

SOMMAIRE

Editorial

Médicaments en rupture de stock : quels risques pour le patient ? 1

Vos questions

Les pilules œstroprogestatives peuvent-elles être à l'origine d'un angioœdème ? 2

A suivre

Pradaxa® (dabigatran) et ulcères œsophagiens et/ou gastroduodénaux 2

Protamine et choc anaphylactique : Rôle des insulines ? 3

Littérature

Comprimés effervescents et apport sodé 5

Vos observations

Rhabdomyolyse sous statine et acide fusidique 4

Ont participé à la réalisation de ce numéro :

M. Auffret
J. Béné
J. Caron
C. Castagnet
J. N. Chatelet
J. Dekemp
S. Gautier
B. Lelièvre
J. Pamart
M. Rochoy

EDITORIAL – Médicaments en rupture de stock : quels risques pour le patient ?

Nous sommes régulièrement sollicités par des professionnels de santé et des patients pour des problèmes en lien avec des ruptures de stock de médicaments. Deux exemples récents peuvent illustrer ce problème :

- La rupture de stock d'Ascabiol® (sulfirame – benzyle benzoate), utilisé dans le traitement de la gale, a posé le problème du traitement des nourrissons de moins de un an. En effet, le Sprégal® aérosol (esdépalléthrine – butoxyde de pipéronyle) peut être proposé en alternative thérapeutique mais est contre-indiqué chez le nourrisson asthmatique. Par ailleurs l'Antiscabiosum® (benzyle benzoate), spécialité allemande importée en remplacement de l'Ascabiol®, est contre-indiqué chez le nourrisson de moins de un an (alors qu'il s'agit du même principe actif que l'Ascabiol® !). Cette situation complexe a conduit la pharmacie de l'hôpital Robert Debré à Paris, à proposer un algorithme spécifique de prise en charge comprenant l'utilisation de produits en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) (1).

- Le cas d'une jeune femme, traitée par Di-Hydan® (phénytoïne base) pour une épilepsie pharmaco-résistante, très inquiète de la nouvelle rupture de stock concernant cette spécialité. Déjà confrontée à une rupture de stock en 2012, le switch vers la Diphantoïne® (phénytoïne sodique), alternative préconisée par l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des Produits de Santé, avait entraîné chez cette jeune femme une réapparition des crises justifiant plusieurs hospitalisations. La remise à disposition du Di-Hydan® avait permis une ré-équilibration de son épilepsie avec la reprise d'une activité professionnelle.

Les ruptures de médicaments sont de plus en plus fréquentes. Les causes sont multiples (rupture de stock du fabricant : problèmes de qualité, rythme de production, regroupement des sites de production...ou rupture d'approvisionnement pour le pharmacien : problème momentané de distribution du produit) (2). Aux Etats-Unis, elles concerneraient plus volontiers les médicaments génériques injectables, coûteraient plusieurs centaines de millions de dollars par an avec pour conséquences au moins 15 décès documentés pour le moment (3). En France, la déclaration de rupture de médicament est obligatoire. Un dialogue avec les industriels permet en général d'améliorer la gestion du risque et de proposer des alternatives thérapeutiques, notamment lors d'une rupture prolongée (4).

Malheureusement, comme nous le montrons ici, les alternatives thérapeutiques proposées, quand il y en a, ne sont pas toujours adaptées, et ne permettent pas toujours d'éviter des conséquences parfois graves pour les patients.

(1) Arch Pediat. 2014 Apr 22. doi: 10.1016/j.arcped.2014.03.001. [Epub ahead of print]

(2) L'observatoire la lettre de l'Académie nationale de pharmacie 2012;23

(3) Mayo Clin Proc 2014;89(3):361-73

(4) Ann Pharm Fr 2011;69:241-2.

4^{ème} Journée Régionale de Pharmacovigilance/Addictovigilance
le 15 octobre 2014 de 9h00 à 17h00 sur le thème
« Pharmacovigilance et Dermatologie ».

Vous pouvez vous inscrire (gratuitement) à l'aide du coupon ci-joint.
Nous vous y attendons nombreux.

Vos Questions : Les pilules œstroprogestatives peuvent-elles être à l'origine d'un angioedème ?

