

**SOMMAIRE**

**Editorial**

Grippe A et pharmacovigilance 1

**Littérature**

AINS et grossesse 2

**A suivre...**

Contre-Indication du gel buccal  
de miconazole chez l'enfant de  
moins de 6 mois 2

**Vos questions**

Rôle du ZOMETA® dans la  
survenue d'une uvéite 3

A quel moment est-il  
préférable de prendre un  
traitement par IPP 4

**Vos observations** 3

A propos d'une erreur de  
délivrance :  
LAMISIL®/LAMICTAL®

Ont participé à la réalisation  
de ce numéro :

J. Caron  
S. Gautier  
S. Deheul  
J. Dekemp  
J. Bene  
N. Lemaire  
J. Pamart

# Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 28, août-octobre 2009

## Grippe A (H1N1v) et pharmacovigilance : notre responsabilité

La grippe A (H1N1v) est plus contagieuse que la grippe saisonnière et cela justifie pleinement les mesures de prévention préconisées (lavage des mains, limitation de la diffusion en cas d'éternuement, port de masque ...), mais sa gravité reste difficile à cerner en l'état.

Si les sujets à risque de complications pour la grippe A (H1N1v) ne semblent pas différents de ceux de la grippe saisonnière (sujets âgés, sujets avec néphropathies, cardiopathies ou affections broncho-pulmonaires chroniques, sujets immunodéprimés, obèses, alcooliques, femmes enceintes, nourrissons, enfants et adolescents), la prise en charge thérapeutique de la grippe A (H1N1v) est cependant différente de celle d'une grippe saisonnière puisqu'en préventif comme en curatif :

- Des antiviraux peuvent être proposés, en priorité chez le sujet à risque, alors que cette attitude est rare en cas de grippe saisonnière. Ces antiviraux réduiraient la durée et la sévérité de l'infection s'ils sont administrés dans les 48 heures après le début des symptômes ou après le dernier contact avec un sujet infecté. Notons que, à l'occasion de cette pandémie, le TAMIFLU® ou le RELENZA® ont reçu les approbations des autorités de santé pour être administrés chez le jeune enfant, le nourrisson et la femme enceinte ([http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Pandemie-grippale/Les-antiviraux/\(offset\)/1](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Pandemie-grippale/Les-antiviraux/(offset)/1)).
- La vaccination contre la grippe A (H1N1v) est proposée en plus du vaccin contre la grippe saisonnière. En effet, ce dernier contient une souche H1N1 qui n'immunise pas contre le variant responsable de la pandémie actuelle. La vaccination contre la grippe A (H1N1v) doit être proposée en priorité aux sujets à risque, tout en sachant qu'il faut privilégier pour les enfants et les femmes enceintes, par principe de précaution, le vaccin sans adjuvant (vaccin CEVALPAN®). Les données de pharmacovigilance pour ces vaccins sont indirectes, car issues des essais cliniques et de l'expérience acquise au cours de la pandémie de grippe A (H5N1), mais n'apparaissent pas différentes des données de sécurité des vaccins contre la grippe saisonnière.

Les professionnels de santé sont donc tout naturellement confrontés à des patients s'interrogeant sur le rapport bénéfice/risque de la vaccination ou du traitement antiviral. En l'état des données et dans le cadre d'une pandémie, le bénéfice de la vaccination et de l'utilisation d'antiviraux, principalement axé sur les sujets à risque, apparaît supérieur aux exceptionnels effets indésirables graves rapportés (par exemple : syndrome de Guillain-Barré pour toute vaccination antigrippale, et troubles neuropsychiatriques pour les antiviraux).

Toutefois, face à une vaccination et à une prescription d'antiviraux vraisemblablement massives (plusieurs millions de personnes en France, tous terrains confondus), il nous semble important d'être vigilant à tout événement indésirable grave et/ou inattendu rapporté par le patient ou que vous seriez susceptible d'observer et la déclaration de ces observations auprès de vos centres régionaux de pharmacovigilance apparaît impérative pour confirmer la bonne tolérance de ces produits.

