

## SOMMAIRE

### Edito Des mésusages à suivre 1

Collyre dans les veines et  
ordonnances falsifiées

Cartouche de gaz dans les rues : un  
regain d'intérêt pour la crème  
chantilly? 2

A suivre 2  
Fénofibrate et évènements  
thromboemboliques veineux

Littérature 3  
Rôle de l'exposition *in utero* aux  
antibiotiques sur la sensibilité des  
enfants aux infections ?

Vos observations 4  
AROMASINE® et xérostomie

*Ont participé à la réalisation  
de ce numéro : J. Béné, R. Bordet, A-  
S Caous, L. Carton, S. Deheul, J.  
Dekemp, D. Dragan, L. Gaboriau, S.  
Gautier, C. Potey, J. Truong, J.  
Pamart*



# Brèves de PHARMACOSURVEILLANCE

Numéro 59, avril – juin 2018

**Nos brèves de Pharmacovigilance deviennent Brèves de Pharmacovigilance !**

En effet, elles seront désormais communes aux centres de pharmacovigilance et d'addictovigilance de Lille. Nous les inaugurons par un édito commun sur deux mésusages qui nous interpellent depuis quelques mois.

## EDITO – Des mésusages à suivre

**Du collyre dans les veines : avez-vous déjà été confrontés à des demandes suspectes ou à des ordonnances falsifiées pour du collyre MYDRIATICUM® multidoses ?**

Décrié depuis quelques années en Russie, au Kazakhstan et en Turquie, le mésusage par voie intraveineuse du MYDRIATICUM® (collyre de tropicamide) a été signalé à l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT) en 2013 (1). Un suivi d'Addictovigilance est mis en place au niveau national en 2016 devant des demandes signalées à Toulouse puis en Rhône-Alpes, en Normandie et en Ile-de-France. Depuis 2017, notre région est concernée. Le phénomène est actuellement en expansion et le nombre d'ordonnances frauduleuses signalées lors des enquêtes OSIAP (Ordonnance Suspecte – Indicateur d'Abus Possible) menées par le réseau d'Addictovigilance avec les pharmacies d'officine, est passé de 54 en 2014 - 2015 à 80 pour la seule année 2016 (2).

Les effets recherchés sont déclarés par les consommateurs : un renforcement des effets de l'héroïne, une euphorie, une réduction des signes de sevrage opiacé et d'autre part, des hallucinations. Souvent injecté en association avec l'héroïne, le tropicamide est parfois utilisé seul en cas de manque d'opioïde. Le mécanisme d'action pharmacologique est actuellement mal connu (3).

Pour rappel, le tropicamide est un dérivé parasympatholytique de synthèse ayant des propriétés pharmacologiques proches de celles de l'atropine. Il est indiqué par voie oculaire pour obtenir une mydriase en pré-opératoire ou pour réaliser des examens du fond d'œil. En usage par voie locale et même à doses thérapeutiques, le tropicamide peut atteindre la circulation générale et entraîner des effets indésirables systémiques atropiniques (tachycardie, rougeur du visage, hyperthermie, sécheresse buccale, constipation) particulièrement rapportés chez les enfants et les personnes âgées. Des troubles neurologiques tels qu'une agitation ou au contraire une somnolence brutale, une confusion, des convulsions et des hallucinations peuvent également survenir (4). A fortes doses, des troubles du rythme cardiaque, un délire voire un coma sont possibles. Les risques liés à l'administration par voie IV sont donc à la fois une toxicité aiguë cardiovasculaire et neurologique et une intoxication chronique avec apparition de troubles psychotiques. Sans oublier les complications infectieuses liées à l'usage de la voie parentérale (3) !

Les données manquent actuellement sur ce sujet et vos notifications apporteront une aide précieuse pour une meilleure compréhension de ce phénomène.

(1) <http://www.emcdda.europa.eu/publications/implementation-reports/2013>

(2) *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:1791-1800.

(3) *Hum Psychopharmacol* 2015;30:262-264.