Cette question fait suite à l'observation d'angioedèmes récurrents chez une femme de 46 ans qui présente parmi ses antécédents une hypertension artérielle, des migraines basilaires et un terrain allergique depuis son enfance, ainsi que plusieurs épisodes d'angioedèmes avec ou sans urticaire (ses enfants ont également des antécédents d'angioedème et d'urticaire). Elle est traitée depuis quelques années par un contraceptif oral LEELOO® (lévonorgestrel, éthinyloestradiol) et un traitement par COVERSYL® (périndopril) a été initié récemment. Une quinzaine de jours après l'initiation de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), la patiente a présenté un épisode d'angioedème, sans urticaire, plus atypique que les précédents et ayant mal répondu à la corticothérapie. Les bilans montrent un déficit modéré en C1 inhibiteur fonctionnel et un C1 inhibiteur quantitatif normal. La patiente n'était pas porteuse de mutation sur le gène codant le facteur 12 (mutation retrouvée chez 15 à 20% des patients présentant un angioedème bradykinique héréditaire de type III). Un déficit fonctionnel transitoire en C1 inhibiteur lié à la pilule œstroprogestative et aggravé par le périndopril est évoqué. Le périndopril est alors arrêté, et le contraceptif remplacé par un stérilet. Des examens complémentaires réalisés 2 mois plus tard retrouvent un C1 inhibiteur normal en dosage et en fonction.

Dans la littérature plusieurs cas d'angioedèmes sous contraception orale sont décrits (1, 2). Les patientes présentaient un déficit en C1 inhibiteur fonctionnel avec un taux de C1 inhibiteur normal, et l'arrêt de la pilule permettait une régression de l'angioedème et une normalisation du taux de C1 inhibiteur fonctionnel. La Base Nationale de Pharmacovigilance contient 5 cas d'angioedème sous éthinyloestradiol, dont 4 cas où le contraceptif était le seul médicament suspecté. Le délai de survenue variait de 1 jour jusqu'à 6 mois après l'introduction du traitement. Ce risque est également mentionné dans les monographies des contraceptifs œstro-progestatifs et notamment dans un contexte d'angioedème héréditaire avec un risque d'induction ou d'exacerbation de ces manifestations. Une étude réalisée chez 516 femmes qui présentent des angioedèmes récurrents, montre ainsi que 44 % de ces angioedèmes apparaissent alors que la femme est traitée par contraceptif œstroprogestatif (81%) ou traitement hormonal substitutif (14%) ou par les deux (5%) [2]. Dans 45% des cas, ces angioedèmes étaient associés à une urticaire. Un angioedème héréditaire est évoqué dans 31 % des cas. Dans 2% des cas, l'angioedème apparaissait à l'administration concomitante d'un IEC. Enfin, une cause idiopathique est attribuée dans 22 % des cas.

L'une des hypothèses évoquées dans l'apparition de ces angioedèmes est l'effet des œstrogènes sur la synthèse et la dégradation de la bradykinine. En effet, le C1 inhibiteur peut être diminué par les œstrogènes par clivage protéolytique, ce qui aboutit à une élévation du taux de bradykinine (3). La survenue d'angioedème est également bien décrite avec les IEC (incidence de 0,1 à 0,5 %) et apparaît généralement dans les 3 premières semaines de traitement mais peut aller jusqu'à plusieurs années.

Dans le cas que nous décrivons, cet épisode d'angioedème déclenché par l'introduction de l'IEC a pu être favorisé ou majoré par le contraceptif oral.

Ce cas est l'occasion de rappeler que les contraceptifs oraux peuvent être à l'origine d'une induction ou d'une exacerbation d'angioedème héréditaires ou acquis. Aussi, chez les patientes présentant un antécédent d'angioedème héréditaire ou acquis, la prise de contraceptifs progestatifs devrait peut-être être privilégiée.

(1) Presse Med 2000;29:640-4; (2) Am J Med 2003;29:4-8; (3) Dermatology 2012;225(1):62-9.

A suivre... Pradaxa® (dabigatran) et ulcères œsophagiens et/ou gastroduodénaux

Il semblerait que l'acide tartrique contenu dans les gélules de Pradaxa® puisse être responsable d'un effet ulcérogène (1). Des cas de la littérature médicale, publiés en 2012 et 2013, rapportent ainsi des ulcères survenus sous Pradaxa® (2). Cet effet est rapporté comme rare à peu fréquent en fonction des études mais doit à notre avis, être gardé en mémoire. En effet, s'il est bien connu que l'action anticoagulante est responsable des hémorragies digestives liées à l'utilisation de ces produits, il est moins connu que les excipients de certains d'entre-eux puissent avoir un effet ulcérogène.

