

## SOMMAIRE

### Editorial

Contre-Indication absolue entre 1  
les vasoconstricteurs

### Littérature

Traitements anticoagulants et 2  
antibiotiques : une interaction  
négligée ?

### A suivre...

Ethanol dans certains 2  
généralistes

Perte brutale de l'audition sous 2  
inhibiteurs de la  
phosphodiesterase

### Vos questions

Olmisartan et grossesse 3

### Vos observations

Escitalopram et Oméprazole : 3  
IAM

Fondaparinux : restez vigilants 4

Ont participé à la réalisation  
de ce numéro :

J. Caron  
S. Gautier  
S. Deheul  
J. Dekemp  
M. Devémy  
M. Coussemaque  
C. Legros  
G. Personne  
C. Peinte  
J. Pamart

# Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 23, janvier – juillet 2008

## **Editorial : La contre indication absolue entre les vasoconstricteurs à visée décongestionnante nasale n'est pas respectée.**

Les vasoconstricteurs à visée décongestionnante nasale sont des sympathomimétiques alpha-adrénergiques qui ont fait, ces dernières années, l'objet d'un suivi en pharmacovigilance, ayant mené aux décisions suivantes :

- la disparition de la phénylpropanolamine des différentes spécialités, en raison d'un risque avéré d'accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique, plus important avec ce produit qu'avec les autres sympathomimétiques.
- l'apparition en 2005 d'une contre-indication à leur association, quelque soit leur voie d'administration (orale ou nasale), afin d'éviter d'ajouter leurs effets vasoconstricteurs.

**Or, une étude URCAM réalisée dans le Nord-Pas de Calais par l'échelon local du Service Médical de Roubaix a relevé, pour le seul mois de février 2007, 16777 ordonnances comportant cette contre indication absolue.**

Pour rappel, les sympathomimétiques utilisés dans les affections rhinopharyngées aiguës sont administrés par voie orale ou par voie nasale. Les spécialités utilisées par voie orale sont la pseudoéphédrine (RHINADVIL<sup>®</sup>, RHINUREFLEX<sup>®</sup>, SUDAFED<sup>®</sup>, ACTIFED<sup>®</sup>, HUMEXRHUME<sup>®</sup>...) et la phényléphrine (HEXARHUME<sup>®</sup>), celles utilisées par voie nasale sont l'éphédrine (RHINOSULFURYL<sup>®</sup>), la naphazoline (DERINOX<sup>®</sup>), l'oxymétazoline (ATURGYL<sup>®</sup>, DETURGYLONE<sup>®</sup>), et le tuaminoheptane (RHINOFLUIMICIL<sup>®</sup>).

Or, non seulement l'association de ces deux voies d'administration ne garantit pas plus d'efficacité, mais elle peut aussi majorer le risque de vasoconstriction artérielle. En effet le passage systémique des vasoconstricteurs utilisés par voie nasale n'est pas négligeable. Ces produits peuvent donc conduire chez le sujet prédisposé, en quelques heures à quelques jours, à des événements indésirables à type de palpitations, de tachycardie, mais aussi de poussées hypertensives et dans des cas exceptionnels d'AVC, de crises angineuses ou d'infarctus du myocarde.

### **Le risque de vasoconstriction est donc bien réel et justifie à la fois :**

- une **utilisation prudente** de ces produits. Les sympathomimétiques à visée décongestionnante nasale, quelque soit leur voie d'administration, sont en effet utilisés pour le traitement symptomatique d'une pathologie bénigne et transitoire : le rhume ! La solution de sagesse, sauf cas exceptionnel, est de ne pas prescrire ou conseiller ces vasoconstricteurs dans ces circonstances banales de « nez bouché ». Dans les rares cas où l'on aura recours à ces produits, un respect strict des posologies, de la durée de traitement et des mises en garde, notamment en cas d'HTA, est nécessaire.
- et de **garder en mémoire** :
  - o qu'il n'est pas toujours facile de repérer la présence d'un vasoconstricteur à visée décongestionnante nasale dans certaines spécialités administrées par voie orale et qui contiennent des antipyrétiques ou des antitussifs ;
  - o qu'un patient peut utiliser ces vasoconstricteurs dans le cadre d'une prescription médicale, mais aussi après conseil auprès d'un pharmacien ou même en automédication ;
  - o qu'en terme d'interaction, une **nécessaire enquête** est donc obligatoire auprès de toute personne à qui l'on prescrit ou conseille ces produits, pour ne pas associer ces vasoconstricteurs par une même voie ou par des voies différentes, orale et nasale

Si vous désirez **recevoir régulièrement et gratuitement**  
**les Brèves en Pharmacovigilance,**  
**écrivez-nous** en précisant vos coordonnées  
ou **envoyez-nous un e-mail** ([crpv@chru-lille.fr](mailto:crpv@chru-lille.fr)).