(4)

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/a5499e453cee18d050be8b35699c98e0.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a5499e453cee18d050be8b35699c98e0.pdf)

## EDITO – Des mésusages à suivre (suite)

### Cartouches de gaz dans les rues : un regain d'intérêt pour la crème chantilly ?

Vous aurez remarqué la présence de nombreuses petites cartouches sur nos sols citadins en ce moment si particulier qui allie le retour des festivités estivales et les prouesses de notre équipe nationale de football ! Ce n'est pourtant pas la gourmandise qui pousse à l'utilisation de ces cartouches mais des effets d'un tout autre ordre. En effet, ces cartouches contiennent un gaz propulseur qui n'est autre que du protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O), gaz bien connu de tous nos confrères du secteur médical puisqu'il est utilisé, en mélange avec l'oxygène, comme adjuvant anesthésique. Les effets recherchés avec l'utilisation de ces cartouches sont l'euphorie, la distorsion des perceptions (auditives, visuelles), la sensation de dissociation de la conscience avec le corps, la sensation de flottement, la désinhibition ..., effets souvent accompagnés de rires incontrôlables. La durée de ces effets n'est que de 2 à 3 minutes et leur intensité varie selon les individus et la quantité de produit consommée (1). Cette pratique comporte bien sûr des risques plus ou moins importants selon la dose inhalée et les substances consommées de manière concomitante. Ainsi, les effets peuvent aller de simples vomissements, diarrhées à la confusion, la désorientation, l'incoordination motrice, le ralentissement du rythme cardiaque, la perte de conscience (observée au-delà d'une concentration de 66 % en N<sub>2</sub>O), ainsi qu'une perte des réflexes de toux et de protection du larynx (2). Le consommateur s'expose donc à un risque de chute, et à un risque d'inhalation des vomissements (surtout lors d'une consommation associée à des substances émétisantes). Le risque majeur reste l'hypoxie (des cas de décès ont déjà été décrits dans la littérature (3)) qui représente un réel danger de cet usage détourné d'autant plus qu'une concentration en N<sub>2</sub>O supérieure ou égale à 25 % de l'air inhalé diminuerait le ressenti de l'hypoxie chez le consommateur. Une revue de cas-cliniques (4) datant de 2016 (91 cas recensés) mettait en évidence des effets neurologiques (72 cas) et psychiatriques (11 cas) en lien avec l'abus chronique de protoxyde d'azote. Le protoxyde d'azote est largement et légalement commercialisé dans de nombreux pays, donc facilement disponible. Nous ne pouvons être que surpris par la facilité avec laquelle il est possible de se procurer du protoxyde d'azote pur pour un gaz qui, rappelons-le, fait l'objet dans son utilisation médicale en France, d'un plan de surveillance du risque renforcé !

(1) <http://www.droques-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-droques/Le-dico-des-droques/Protoxyde-d-azote#.W1A5Xdljzq> Consulté le 18/07/2018

(2) *Br J Anaesth.* 1968; 40:365-72.

(3) *J Forensic Sci.* 1992; 37:1008-15.

(4) *Am J Addict.* 2016; 25:358-69.

### A SUIVRE...

Une étude effectuée à partir des données enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance entre le 1<sup>er</sup> janvier 1985 et le 28 mars 2016 (1) a montré un lien entre la prise de fénofibrate et la survenue d'évènements thromboemboliques veineux (ETEVE). Il s'agit d'une étude cas/non cas, rétrospective sur 19436 cas d'effets indésirables liés à une maladie thromboembolique veineuse (MTEV) dont 161 cas associés à la prise de fibrates. Parmi ces cas, 124 sont associés de façon significative à la prise de fénofibrate (odds ratio relatif 1,83 IC95% (1,53-2,2)). Le mécanisme de survenue de ces ETEVE n'est pas connu d'autant plus qu'en théorie, les fibrates semblent avoir un effet antithrombotique (ils ont montré leur capacité à diminuer l'activité procoagulante et à stimuler la fibrinolyse). Même si deux autres études (2,3) avaient déjà suggéré l'existence d'un lien entre la prise de fibrates et la survenue d'ETEVE, cette nouvelle étude mérite d'être confirmée. Elle doit cependant, à notre avis, inciter à la prudence lors de la prescription de fibrates, notamment en cas d'antécédents ou de facteurs de risque de MTEV et ce d'autant plus que le rapport bénéfice/risque d'un traitement par fibrates doit être discuté pour chaque patient (faible diminution du risque de coronaropathie sans réduire la mortalité totale ou cardiovasculaire et aucun effet sur la prévention des accidents vasculaires cérébraux (1,4)).

(1) *Thérapie* 2017;72:677-82.

(2) *Eur Heart J* 2010;31:1248-56.

(3) *Thromb Res* 2012;130:859-63.

(4) *Lancet* 2010;375:1875-84.

