions diverses**

**13h00 : Fin des interventions**

**Inscription gratuite auprès du secrétariat de la Pharmacovigilance**



**05 55 05 67 43 ou mail : [pharmacovigilance@chu-limoges.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-limoges.fr)**

Contact : Pr M-L. LAROCHE – unité CRPV – Bâtiment CBRS 2<sup>ème</sup> étage –  
2 avenue Martin Luther King – 87042 LIMOGES cedex

## RÉPONSE AU

### Petit problème de pharmacovigilance de janvier 2016

#### QUESTION :

Une patiente traitée par méthadone, sertraline et bromazepam se plaint d'une perte de cheveux qu'elle juge inquiétante. Qu'en pensez-vous ?



#### REPONSE :

La chute de cheveux sous méthadone, traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés, n'est pas recensée dans la littérature ni dans la base nationale de pharmacovigilance. Aucune publication ne mentionne ce type d'effet indésirable pour le bromazépam, anxiolytique de la famille des benzodiazépines, très largement utilisé.

En revanche, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRSS) comme la sertraline peuvent être impliqués dans les problèmes de chute de cheveux. Cet effet est peu fréquent (compris entre 0,1 et 1% des patients traités) et se manifeste dans les 2 à 4 mois après le début du traitement. Il est réversible après l'arrêt de l'IRSS. Le mécanisme d'action n'est pas très clair, mais il est évoqué une altération de l'équilibre entre la pousse et la perte de cheveux lors de traitements par IRSS car la transformation de sérotonine en mélatonine, impliquée dans le cycle de croissance des cheveux, serait modifiée.

Diverses études ont montré que l'alopecie était probablement un effet de classe des IRSS, mais qu'il existerait des sensibilités individuelles selon les différentes molécules.

De plus, il semblerait que les femmes soient beaucoup plus touchées par la perte de cheveux que les hommes lors de tels traitements.

Dr Claire Filloux

Déclarez-nous vos effets indésirables sur  
[www.pharmacovigilance-limoges.fr](http://www.pharmacovigilance-limoges.fr)



Centre régional de  
**PHARMACOVIGILANCE**  
de Limoges

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).

#### CONTACT

CRPV de Limoges - Hôpital Dupuytren - CHU -  
Centre de Biologie et de Recherche en santé  
2, avenue Martin Luther King 87042 Limoges  
Cedex

Tél. : 05 55 05 67 43

Fax : 05 55 05 62 98

Courriel :

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

NOTRE SITE INTERNET : [www.pharmacovigilance-limoges.fr](http://www.pharmacovigilance-limoges.fr)