(1) Connolly, S. J., & al. New England Journal of Medicine 2009, 361(12), 1139-1151.

(2) Singh, S. & al. BMJ case reports 2013. doi: 10.1136/bcr-2013-009139.

Littérature : Comprimés effervescents et apport sodé.

L'excès d'apport en sel ordinaire (chlorure de sodium) représente un problème de santé publique dans le monde entier, puisqu'il constitue un facteur de risque d'hypertension artérielle, de maladies cardiovasculaires et d'accident vasculaire cérébral (1). Même si l'Organisation Mondiale de la Santé recommande une consommation quotidienne de sel inférieure à 5 g (soit l'équivalent d'une cuillère à café de sel par jour) afin de prévenir les maladies cardiovasculaires, les autorités sanitaires et de sécurité sanitaire des aliments conviennent que la consommation de sel de la majorité des Européens est en fait de 8 à 11 g par jour et dépasse donc largement le niveau recommandé.

A l'heure où des efforts sont réalisés, notamment par l'intermédiaire des fabricants d'aliments préparés, pour limiter l'apport en sel, on peut s'étonner de la quantité importante de bicarbonate de sodium présente dans certaines formulations pharmaceutiques comme les comprimés effervescents, les comprimés dispersibles et solubilisables, et dès lors se poser la question de leur impact sur la santé des patients. A titre informatif, un comprimé de DOLIPRANE® effervescent contient 408 mg de sodium. Lors d'un traitement par 4 g par jour de cette spécialité, la dose quotidienne apportée de sel est donc de 1,63 g soit un peu plus de la moitié de l'apport journalier recommandé.

Une étude de cohorte récente (2) réalisée au Royaume Uni a comparé la survenue d'évènements cardiovasculaires entre un groupe de patients recevant des traitements dont la formulation est riche en sel et un groupe témoin n'en recevant pas. Pour cette étude, les auteurs ont ainsi répertorié 24 traitements différents existants à la fois sous forme standard (pour le groupe témoin) et sous forme effervescente, dispersible ou solubilisable et ont inclus un total de 1 292 337 patients ayant reçu (par l'intermédiaire d'au moins 2 prescriptions) l'une ou l'autre de ces formes. Les patients entraient dans l'étude au moment de leur première prescription et le suivi moyen était de 7 ans. L'analyse des résultats a montré que l'exposition aux formulations riches en sel augmentait la survenue d'évènements cardiovasculaires, notamment la survenue d'accident vasculaire cérébral non fatal (OR 1,22 ; IC95% 1,16-1,29) et la survenue d'hypertension artérielle (OR 7,18 ; IC95% 6,74-7,65).

Il ressort de ces éléments que la teneur en sels de sodium des formulations pharmaceutiques devrait être clairement mentionnée sur les boîtes de médicaments afin d'être mieux prise en compte par les professionnels de santé et les patients.

Par ailleurs, les formulations effervescentes, dispersibles ou solubilisables devraient à notre avis être systématiquement évitées lorsqu'un équivalent sans sels de sodium ou à faible teneur en sodium existe.

(1) *BMJ*. 2013 Apr 3;346:f1326. doi: 10.1136/bmj.f1326

(2) *BMJ*. 2013 Nov 26;347:f6954. doi: 10.1136/bmj.f6954

A suivre ...

Protamine et choc anaphylactique : Rôle des insulines ?