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)

🐦 @crpv\_lille

## **Littérature** : Rôle de l'exposition *in utero* aux antibiotiques sur la sensibilité des enfants aux infections ?

Une étude danoise, publiée récemment (1), s'est intéressée à la problématique de l'exposition *in utero* aux antibiotiques. Elle comparait le risque infectieux chez les enfants dont les mamans avaient reçu au moins un antibiotique pendant la grossesse ou 2 semaines avant le début de la grossesse, à celui d'enfants dont les mamans n'avaient pas reçu d'antibiotiques pendant la grossesse. Cette étude a été effectuée à partir du registre danois des naissances croisé avec la base de données de remboursement des médicaments et le registre des hospitalisations danois. Elle a permis d'inclure, entre le 1<sup>er</sup> janvier 1995 et le 31 décembre 2008, 776 657 enfants dont 141 359 (18,2 %) sont nés d'une mère qui a eu au moins une prescription d'antibiotique pendant la grossesse versus 635 298 nés d'une mère n'ayant pas eu de prescription d'antibiotique pendant la grossesse. Les bébés et enfants sont considérés comme ayant eu une infection s'ils ont été hospitalisés en raison d'un syndrome infectieux entre l'âge de un jour et de 14 ans.

Il ressort de cette étude que le risque infectieux global au cours des 5 premières années de vie pour les enfants dont la mère était potentiellement exposée à un antibiotique pendant la grossesse est estimé à +18 % (HR : 1,18 ; IC95 % [1,17–1,19]) par rapport aux enfants dont les mères n'avaient pas reçu d'antibiotiques. Le risque le plus élevé est retrouvé lorsque l'exposition est proche de la naissance et le plus faible lorsque l'exposition a eu lieu avant la 29<sup>ème</sup> semaine avant la naissance. Ce risque augmente si l'exposition a eu lieu à la fois avant et pendant la grossesse (HR : 1,21 ; IC95 % [1,18–1,24]) et s'aggrave si l'enfant est exposé directement pendant la 1<sup>ère</sup> année en post natal (HR : 1,64 ; IC95 % [1,62–1,67]).

Cette étude soulève la question d'une éventuelle influence du traitement par antibiotique sur le microbiote de la mère, et par la suite, sur celui de l'enfant. En effet, à la naissance, l'enfant est stérile et la colonisation intestinale, très rapide après la naissance, dépend de nombreux facteurs : mode d'accouchement, environnement, mode d'alimentation, âge gestationnel et antibiothérapie (2). Cependant, le risque de l'antibiothérapie maternelle sur le microbiote de l'enfant, en particulier exposé en fin de grossesse, est complexe à déterminer : dans cette étude où on ne connaît pas avec précision tous les facteurs précédemment cités, il est difficile d'interpréter le risque estimé. Plus que l'identification de l'exposition maternelle, la question de l'indication maternelle et de l'environnement semble primordiale (3,4).

Cette étude, très intéressante, ne remet pas en cause la prescription d'antibiotiques en cours de la grossesse (les antibiotiques étant des médicaments indispensables en cas d'infection et les femmes enceintes devant être traitées) mais elle souligne une fois encore que toute prescription médicamenteuse pendant la grossesse doit être réfléchie et réalisée à bon escient.

(1) *Int J Epidemiol.* 2018;47:561-571.

(2) *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:533-542.

(3) *Pediatr Neonatol* 2016,57:265-273.

(4) *Journal of Food and nutrition Sciences* 2017;4:86-90.

## **La 9<sup>ème</sup> journée de pharmacovigilance et d'addictovigilance aura lieu**

**le mardi 9 octobre 2018**

**sur le thème de la « Prescription hors-AMM ».**

**Vous trouverez ci-joint le programme avec un lien sur lequel vous pourrez vous inscrire directement :**

**[http://webquest.fr/?m=52409\\_inscription-8-jrpv](http://webquest.fr/?m=52409_inscription-8-jrpv)**

**Nous vous informons que le CRPV a un site internet :**

**<http://www.pharmacovigilance-npdc.fr>**

 **@crpv\_lille**

**Vous y trouverez, entre autres, un accès direct pour la déclaration en ligne de vos effets indésirables ou pour nous poser vos questions concernant les médicaments.**

**Ce site est destiné à favoriser et simplifier votre travail de pharmacovigilant :  
n'hésitez pas à vous en servir !**

## OBSERVATION

Une femme de 59 ans aux antécédents de carcinome mammaire a été traitée par mastectomie partielle, chimiothérapie adjuvante, radiothérapie (terminée en octobre 2014). La patiente a ensuite débuté une hormonothérapie par anastrozole. Cette dernière a été modifiée en janvier 2016 pour l'exémestane (AROMASINE®). Depuis l'instauration du traitement par exémestane, la patiente se plaint d'un syndrome sec invalidant affectant les glandes salivaires (xérostomie) ainsi qu'une sécheresse cutanée et vaginale. L'exémestane a été interrompu et le syndrome sec s'est amendé en quelques semaines.

