

## SOMMAIRE

### Editorial

Le rôle des structures de pharmacovigilance dans la mise en évidence des effets tératogènes des médicaments 1

### Vos observations

Ginkor Fort® et choc anaphylactique 2

### Bilan

Bilan de l'année 2015 2

### A suivre

Nalméfène et opioïdes : attention au risque de sevrage! 3

### Littérature

Pancréatites d'origine médicamenteuse 3

Compte rendu de la 5<sup>ème</sup> journée de pharmacovigilance 4

Ont participé à la réalisation de ce numéro :

M. Auffret  
J. Béné  
D. Brasselet  
J. Dekemp  
L. Gaboriau  
S. Gautier  
J. Pamart

## EDITORIAL - Le rôle des structures de pharmacovigilance dans la mise en évidence des effets tératogènes des médicaments....

Nous profitons des modifications récentes des conditions de prescription et de délivrance du valproate de sodium (1) et du mycophénolate mofétil (2), médicaments prescrits depuis de nombreuses années, pour illustrer la difficulté à mettre en évidence un effet tératogène dans l'espèce humaine et l'importance de vos observations rapportées à notre structure de pharmacovigilance.

Lors de la phase de développement d'un nouveau médicament, les essais de tératogénicité sont obligatoires et sont effectués pendant la phase préclinique sur au moins 2 espèces animales (un rongeur et un non-rongeur). Cependant, même si ces essais donnent une orientation sur des effets délétères possibles sur les fœtus, l'extrapolation à l'homme des effets observés n'est qu'hypothétique. Ce n'est que sur les données d'utilisation effective du médicament chez les femmes enceintes que la réalité d'un éventuel effet tératogène dans l'espèce humaine pourra être discutée. On comprend donc bien que, la fréquence de prescription de certaines molécules chez la femme enceinte étant réduite en raison des incertitudes sur le risque, la mise en évidence d'éventuels effets tératogènes est difficile et longue.

C'est ainsi que pour le mycophénolate, par exemple, les premiers indices d'une tératogénicité du produit sur le fœtus humain (notamment sur l'oreille), ont été issus de la notification spontanée aux structures de pharmacovigilance de malformations observées après une exposition *in utero* et de l'analyse d'un registre de recueil des données sur grossesse et transplantation (première communication en 2007, soit 12 ans après la commercialisation du produit). Huit ans plus tard, l'évaluation européenne des données confirme ce risque sur la base de la revue cumulative des observations déclarées aux structures de pharmacovigilance, publiées dans la littérature et des séries de patientes suivies dans le cadre de leur transplantation (registres, études de cohorte, études cas/témoin...). Cette évaluation a permis de mieux préciser le tableau tératogène du mycophénolate et n'aurait pas été possible sans la déclaration spontanée de ces expositions *in utero* au médicament.

Si, d'un point de vue général, l'amélioration des connaissances à propos des événements indésirables des médicaments repose sur les données de surveillance post-commercialisation et sur la déclaration de ces événements indésirables auprès des structures de pharmacovigilance, **il est indispensable de prendre conscience que ce principe s'applique également aux populations particulières que sont la femme enceinte et son fœtus.** C'est bien l'analyse de ces données qui permettra de mettre à jour d'éventuels effets tératogènes, de mieux les caractériser et de prendre les mesures nécessaires pour les limiter. A vos déclarations !

PS : les structures de pharmacovigilance peuvent également vous aider à mieux prescrire chez la femme enceinte. N'hésitez pas à nous contacter !

- (1) Le valproate de sodium et ses dérivés (DEPAKINE®, DEPAKOTE®, DEPAMIDE® et MICROPAKINE®) ne doivent pas être prescrits chez les filles, adolescentes et femmes en âge de procréer (sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses existantes).
- (2) Le mycophénolate mofétil (CELLCEPT®, génériques et MYFORTIC®) est contre indiqué chez la femme enceinte, chez la femme en âge de procréer sans contraception hautement efficace et chez la femme en âge de procréer qui n'a pas de test de grossesse négatif à l'initiation du traitement.

**Le CRPV de lille vous présente ses meilleurs vœux pour l'année 2016**

## Vos Observations : Ginkor Fort® et choc anaphylactique

Nos confrères du CRPV de Bordeaux ont rapporté le cas d'une patiente de 75 ans ayant présenté un choc anaphylactique à la suite de la prise de deux gélules de Ginkor Fort® en automédication pour des douleurs au genou sans autre précision. Deux heures après la prise, la patiente a présenté un choc anaphylactique de grade III associant prurit palmoplantaire, urticaire diffuse, œdème du visage et laryngé avec dyspnée, vomissements et malaise. Elle est alors hospitalisée en urgence. Un bilan allergologique est par la suite effectué avec prick-test positif au contenu de la gélule, négatif avec l'enveloppe et prick-test alimentaire négatif.