Les chocs anaphylactiques au sulfate de protamine, utilisé comme antidote à l'héparine dans le cadre d'un surdosage ou en chirurgie cardiovasculaire pour antagoniser l'effet de l'héparine au décours de la circulation extracorporelle, sont rares mais peuvent être graves, perturbant de façon inopinée la prise en charge des patients. Certains facteurs peuvent favoriser ces réactions redoutées et notamment un antécédent de traitement par insuline. En effet, il existe des formes d'insuline associées à de la protamine : l'insuline-NPH (Neutral protamine hagedorn-insuline) ou l'insuline zinc-protamine. La protamine permet d'augmenter la demi-vie de l'insuline et de créer des insulines à action intermédiaire ou lente (INSULATARD®, UMULINE®, UMULINE PROFIL®, MIXTARD®, NOVOMIX®, HUMALOG®). Ces insulines peuvent entraîner chez certains patients une sensibilisation à la protamine, malgré les faibles doses administrées. Un article qui a fait la revue des chocs anaphylactiques en chirurgie cardiaque a ainsi retrouvé que 0,6 à 2% (selon les études) des patients diabétiques sous NPH-insuline ayant subi une chirurgie cardiovasculaire avaient présenté une réaction à la protamine dans ce cadre, soit une incidence 10 à 30 fois supérieure à celle observée dans une population générale non traitée par insuline-protamine (1). Ces sensibilisations peuvent être observées à tout âge, y compris chez le jeune enfant diabétique (2). L'analyse des notifications de la Base Nationale de Pharmacovigilance met en évidence deux cas de choc anaphylactique chez des patients diabétiques traités par insuline-protamine, survenant après une injection de sulfate de protamine au décours d'une endartériectomie carotidienne. La reprise pour l'un des patients de son traitement par UMULINE® a conduit à une hypotension, conduisant à l'arrêt définitif de cette insuline.

L'allergie à la protamine nécessite une attitude préventive chez ces sujets diabétiques traités par de l'insuline protamine. Ils devraient idéalement bénéficier d'un test cutané et d'un dosage des anticorps spécifiques en préopératoire. Une prémédication par corticoïdes et antihistaminiques pourrait également réduire les effets de la protamine (3).

(1) *Anesth Analg* 2008 ;106 :392-403 ; (2) *Rev Franc allergol Immunol Clin* 1988;28:173-5 ; (3) *Ann Pharm Franc* 2014 ;72 :143-5

Vos Observations :

Rhabdomyolyse sous statine et acide fusidique.

Au Comité Technique de Pharmacovigilance de mars 2014, le CRPV de Saint-Etienne rapportait un cas très intéressant de rhabdomyolyse apparue après un traitement d'un mois par acide fusidique pour une ostéite du pied chez un patient de 83 ans traité par atorvastatine, ayant conduit à une insuffisance rénale aiguë et au décès du patient (sepsis et comorbidités associés).

Les statines provoquent, on le sait des myalgies (0,7% à 3% des patients), et des rhabdomyolyses (3 pour 100 000 patients-années) (1). Une interaction au niveau du métabolisme hépatique des statines accroît ce risque : administration concomitante de fibrates (probable inhibition de la voie de glucuronidation), d'antifongiques azolés, de macrolides, d'inhibiteurs des protéases du VIH, d'amiodarone, de certains inhibiteurs calciques ou de jus de pamplemousse (tous inhibiteurs du cytochrome P450 3A4).

L'acide fusidique est principalement utilisé pour ses propriétés antistaphylococciques (antibiotique bactériostatique). Mis sur le marché en 1962, il regagne de l'intérêt en raison de l'émergence d'infections résistantes. Il est prescrit en crème et pommade (FUCIDINE® : 1 207 000 prescriptions annuelles en France), en gel ophtalmique (FUCIPHTALMIC® : 515 000 prescriptions annuelles) ou en comprimés et suspension buvable (FUCIDINE® : 257 000 prescriptions annuelles). Cette voie systémique est employée dans les infections cutanées (55% des prescriptions), les infections ostéo-articulaires à Staphylocoque (spondylodiscite, ostéomyélite, arthrite...) et les surinfections bronchiques à Staphylocoque au cours de la mucoviscidose (2).

L'acide fusidique majore la concentration plasmatique des inhibiteurs de protéases anti-VIH (ritonavir, saquinavir) et pourrait majorer celle des opioïdes.

Il interagit également avec les statines en augmentant le risque d'atteinte musculaire et notamment de rhabdomyolyse. Dromer et al. ont mis en évidence cette interaction pour la première fois en 1992 avec la simvastatine (3) puis d'autres cas ont été décrits avec l'atorvastatine (1, 4), et avec des posologies variables de statines (10 à 40 mg).

La Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) compte 22 cas d'atteintes musculaires sous acide fusidique et statines, dont 13 avec l'atorvastatine. En général, la rhabdomyolyse survient entre 15 jours et 6 semaines après l'introduction de l'acide fusidique chez un patient déjà sous statine. En dehors des cas létaux (4/14 cas dans la littérature), la myolyse régresse en une semaine après l'arrêt de l'antibiotique. Cette atteinte peut également survenir en cas d'introduction synchrone (un cas dans la BNPV, avec un délai de survenue de la rhabdomyolyse de 40 jours).