## **Brèves de la Littérature :**

### **Traitements anticoagulants et antibiotiques : une interaction négligée ?**

Dix ans après la première étude EMIR (Effets Indésirables : Incidence et Risques) menée en France par le réseau des CRPV, la deuxième édition de cette étude confirme que les hémorragies liées aux traitements par AVK restent la première cause d'accident iatrogène conduisant à l'hospitalisation<sup>1</sup>. Plusieurs facteurs peuvent expliquer la persistance de ce résultat malgré les nombreuses actions réalisées auprès des patients et prescripteurs. Ainsi, en pratique médicale courante, les patients passeraient près de 40 % du temps avec un INR en dehors de l'intervalle thérapeutique<sup>2</sup>. Et selon une méta-analyse canadienne regroupant 45 études publiées et un total de 71 065 patients, la simple surveillance de l'INR et son maintien dans la fourchette thérapeutique suffirait à diviser par deux les risques hémorragique et/ou thromboembolique<sup>3</sup>.

Bien que restant discutée, une augmentation de l'activité des anticoagulants oraux a été relevée chez de nombreux patients recevant des antibiotiques<sup>4</sup>. Les antibiotiques à large spectre sont notamment suspectés de pouvoir induire cet effet car, en détruisant partiellement la flore intestinale, ils réduisent la production endogène de vitamine K par cette même flore.

Au Royaume-Uni, une étude<sup>5</sup> a été réalisée afin de déceler les principaux antibiotiques en cause dans la modification de l'INR. Ainsi, pour l'acénocoumarol (SINTROM<sup>®</sup>), les antibiotiques entraînant un plus grand risque de déséquilibre de l'anticoagulation sont le cotrimoxazole, la clarithromycine, l'amoxicilline et la norfloxacine. L'augmentation de l'effet anticoagulant peut être décelé dans les 3 jours suivant l'association.

Les recommandations françaises mentionnent que pour tous les anticoagulants oraux, les antibiotiques les plus impliqués dans le déséquilibre d'un traitement sont les fluoroquinolones, les macrolides (sauf la spiramycine), les cyclines, le cotrimoxazole, certaines céphalosporines (notamment la ceftriaxone) et des antituberculeux (rifampicine et rifabutine).

Par conséquent, dans une situation aussi banale que celle d'un patient traité par un anticoagulant oral chez qui un traitement

antibiotique est nécessaire, il est raisonnable et recommandé de réaliser un INR 3 à 4 jours après la modification du traitement (introduction, changement de posologie ou retrait d'un antibiotique) en vue d'une éventuelle adaptation de la posologie de l'AVK. Cette pratique, pas encore systématique, semble prudente.

<sup>1</sup> Commission nationale de pharmacovigilance. Compte-rendu de la séance du 25 mars 2008.

<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/1/indcom.htm>

<sup>2</sup> Mahé I, Bal dit Sollier C, Duru G, Lamarque H, Bergman JF, Drouet L. Résultats français de l'étude internationale ISAM chez des patients ayant une fibrillation auriculaire. *Presse Med* 2006 ; 35 : 1797 - 1803

<sup>3</sup> Oake N, Fergusson DA, Forster AJ, van Walraven C. *CMAJ*. 2007 Aug 14;177(4):377. Frequency of adverse events in patients with poor anticoagulation: a meta-analysis.

<sup>4</sup> <http://afssaps.sante.fr/pdf/10/rcpavk.pdf>

<sup>5</sup> Baglin T. Avoiding overanticoagulation: knowing your antibiotics. *Thromb Haemost*. 2002;88:703-4.

### **A suivre...**

- Un pharmacien d'officine, lors d'une question posée à notre CRPV, a soulevé le problème de la présence d'éthanol (excipient à effet notoire) dans certains génériques susceptibles d'être prescrits au cours la grossesse, alors que le princeps n'en contient pas. A l'heure du « zéro alcool » chez la femme enceinte et des logos dissuasifs sur les produits contenant de l'alcool, la substitution par des génériques contenant de l'éthanol, même si les quantités sont très faibles, semble en effet contradictoire...