Le Ginkor Fort® est une association de Ginkgo biloba, heptaminol et troxérutine, utilisé comme veinotonique dans les insuffisances veineuses et les crises hémorroïdaires. Ce médicament est effectivement connu pour être à l'origine d'un risque très rare de réactions cutanées, mais les chocs anaphylactiques ne sont cependant pas décrits dans les monographies de ce médicament. Nous retrouvons dans la littérature un cas de choc anaphylactique après un surdosage en dypiridamole et Ginkgo biloba administrés par voie injectable [1]. Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, nous avons trouvé d'autres cas de choc anaphylactique dans lesquels Ginkor®, Ginkor Fort® ou Ginkor Procto® sont suspectés parmi d'autres médicaments également suspects. Nous retrouvons aussi un cas intéressant de choc anaphylactique sous troxérutine seule survenant 15 minutes après la prise du premier sachet.

Ce cas de choc anaphylactique confirmé par des tests épicutanés nous rappelle qu'aucun médicament n'est anodin, même ceux qui, comme le Ginkor®, ne nécessitent pas de prescription médicale. Rappelons que le Ginkor Fort®, médicament à l'efficacité discutable, n'est plus remboursé par la sécurité sociale depuis plusieurs années.

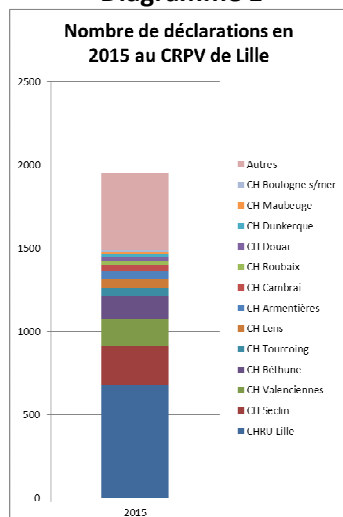
[1] Huang J, et al. Pharmaceutical Care and Research 2009.

## Bilan de l'année 2015 au CRPV de Lille

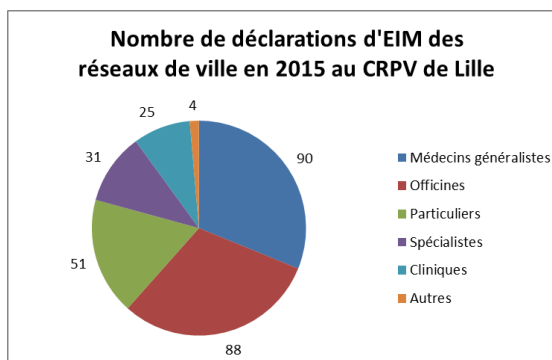
Toute l'équipe du CRPV vous remercie d'avoir contribué à la déclaration de 1952 effets indésirables en 2015. La majorité des observations est issue des établissements hospitaliers de la région soit environ 1/3 du CHRU de Lille et 1/3 des hôpitaux périphériques, avec en tête les hôpitaux de Seclin, Valenciennes et Béthune, via les correspondants locaux de pharmacovigilance (diagramme 1). Les réseaux de ville ont permis 289 déclarations d'effets indésirables cette année avec une hausse particulière du nombre de déclarations issues des médecins libéraux et des particuliers (diagramme 2), particulièrement sensibilisés par des sujets médiatisés comme les entéropathies sous olméstartan, les retraits de lots du vaccin MENINGITEC®, ou encore l'arrêt de production de certains produits du laboratoire Stallergènes®.

Si le nombre d'observations se stabilise au fil des années, le nombre de demandes de renseignements est en nette hausse avec 1331 questions reçues en 2015, soit une augmentation d'environ 20 %, dont 63 concernaient une exposition médicamenteuse pendant la grossesse et 16 pendant l'allaitement.

**Diagramme 1**



**Diagramme 2**



## **Littérature** : Pancréatites d'origine médicamenteuse

Une étude descriptive des notifications spontanées de pancréatites suspectées d'origine médicamenteuse enregistrées dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance de janvier 1985 au 31 décembre 2013 a été publiée récemment (1). L'objectif de cette étude était de déterminer les principales classes médicamenteuses en cause et les caractéristiques de ces pancréatites.

Pour rappel, les pancréatites sont des lésions inflammatoires, aiguës ou chroniques, du pancréas. La pancréatite aiguë (PA) se définit, d'après les critères cliniques de la conférence de consensus de 2001 (2) de l'HAS comme toute douleur abdominale évocatrice associée à une élévation de la lipasémie supérieure à 3 fois la normale dans les 48 premières heures suivant le début des symptômes. La pancréatite chronique (PC) se caractérise par l'évolution des lésions inflammatoires initiales vers la fibrose et la destruction de la glande. PA et PC sont donc une seule et même entité dont le premier stade évolue parfois vers la chronicité.