La xérostomie peut être responsable de la survenue d'inflammation gingivale, de caries dentaires, de douleurs, d'altération du goût, de troubles de l'élocution et elle augmente le risque d'infections opportunistes bactériennes ou fongiques. Elle provoque un inconfort important pour les patients et peut avoir des conséquences qui ne sont pas anodines, notamment en termes d'observance.

Le syndrome sec type xérostomie n'est pas mentionné comme effet indésirable de l'exémestane. La monographie française ne rapporte pas non plus cet effet indésirable pour l'anastrozole mais en revanche elle le rapporte pour le létrozole. En ce qui concerne la sécheresse vaginale, elle est rapportée dans la monographie française comme effet indésirable de l'anastrozole et du létrozole mais pas de l'exémestane. La Base Nationale de Pharmacovigilance comporte plusieurs cas de sécheresse buccale importante avec les inhibiteurs de l'aromatase. Dans certains cas, une amélioration est obtenue avec l'arrêt du traitement mais pas toujours. La littérature médicale rapporte plusieurs articles montrant que les inhibiteurs de l'aromatase affectent la production salivaire (avec la limite que les chimiothérapies préalables peuvent elles-mêmes être responsables de xérostomie). Ainsi, une étude publiée en 2016 (1) a inclus 29 femmes ménopausées ayant eu un cancer du sein dont le traitement par chimiothérapie et/ou radiothérapie était terminé depuis au moins 3 mois et recevant un inhibiteur de l'aromatase (anastrozole, létrozole, exémestane) comparées à un groupe témoin constitué de 29 femmes ménopausées n'ayant pas eu de cancer. Les échantillons de salive prélevés à l'inclusion puis à 6, 12 et 18 mois montraient que les femmes traitées par inhibiteurs de l'aromatase produisaient moins de salive que les femmes non traitées et que la différence entre les femmes traitées/non traitées s'accroissait à 12 et 18 mois. Une autre étude effectuée dans un centre de cancérologie aux Etats-Unis (2) publiée en 2013 avait inclus des femmes traitées pour un cancer du sein depuis au moins 3 mois (28 en cours de chimiothérapie, 52 recevant du tamoxifène et 60 un inhibiteur de l'aromatase (anastrozole, létrozole, exémestane)) comparées à un groupe témoin de 41 femmes ménopausées n'ayant pas eu de cancer. Les femmes traitées par inhibiteurs de l'aromatase présentaient environ 2 fois plus d'effets indésirables au niveau buccal que celles en cours de chimiothérapie. Pour la xérostomie plus spécifiquement, les résultats, significatifs, étaient les suivants :

Traitement en cours	Chimiothérapie	Tamoxifène	Inhibiteurs de l'aromatase	Témoin
% de femmes atteintes de xérostomie	18*	20*	29* #	7

\* significatif avec le groupe témoin ; # significatif avec la chimiothérapie

Bien que la physiopathologie de la survenue de xérostomie en rapport avec la prise d'inhibiteurs de l'aromatase ne soit pas connue, l'importante déplétion en œstrogènes provoquée par ces molécules pourrait être responsable d'un dysfonctionnement des cellules sécrétoires exocrines (3).

(1) Support Care Cancer 2016;24:4815-24.

(2) Spec Care Dentist 2018;38:36-45.

(3) Oral Oncol 2008;44:162-173.

### A QUOI SERT LE CENTRE REGIONAL D'ADDICTOVIGILANCE? QUE PEUT-IL VOUS APPORTER ?

- Il répond à vos questions concernant l'abus ou la dépendance à toute substance active ayant un effet psychoactif, médicamenteux ou non (hormis alcool et tabac).
- Il évalue vos cas de pharmacodépendance et d'abus (médicament ou non).

**Vous pouvez nous contacter à : [pharmacodependance@chru-lille.fr](mailto:pharmacodependance@chru-lille.fr)**