Fiches mémo pratiques :

[http://www.invs.sante.fr/display/?doc=surveillance/grippe\\_dossier/informations\\_pratiques.htm](http://www.invs.sante.fr/display/?doc=surveillance/grippe_dossier/informations_pratiques.htm)

## Brèves de la Littérature :

### *AINS et grossesse*

Une étude ayant pour objectif d'évaluer les connaissances des femmes enceintes en ce qui concernent les traitements de la douleur et l'utilisation des AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) au cours la grossesse vient d'être publiée. Elle a porté sur 250 femmes enceintes, vues en consultation à la maternité publique de l'hôpital de Toulouse. Les caractéristiques sociodémographiques de cet échantillon sont tout à fait comparables à celles de la population générale des femmes enceintes dans la région. Ces femmes étaient interrogées par un pharmacien de l'hôpital selon un questionnaire standardisé. Vingt deux % des femmes interrogées se sont automédiquées au moins une fois depuis le début de leur grossesse, en particulier pour des douleurs. Les médicaments consommés étaient le paracétamol, le phloroglucinol (SPASFON®), l'ibuprofène et l'aspirine. Parmi ces femmes, on peut remarquer que celles qui consommaient régulièrement des AINS comme antalgique avant la grossesse continuent à le faire pendant. De même, il est à noter que pour quelques femmes, la prise d'un AINS pour la douleur leur a été conseillée ou prescrite par un professionnel de santé. Par ailleurs, 40% des femmes interrogées pensent que l'ibuprofène est le plus efficace des antalgiques et 12% pensent que c'est l'aspirine ou le paracétamol.

En ce qui concerne la perception du risque pendant la grossesse, plus de 2 femmes sur 3 ne savent pas que l'aspirine et l'ibuprofène sont des AINS (34% ne savent pas non plus que l'acide niflumique en est un !) et plus d'une femme sur 3 pensent que les AINS ne sont pas dangereux lorsqu'ils sont utilisés en 2<sup>ème</sup> partie de grossesse. Dix huit % des femmes ne savent pas si elles peuvent prendre de l'aspirine au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, et ce chiffre monte à 26% pour l'ibuprofène et 35% pour l'acide niflumique. Au total, seulement 8% des femmes sont avisées du risque lié à l'administration d'un AINS pendant la grossesse alors qu'elles sont 49% à connaître les risques liés à l'alcool et 42% ceux du tabac.

Il ressort de l'ensemble de ces résultats que beaucoup de femmes ignorent les risques liés à l'utilisation des AINS au cours de la grossesse, soit parce qu'elles n'identifient pas la spécialité en tant qu'AINS, soit parce qu'il s'agit de spécialités à prescription médicale facultative auxquelles elles attribuent une totale sécurité d'emploi. Malgré les nombreuses campagnes d'information concernant les risques des AINS en deuxième partie de grossesse (à partir de la 24<sup>ème</sup> semaine

d'aménorrhée, i.e. au 5 mois de grossesse révolus), une meilleure information des femmes enceintes reste donc indispensable. Le rôle des professionnels de santé en contact avec les femmes enceintes est bien sûr primordial dans la délivrance de cette information et une aide visuelle (comme la présence d'un pictogramme comme sur les bouteilles de vin) et l'établissement d'une liste de médicaments contenant des AINS pourraient également être d'une grande utilité.

Pharmacoepidemiol and drug saf 2009 ; DOI : 10.1002/pds

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

#### **Pourquoi une récente contre-indication du gel buccal de miconazole (DAKTARIN) chez le nourrisson de moins de 6 mois a-t-elle été introduite ?**

Cette décision émane du laboratoire et est liée aux modalités d'administration du produit, et non au principe actif et à ses interactions médicamenteuses. Cela ne concerne que la forme gel buccal. En effet, des cas de « cyanose, d'apnée et d'obstruction des voies aériennes supérieures » après application buccale de miconazole ont été rapportés chez des nourrissons, dont on sait que le réflexe de déglutition n'est pas mature (il le devient à partir de l'âge de 6 mois). Dans ces conditions, et par prudence, le laboratoire a contre-indiqué le miconazole gel buccal chez les nourrissons de moins de 6 mois.