La grande majorité des cas de PA sont liés à l'alcoolisme chronique ou à une maladie biliaire. Les pancréatites médicamenteuses (PM) sont rares et représentent au maximum 2 % des cas de PA dans la population générale. Le diagnostic de PM est difficile et il s'agit souvent d'un diagnostic d'élimination. En effet, il n'existe pas de symptomatologie biologique et radiologique typique, ni de caractéristiques permettant de distinguer une PM des autres étiologies de PA. L'origine médicamenteuse doit, cependant, toujours être suspectée même si le patient présente d'autres facteurs favorisants de PA.

Dans cette étude, 1151 observations ont été analysées. Les délais de survenue de la PA sont très variables (quelques jours à quelques semaines) et les molécules incriminées sont nombreuses. Les principales classes médicamenteuses retrouvées sont par ordre décroissant : les antirétroviraux (particulièrement stavudine et didanosine), les analgésiques (paracétamol en cas de surdosage), les opioïdes avec la codéine, les hypolipémiants avec les fibrates (la responsabilité des statines est controversée), les immunosuppresseurs (azathioprine, mercaptopurine et méthalazine), les insulinosécréteurs incrétinomimétiques. Cette étude rapporte également des cas de PA médicamenteuses « inattendues ». Ainsi, la responsabilité de la metformine, des inhibiteurs de la pompe à protons et des anti-inflammatoires non stéroïdiens a été évoquée dans un nombre non-négligeable de cas (plus d'une vingtaine de cas pour chacune des molécules). La responsabilité éventuelle des corticoïdes est difficile à établir en raison de leur association quasi permanente à d'autres traitements.

La physiopathologie des PM varie selon les molécules incriminées. On observe des effets directs (réaction immunoallergique au médicament ou à l'un de ses métabolites, toxicité à dose thérapeutique ou surdosage) et indirects (hypertriglycéridémie, hypercalcémie, spasme oddien, ischémie thrombose, hyperviscosité du suc pancréatique).

Au total, même si elle est peu fréquente et de diagnostic difficile en raison du manque de spécificité des différents marqueurs sémiologiques, biologiques et radiologiques, la responsabilité médicamenteuse dans la survenue d'une PA doit toujours être évoquée.

(1)*Rev Med Interne*. 2015 Sep;36(9):573-8 ; (2)*Gastroenterol Clin Biol* 2001 ;25 :177-92

**A SUIVRE** : Nalméfène et opioïdes : attention au risque de sevrage !

Le nalméfène (Selincro®) est un antagoniste des récepteurs opioïdes mu et delta avec une activité agoniste partielle sur le récepteur kappa. Il s'agit de la première molécule à avoir une AMM dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé. A noter que sa prescription est particulière puisque la prise du traitement (1 comprimé par prise et par jour) est réalisée de façon ponctuelle pour le patient, lorsqu'il perçoit le risque de boire.

L'action du nalméfène sur les récepteurs opioïdes lui confère un risque d'interaction médicamenteuse avec les opioïdes utilisés dans la douleur ou dans le traitement de substitution aux opioïdes (TSO) (méthadone et buprénorphine), particulièrement co-prescrits en addictologie. Le risque est celui d'un syndrome de sevrage en opioïdes puisque l'action agoniste mu des opioïdes est empêchée par l'action antagoniste mu du nalméfène. Plusieurs observations de syndrome de sevrage suite à l'association de nalméfène et de TSO ou d'antalgiques opioïdes ont ainsi été rapportées, conduisant l'agence européenne du médicament (EMA) à modifier le RCP du Selincro® et à préciser plus clairement cette contre-indication : « Patients traités par des agonistes opioïdes (tels que des analgésiques opioïdes de palier III, des médicaments de substitution aux opiacés contenant des agonistes opioïdes (comme la méthadone) ou des agonistes partiels (comme la buprénorphine)) ».

A noter que d'autres molécules, agissant également sur les récepteurs opioïdes, sont également concernées par ce risque d'interaction médicamenteuse et font l'objet d'une association déconseillée : tramadol, codéine et dihydrocodéine.

## Compte rendu de la 5<sup>ème</sup> journée régionale de pharmacovigilance et d'addictovigilance

Cette année, la 5<sup>ème</sup> journée régionale de pharmacovigilance et d'addictovigilance s'est tenue à la faculté de pharmacie, sur le thème de l'Hépatogastroentérologie.