- A la suite de la déclaration de 29 cas de **perte brutale de l'audition** sous **inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5** (sildénafil, vardénafil, tadalafil), la Food and Drug Administration (FDA) a émis un communiqué pour informer les praticiens et les patients de ce risque et de la conduite à tenir en cas de survenue de troubles auditifs : arrêter le traitement (sauf dans l'indication de l'hypertension artérielle pulmonaire) et consulter rapidement un médecin. Dans la plupart des cas, l'hypoacousie, parfois accompagnée de vertiges et/ou d'acouphènes, est unilatérale et réversible à l'arrêt du traitement et le phénomène ne semble pas être dose-dépendant.

[www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01730.htm](http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01730.htm)

## Vos questions :

### **A propos d'un cas d'anamnios d'évolution fatale chez une femme enceinte recevant de l'olmisartan.**

Une échographie pratiquée à 23 semaines d'aménorrhée (SA) chez une femme enceinte révèle un important retard de croissance intra-utérin du fœtus avec oligoamnios. Dans les semaines qui suivent, l'insuffisance de liquide amniotique se majore amenant à un anamnios et une interruption médicale de grossesse (IMG) est décidée et réalisée lors de la 29<sup>ème</sup> SA. Le bébé, qui décède très rapidement après la naissance, présente un retard de croissance important, associé à de multiples anomalies et plus particulièrement une déformation faciale (faciès de Potter), des pieds bots, une hypoplasie pulmonaire marquée, une hypotrophie des hémisphères cérébraux avec un retard de gyration cérébrale.

La patiente n'avait signalé dans un premier temps qu'un traitement au long cours par du bisoprolol (LODOZ<sup>®</sup>) pour une hypertension artérielle puis, au moment de l'IMG, a ajouté trop tardivement qu'elle prenait aussi de l'olmisartan (ALTEIS<sup>®</sup>) depuis plusieurs années.

#### Nos commentaires :

*Le bisoprolol est un bêtabloquant dont l'utilisation par la femme enceinte n'a jamais révélé d'effets malformatifs. Les bêta-bloquants sont d'ailleurs un traitement de choix de l'hypertension artérielle chez la femme enceinte, en privilégiant si possible néanmoins, les molécules pour lesquelles on possède le plus de recul et d'expérience au cours de la grossesse, notamment le labétalol.*

*En revanche l'olmisartan, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, est comme toutes les molécules de cette classe thérapeutique formellement contre indiqué au cours du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse. En effet, les inhibiteurs de l'angiotensine II (sartans) comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont foetotoxiques et peuvent entraîner chez le fœtus une insuffisance rénale avec anurie foetale parfois irréversible et fatale. L'oligoamnios (voire l'anamnios) qui en résulte est à l'origine d'une hypoplasie pulmonaire et de compressions du fœtus expliquant les déformations observées au niveau entre autres, du crâne, de la face, des membres et des extrémités.*

*Cette contre indication a déjà fait l'objet, en 2003, d'une lettre d'information adressée aux professionnels de santé. Pourtant, chaque année, des cas de foetotoxicité grave aux sartans (et aux*

*IEC) sont déclarés aux CRPV en raison de la poursuite de traitement au-delà du 1<sup>er</sup> trimestre... L'Agence Européenne vient de publier (28 avril 2008) un point sur ces 2 classes thérapeutiques (concernant 71 médicaments commercialisés) qui, en plus de la contre indication absolue au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, déconseille leur utilisation au cours du 1<sup>er</sup> trimestre en raison d'une étude (non confirmée à ce jour) qui a mis en évidence une légère augmentation des malformations cardiaques chez des bébés exposés.*

*Ces données ont été reprises lors d'un communiqué de presse de l'Afssaps, qui adressera par ailleurs prochainement une lettre aux prescripteurs pour les informer et rappeler les règles de prescription au cours de la grossesse avec ces deux classes d'anti-hypertenseurs.*

*En attendant ce courrier, il nous paraît donc important de rappeler les éléments suivants :*

- *Si une grossesse est découverte chez une femme traitée par un IEC ou un sartan, la substitution par un autre traitement antihypertenseur doit donc être envisagée le plus tôt possible (rappelons à ce titre que les éléments concernant l'exposition au 1<sup>er</sup> trimestre n'ont pas été confirmés à ce jour et qu'il ne faut pas à notre avis alarmer une femme exposée accidentellement en début de grossesse).*
- *Si une femme traitée par IEC ou sartans désire une grossesse, l'idéal est de substituer le traitement avant de débiter cette grossesse.*

## Vos Observations :

### **Possible interaction entre escitalopram et oméprazole**

Une patiente âgée de 64 ans traitée depuis mai 2007 par l'escitalopram (SEROPLEX<sup>®</sup>) présente des épisodes de transpiration excessive peu après l'instauration d'un traitement par l'oméprazole (MOPRAL<sup>®</sup>). A l'arrêt de l'oméprazole, les symptômes régressent rapidement.