**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)**

## Vos Observations :

### A propos d'une erreur de délivrance ...

Une jeune fille de 16 ans présentant une onychomycose se voit prescrire, le 27 avril dernier, de la terbinafine (LAMISIL®). Douze jours après le début du traitement, elle présente des lésions maculo-papuleuses limitées aux pieds suivies, 48 heures plus tard, d'une fièvre à 40°C, d'une dysphagie avec adénopathie cervicale douloureuse qui l'amènent à consulter son médecin traitant. Le médecin évoque une angine, prescrit de la clarithromycine et fait arrêter le traitement en cours qui s'avère ne pas être le LAMISIL® prescrit mais du LAMICTAL® (lamotrigine), délivré par erreur par le pharmacien. L'état de la jeune fille continue à s'aggraver avec extension des lésions cutanées à 60% de la surface corporelle et installation d'un œdème du visage. La patiente est alors hospitalisée en dermatologie où les lésions se complètent avec apparition de bulles et atteinte des muqueuses. Le diagnostic de syndrome de Lyell est alors posé. Le décollement de la surface cutanée finira par atteindre 90% de la surface corporelle, conduisant à un transfert en réanimation. L'évolution, favorable, permettra la sortie de la patiente trois semaines plus tard.

### Nos commentaires

*Cette observation d'erreur de délivrance n'est malheureusement pas isolée<sup>1,2</sup>. On retrouve en effet plusieurs cas graves d'effets indésirables liés à une délivrance erronée de cet antiépileptique à la place de cet antifongique (ou l'inverse !). Les effets indésirables observés étaient comme dans notre observation, des réactions cutanées graves à type de syndromes de Lyell ou de Stevens Johnson ou de réactions d'hypersensibilité.*

*Après cette observation, l'Afssaps a rappelé que « L'attention des professionnels de santé doit être attirée sur ce risque de confusion entre terbinafine (LAMISIL®) et lamotrigine (LAMICTAL®) avec notamment en cas de doute une vérification auprès du médecin de l'indication pour laquelle le médicament est prescrit »<sup>3</sup>.*

1- Ann Dermatol Venereol 2009 ;136 :364-65

2- Neurology 1997 ;49 :893

3-Afssaps, bulletin des vigilances n°46  
[http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/c3ad4581991053899ca6ea97f5435b1f.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/c3ad4581991053899ca6ea97f5435b1f.pdf)

## Vos questions :

### **Faut-il évoquer le rôle du zolédronate (ZOMETA®) dans la survenue d'une uvéite 4 jours après l'administration du traitement ?**

L'analyse de la littérature rapporte de nombreux cas de complications oculaires variées liés à l'utilisation des biphosphonates. Ces complications sont essentiellement des conjonctivites mais aussi des sclérites (inflammation de la sclérotique), des épisclérites et des uvéites (inflammation de l'uvée qui comprend l'iris, les corps ciliaires et la choroïde) (1,2,3,4,5). Les uvéites décrites dans la littérature avec les biphosphonates sont toujours des uvéites antérieures, atteignant l'iris (iritis) ou les corps ciliaires (cyclite) ou les deux (iridocyclite). Dans la plupart des cas, les symptômes (douleurs oculaires, baisse plus ou moins importante de l'acuité visuelle, larmoiements, œil rouge, photophobie...) apparaissent dans les 72 heures qui suivent l'administration du biphosphonate et disparaissent après arrêt du traitement et traitement local (1). Ce sont surtout les aminobiphosphonates qui sont impliqués (alendronate, pamidronate, zolédronate, risédronate) mais un cas sous clodronate a été rapporté. Chez certains patients, ont été observés des rechallenges positifs, soit avec le même biphosphonate, soit avec un autre biphosphonate. D'autres auteurs, au contraire, n'ont pas observé de réapparition des symptômes après réintroduction du même biphosphonate (5) ou d'une autre molécule de la même classe (2).

La base nationale de pharmacovigilance comporte 2 cas d'uvéite sous zolédronate : les symptômes oculaires sont apparus respectivement 2 et 4 jours après la 1<sup>ère</sup> injection et étaient associés dans le 2<sup>ème</sup> cas à de la fièvre et des frissons. Le traitement a été arrêté et dans les 2 cas, l'évolution a été favorable, comme dans l'observation qui a conduit à cette question.