Les hépatites médicamenteuses ont été abordées au cours de 2 interventions : l'hépatotoxicité constitue un motif fréquent de retrait du marché ou de surveillance renforcée d'un médicament. Les médicaments actuellement commercialisés les plus connus pour entraîner des atteintes hépatiques, hors le paracétamol, et qui compteraient pour 50 % des atteintes rapportées sont les anti-tuberculeux, les antibiotiques et les antiépileptiques (1). L'étiologie médicamenteuse constitue un diagnostic d'exclusion. A partir du rapport ALAT/PAL, issu de la loi de Hy, on peut déterminer s'il s'agit d'une atteinte cholestatique (rapport inférieur à 2), ou cytolytique (rapport supérieur à 5). Au niveau chronologique, un délai compris entre 5 jours et 3 mois après l'introduction du traitement peut être compatible avec une étiologie médicamenteuse. La conduite à tenir est bien codifiée par la FDA : l'arrêt du ou des traitements est préconisé en cas d'élévation des ALAT/ASAT supérieure à 8 N ou supérieure à 5 N pendant plus de 2 semaines. Dans une étude rétrospective sur 45 patients ayant présenté une hépatite médicamenteuse hors paracétamol dans le service d'hépatogastro-entérologie du CHRU de Lille, les antalgiques (hors paracétamol) et les antibiotiques étaient les médicaments les plus incriminés dans ces atteintes. Pour environ la moitié des cas, plusieurs médicaments (2 à 8) étaient impliqués dans l'hépatotoxicité observée. On peut également retenir une hépatite en lien avec la prise de thé vert qui montre l'importance de l'interrogatoire du patient sur la prise de compléments alimentaires ou de produits de phyto-aromathérapie, que le patient mentionne rarement quand on l'interroge.

En ce qui concerne les hépatites médicamenteuses au paracétamol, le mécanisme physiopathologique lié à la formation de NAPQI (N-acétyl-p-benzoquinone-imine) est bien connu. Cette toxicité peut être influencée par divers facteurs dont la dénutrition, l'anorexie, l'induction des cytochromes P450 (particulièrement le CYP2E1, favorisant ainsi la production du NAPQI). Dans le cas particulier de la mésaventure au paracétamol qui survient avec des posologies thérapeutiques, la consommation chronique d'alcool est à l'origine d'une induction du cytochrome 2E1 et d'une diminution des réserves en glutathion (diminuant ainsi les capacités de détoxification du NAPQI). Les prescriptions de paracétamol dans cette population doivent ainsi être prudentes.

Les nouveaux traitements de l'hépatite C ont ensuite été abordés. Ces traitements, d'action directe sur le virus de l'hépatite C, sont disponibles sur le marché depuis fin 2014, avec une meilleure efficacité (ils permettent la guérison totale chez plus de 90 % des patients) et un meilleur profil de tolérance par rapport aux anciennes thérapeutiques. En France, l'AFEF (Association Française pour l'Etude du Foie) a établi à partir d'avis d'experts, des recommandations, régulièrement mises à jour, sur le choix des traitements de l'hépatite C en fonction de la sévérité de la maladie hépatique et des génotypes du virus de l'hépatite C. Ces recommandations servent de référentiel pour les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP), exigées par le ministère des affaires sociales pour l'obtention de ces traitements particulièrement onéreux. Depuis fin 2014, au CHRU de Lille, cette RCP, constituée d'hépatologues, d'infectiologues, de virologues, de pharmaciens et de pharmacologues, a étudié les dossiers de plus de 500 patients. Le CRPV de Lille y participe activement afin d'aider à déterminer la thérapeutique anti-VHC la plus adaptée pour chaque patient en fonction de ses traitements en cours.

Les autres interventions de la journée ont abordé, au travers d'exemples et d'un point de vue pratique, les pancréatites médicamenteuses (dont le sujet est largement repris dans notre rubrique « littérature »), l'allongement du QT avec les anti-émétiques, les actualités de pharmacovigilance en hépatogastro-entérologie, et les actualités en addictovigilance dont nos collègues du CEIP feront le résumé dans leur bulletin AVIS (Addicto Vigilance Infos). Toutes les présentations de cette journée de pharmacovigilance (ainsi que celles des journées précédentes) peuvent être consultées sur notre site internet : [www.pharmacovigilance-npdc.fr](http://www.pharmacovigilance-npdc.fr)

Nous vous donnons rendez-vous en octobre 2016 pour nos 6<sup>èmes</sup> journées régionales de pharmacovigilance et d'addictovigilance sur le thème de la psychiatrie, en espérant vous y retrouver nombreux !

(1) Bernal et al. Acute liver failure. *The Lancet* 2010 ;376 : 190-201.

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](mailto:pharmacovigilance@chru-lille.fr)