Le mécanisme de l'interaction est inconnu. L'acide fusidique n'inhibe pas le cytochrome P450 3A4, ni la protéine de transport OATP1B1 (Organic Anion-Transporting Polypeptide membre 1B1) mais pourrait inhiber la voie de la glucuronidation (mécanisme comparable à celui retenu pour l'interaction des fibrates avec les statines).

Chez un patient sous statine, l'acide fusidique par voie systémique est contre-indiqué dans ses indications cutanées (arrêt de la statine pendant la courte durée du traitement et 7 jours après) et déconseillé dans ses indications ostéo-articulaires (un arrêt prolongé de la statine n'étant pas selon certaines études recommandé) (5). Cette interaction n'est pas reprise dans tous les RCP des différentes statines : par exemple, le RCP du ZOCOR® (simvastatine) ne la mentionne pas alors qu'elle est bien citée au niveau du thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM (6). Une attention toute particulière doit donc être portée à cette association déconseillée, voire contre-indiquée, qui sera revue prochainement par le groupe interaction de l'ANSM.

(1) Am J Kidney Dis 2010;56:e11-e15.

(2) http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1069667/fr/fucidine-fucithalmic

(3) Revue du rhumatisme et des maladies ostéo-articulaires 1992 ; 59 : 281-283.

(4) Rev Méd Interne 2013;34:39-41.

(5) <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Point-d-information-sur-les-dossiers-discutes-en-commission-d-AMM-Seance-du-jeudi-21-juillet-2011-Communiqué>

(6) http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2a67d62293cf0d02cf55a51330ce74b9.pdf

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

✉ : pharmacovigilance@chru-lille.fr

**INSCRIPTION à la 4ème JOURNEE REGIONALE DE
PHARMACOVIGILANCE /ADDICTOVIGILANCE
15 octobre 2014 à Lille
(Amphithéâtre C de l'institut Gernez Rieux au CHRU)
Thème : Pharmacovigilance et Dermatologie (pré-programme joint)**

Nom :

Prénom :

Profession :

Adresse :

.....

.....

Téléphone :

Mail :

Pas de frais d'inscription, repas du midi non fourni

- Souhaite participer à la journée du 15 octobre 2014
- Mangera au self de l'institut Gernez Rieux

Fait à, le

Signature

**Merci de faxer ce bulletin au CRPV de Lille :
03.20.44.56.87
avant le 26 septembre 2014**

En raison de la réorganisation du DPC, la gratuité de cette journée a été privilégiée plutôt que sa labellisation

PROGRAMME

4^{ème} Journée Régionale de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance 15 Octobre 2014

« Pharmacovigilance et Dermatologie »

Amphithéâtre C de l'institut Gernez Rieux CHRU de Lille

8h45 - Accueil des participants.

9h15 - Introduction (Pr CARON et Pr BORDET)

9h30 - 11h00 : Pharmacovigilance et dermatologie (1) :

- Dermatologie : Formes cliniques des toxidermies. Pr DELAPORTE, Service de Dermatologie, CHRU de Lille.
- Effets indésirables non dermatologiques des médicaments utilisés en dermatologie. Pr CARON, CRPV du Nord-Pas de Calais.

11h00 - 11h15 : Pause

11h15 - 12h45: Pharmacovigilance et dermatologie (2)

- Médicaments photosensibilisants. Dr BONNEVALLE, Service de Dermatologie, CHRU de Lille
- Tests cutanés. De quoi s'agit-il et quand les proposer ? Pr STAUMONT, Service de Dermatologie, CHRU de Lille



14h - 15h : Addictovigilance

- Actualités d'addictovigilance en dermatologie : mésusage, nouvelles drogues aux effets dermatologiques...Dr DEHEUL, Dr CAOUS, Centre d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances du Nord-Pas de Calais.

15h - 15h15 : Pause

15h15 - 16h45 : Pharmacovigilance et dermatologie (3)

- Toxidermies graves : le cas particulier du DRESS. Pr STAUMONT, Service de Dermatologie, CHRU de Lille
- Actualités de pharmacovigilance en dermatologie. Dr GAUTIER, CRPV du Nord-Pas de Calais

16h45 - 17h00 : Bilans des CRPV/CEIP - Tableau d'honneur 2013.

- Questions, réactions et conclusions. Dr AUFFRET, CRPV du Nord-Pas de Calais