Le mécanisme par lequel ces molécules induisent une inflammation oculaire n'est pas connu mais on sait que les aminobiphosphonates provoquent une élévation des taux de cytokines pro-inflammatoires, dont le TNF-alpha et l'interleukine 6. Les facteurs qui prédisposeraient certains patients à ces effets oculaires ne sont par ailleurs pas identifiés.

(1) MJA 2008;188:370-1.

(2) J Rheum, 2008;35:2458-9.

(3) BMC Cancer 2005 ; 5:156.

(4) Med Oncol 2008;25(2):238-40.

(5) Clin Oncol 2006;18:545-6.

## « A quel moment est-il préférable de prendre un traitement par IPP ? »

Par leur action inhibitrice sur la pompe à protons, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) diminuent la sécrétion acide au niveau gastrique et sont indiqués dans l'ulcère gastro-duodéal, l'oesophagite, les troubles dyspeptiques persistants et le reflux gastro-oesophagien .

Depuis leur mise sur le marché, il y a une vingtaine d'années, les IPP ont démontré leur efficacité. Cependant, des questions subsistent concernant l'optimisation thérapeutique de ces traitements, et notamment sur les modalités de leur prise dans la journée.

### 1/ Prise du matin ou prise du soir ?

D'un point de vue physiologique, la sécrétion acide de l'estomac obéit à un rythme circadien avec un pic de sécrétion entre 22h et 2h, reflétant probablement le tonus parasympathique élevé du début de la nuit. Ainsi, la prise de l'IPP le soir a été longtemps préconisée afin d'éviter ce pic nocturne.

Cependant, il apparaît qu'une prise matinale d'IPP permet de maintenir une valeur de pH gastrique moyenne sur 24 heures plus satisfaisante qu'une prise vespérale. En effet, la période de jeûne précédant le petit déjeuner étant la plus longue du nyctémère, c'est au moment du petit déjeuner que le nombre de pompes activées est le plus important. Les IPP, qui n'agissent que sur des pompes activées, sont donc plus efficaces à ce moment là.

Notons que dans certains cas la prise d'IPP matin et soir est justifiée notamment pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* chez les patients ulcéreux et dans la prise en charge du syndrome de Zollinger-Ellison.

### 2/ Prise avant ou après le repas ?

Trois arguments sont en faveur d'une prise avant le repas : i) le bol alimentaire peut interférer avec l'absorption des IPP au niveau intestinal ; ii) les IPP sont sensibles à l'acidité gastrique (dégradation du principe actif), or l'acidité est plus importante après les repas (cependant, pour remédier à ce problème, ces spécialités ont toutes des formes gastrorésistantes) ; iii) les pompes à protons, actives au moment du repas, ne seront efficacement bloquées que si l'IPP est déjà dans l'organisme, donc pris bien avant le repas.

Aussi, à cette question du meilleur moment de la prise des IPP, la prise avant le repas semblerait la plus logique, mais la question de combien de temps avant le repas reste entière et il n'est pas facile de prendre par exemple de l'OGAST® trente minute avant un repas (cf tableau ci-dessous). Quant à la prise matinale ou vespérale, les monographies ne sont pas toutes renseignées (cf tableau) mais quand elles le sont incitent à la prise matinale. En pratique, il est surtout important que le patient soit observant vis-à-vis de son traitement et qu'il choisisse donc le moment lui convenant le mieux pour cette prise.

IPP	Fixation	Demi-vie	Matin midi ou soir	Prise à jeun	Génériques
<b>Oméprazole</b> <b>MOPRAL®</b>	NR	40 minutes (phase terminale)	NR	NR	Indépendamment de la prise des repas
<b>Esoméprazole</b> <b>INEXIUM®</b>	NR	1,3 heures	NR	NR	NR
<b>Lanzoprazole</b> <b>OGAST®</b>	Réversible	1 à 2 heures	Matin	30 minutes avant le repas	Matin 30 minutes avant le repas
<b>Pantoprazole</b> <b>EUPANTHOL®</b>	NR	1 heure	NR	Avant un repas	Avant un repas
<b>Rabéprazole</b> <b>PARIET®</b>	NR	0,7 à 1,5 heures	Matin	Avant le repas	NR

NR : non renseigné  
Données VIDAL® 2009

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)).