#### Nos commentaires

*L'escitalopram est un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS). Lors de l'instauration d'un traitement par un ISRS, l'hypersudation est un événement indésirable fréquemment décrit, mais qui*

*s'estompe le plus souvent en fréquence et en intensité dès la 3<sup>ème</sup> semaine de traitement. L'oméprazole est un inhibiteur de la pompe à proton (IPP) exceptionnellement impliqué dans la survenue d'hypersudation.*

*Le métabolisme de l'escitalopram implique essentiellement la voie de l'isoenzyme 2C19 du cytochrome P450 (CYP2C19) et dans une moindre mesure celle des isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6. L'oméprazole est, d'un point de vue pharmacocinétique, inhibiteur du CYP2C19 et peut donc être à l'origine d'une augmentation des concentrations plasmatiques des molécules utilisant cette voie métabolique. Ainsi, une étude relative à l'impact de la cimétidine et de l'oméprazole sur la pharmacocinétique de l'escitalopram (administré à la posologie de 20 mg/j) a montré que l'administration d'oméprazole à la posologie de 30 mg/j entraînait une augmentation significative d'environ 50% des concentrations plasmatiques d'escitalopram, sans toutefois de traduction clinique significative chez les 16 patients de cette étude.*

*Aussi, la prudence est recommandée en cas d'association d'escitalopram avec des inhibiteurs du CYP2C19 (dont l'oméprazole, l'ésoméprazole, le lanzoprazole pour la famille des IPP) et une diminution de la posologie de l'escitalopram peut s'avérer nécessaire en fonction de la survenue d'effets indésirables au cours du traitement.*

*Dans ces conditions, on ne peut exclure dans cette observation la responsabilité d'une interaction médicamenteuse entre oméprazole-escitalopram entraînant une augmentation des concentrations d'escitalopram avec une augmentation de ses effets indésirables, ici représentés par une hypersudation.*

*Br J Clin Pharmacol. 2005 Sep ; 60(3).*

### **Fondaparinux (ARIXTRA®) : restez vigilants**

Depuis maintenant quelques années, le fondaparinux est utilisé dans la prévention des événements thromboemboliques en chirurgie orthopédique et abdominale, en prévention ou en traitement chez les patients à haut risque d'événements thrombo-emboliques veineux et dans l'infarctus du myocarde. Le fondaparinux est un inhibiteur du facteur X activé (comme les héparines de bas poids moléculaires - HBPM), obtenu par synthèse, ce qui permet de pallier les problèmes de matière première et de risque infectieux hypothétique. Sa commercialisation fait l'objet d'un suivi particulier puisqu'au cours du développement, une étude de phase III avait montré un risque hémorragique un peu plus élevé en cas de

Brev Pharmacovig 2008 ; janvier - juillet ; 23

traitement prolongé par fondaparinux alors que l'efficacité était comparable à celle de l'HBPM. Le service médical rendu avait donc été jugé important par la Commission de la Transparence mais l'amélioration du service médical rendu (ASMR) difficile à cerner.

A la suite des notifications d'accidents hémorragiques sous fondaparinux en France, l'Afssaps a reprecisé dans une lettre aux prescripteurs en 2007, le bon usage de ce médicament, et notamment ses indications et les facteurs de risque hémorragique avec ce produit puisque les accidents hémorragiques étaient survenus, dans un tiers des cas, lors d'une utilisation hors AMM du fondaparinux ou sans prise en compte des facteurs de risque (sujet âgé de plus de 75 ans, faible poids corporel, insuffisance rénale) ([www.agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filltrpsc/lp070603.pdf](http://www.agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filltrpsc/lp070603.pdf)).

Depuis la parution de cette lettre en mars 2007, une quinzaine de cas d'hémorragies survenant sous fondaparinux sont parvenus au CRPV de Lille. Ces cas sont tous graves, conduisant à des hospitalisations, surviennent pour la plupart chez des patients âgés (dont la fonction rénale n'a pas toujours été évaluée), avec des durées de traitement longues (sur plusieurs semaines) et parfois dans le cadre d'erreurs posologiques et d'indications pas toujours justifiées.

Nous ne pouvons donc que recommander de rester vigilant lors de la prescription de ce produit.

Si vous **observez un effet indésirable grave et/ou inattendu**  
ou  
si vous désirez un **renseignement sur un médicament** :

**N'hésitez pas à nous contacter :**

☎ : 03-20-96-18-18

✉ : 03-20-44-56-87

📧 : [crpv@chru-lille.fr](mailto:crpv@chru-lille.fr)