



SOMMAIRE

Editorial 1
Réflexe iatrogénique : penser aux
médicaments prescrits de longue
date

Vos questions 2
Chirurgie bariatrique (CB)
et absorption des médicaments

Littérature 3
Pentosane polysulfate sodique
(ELMIRON®) et maculopathie
pigmentaire

A suivre 3
Produits achetés par internet

Vos observations 4
Gaz hilarant, déficit en vitamine B12
et myélite : à propos d'un cas

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



Brèves de PHARMACOSURVEILLANCE

Numéro 62, Janvier - Mars 2019

EDITORIAL - Réflexe iatrogénique : penser aussi aux médicaments prescrits de longue date

Lors de la survenue d'un potentiel effet indésirable, les professionnels de santé nous interrogent régulièrement à propos de la responsabilité des médicaments les plus récemment introduits et n'évoquent parfois pas ceux que le patient prend au long cours ou ceux qui ont été arrêtés. Nous avons reçu récemment une observation de survenue d'une rhabdomyolyse (élévation du taux de CPK à 20 fois la normale) apparue le lendemain de l'introduction d'un traitement par daptomycine chez une patiente présentant une infection ostéoarticulaire. La daptomycine, dont la responsabilité, à raison, a tout de suite été évoquée par les médecins, a été arrêtée dès la découverte de l'augmentation des CPK. L'analyse du dossier a montré néanmoins que la patiente était également traitée depuis de nombreuses années par pravastatine, molécule connue pour être aussi responsable de rhabdomyolyse, et que celle-ci n'avait pas été interrompue devant l'élévation des CPK. Le Thésaurus des Interactions Médicamenteuses de l'ANSM (mise à jour : mars 2018) stipule que l'association de la daptomycine aux statines est une association déconseillée en raison d'un risque d'addition des effets indésirables musculaires. Dans la littérature médicale, les avis concernant la conduite à tenir en cas d'introduction de daptomycine chez un patient traité par statine divergent⁽¹⁾ : avec une telle toxicité commune, il semble prudent d'arrêter la statine pendant le traitement par daptomycine (quand cela est possible), ou alors de maintenir le traitement par statine en proposant une surveillance clinique et biologique étroite des CPK. En pratique, conformément aux recommandations du RCP de la pravastatine, le traitement doit normalement être interrompu dans les situations suivantes⁽²⁾ : CPK supérieures à 5 fois la normale ; CPK inférieures à 5 fois la normale et signes musculaires importants avec gêne fonctionnelle quotidienne.

Ce cas nous a semblé intéressant puisqu'il illustre bien la tendance à évoquer l'imputabilité des médicaments récemment introduits quand des effets indésirables se présentent, en omettant de penser aux traitements pris depuis de nombreuses années qui pourtant, peuvent participer pleinement à ces effets. La problématique est ainsi fréquemment rapportée pour les atteintes rénales aiguës chez des patients par ailleurs traités par antihypertenseurs de type IEC, sartans et / ou diurétiques. En termes de réflexe iatrogénique, les médicaments prescrits de longue date comptent aussi !

(1) Am J Health-Syst Pharm. 2019 76(4), 206-210.

(2) Mise au point sur les risques musculaires des statines. Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de santé. 2002.

**Journée de Pharmaco/addico vigilance le 8
octobre 2019 «diabète et pharmacovigilance »**

Inscrivez vous

https://webquest.fr/?m=67461_inscription-9-jrpv

QUESTION : Chirurgie bariatrique (CB) et absorption des médicaments

Le cas très intéressant d'un patient qui, après avoir subi une chirurgie bariatrique par bypass, a présenté une réactivation de son hépatite virale chronique de type B, nous a été récemment soumis. La recherche de mutation et de résistance s'étant révélée négative, les médecins ont posé la question d'une inefficacité du traitement après la CB en raison d'une moindre absorption de celui-ci. Ce patient était en effet traité par entécavir (BARACLUDE®) et présentait, avant la CB, une charge virale indétectable. La chronologie de la réactivation virale chez ce patient, bien équilibré et bien observant, pose effectivement la question d'une diminution de l'absorption de l'entécavir.

D'un point de vue général, la CB peut avoir des conséquences sur l'absorption des médicaments qui peuvent être liées :

- aux caractéristiques du médicament (1,2) (taille de la molécule, constantes d'acidité (pka), lipophilie ou hydrophilie et effet de 1^{er} passage hépatique)
- à la diminution de l'acidité observée chez les patients ayant subi une CB (3). Ainsi, une diminution de l'acidité augmente la solubilité des molécules basiques et diminue celle des molécules acides. Par ailleurs, la diminution de l'acidité diminue la désintégration des médicaments solides.

D'un point de vue théorique, ces effets seraient importants pour les molécules absorbées principalement au niveau stomacal, sachant que la plupart des médicaments sont absorbés au niveau intestinal. Les médicaments pour lesquels l'absorption risque d'être le plus perturbée sont donc les molécules de faible biodisponibilité, très lipophiles et/ou subissant un effet de 1^{er} passage hépatique important.

Si un certain nombre de molécules a fait l'objet d'études spécifiques chez les patients ayant subi une CB, c'est loin d'être le cas pour toutes les molécules. Ainsi, pour l'exemple cité ci-dessus, il n'existe pas d'études concernant l'entécavir et la CB; et les éléments retrouvés laissent penser à un impact modéré de la CB sur l'absorption de l'entécavir. En effet, la biodisponibilité de l'entécavir en situation normale est d'au moins 70 %, la molécule est hydrophile et ne semble pas avoir besoin d'un environnement acide pour être absorbée. De plus, elle ne subit pas d'effet de 1^{er} passage hépatique.

En réalité, l'ampleur des modifications pharmacocinétiques des médicaments après CB est très difficile à déterminer. Ainsi, pour certaines molécules qui ont fait l'objet d'études spécifiques, il semblerait que les modifications de biodisponibilité du médicament observées après CB puissent être réversibles, car elles

seraient la conséquence des modifications alimentaires dans les 1^{ères} semaines qui suivent la CB (en raison des repas riches en protéines et pauvres en lipides) se normalisant ensuite lorsqu'une alimentation normale est reprise (4). Par ailleurs, même si l'acidité gastrique diminue après la CB (ce qui devrait théoriquement perturber l'absorption du médicament par diminution de sa dissolution), les auteurs évoquent la possibilité d'une certaine plasticité intestinale avec des ajustements de pH. Les études sont cependant peu nombreuses, portent sur des nombres restreints de patients et mènent souvent à des résultats contradictoires. Si l'on prend par exemple le cas de la warfarine, on retrouve dans la littérature médicale (3) le cas d'une femme ayant eu besoin, après CB, d'une posologie de warfarine 2 fois plus élevée qu'avant la CB. Une autre étude rapporte en revanche une diminution des posologies après la CB avec retour à la posologie initiale 6 mois après. Les auteurs expliquent ces éléments par la perte de poids, les changements au niveau du tractus gastro-intestinal et le régime alimentaire post CB qui est pauvre en vitamine K.

Au total, au vu de ces éléments et exemples, on comprend que les variations de la pharmacocinétique des médicaments après une CB soient complexes et difficiles à prévoir et, pour minimiser les risques de sous ou surdosage, des recommandations sont conseillées en cas de prescription de médicaments chez des patients ayant subi une CB :

- Porter une attention particulière aux médicaments à marge thérapeutique étroite;
- Effectuer, lorsque cela est possible, un suivi régulier des dosages plasmatiques du médicament;
- Privilégier les médicaments administrés sous forme liquide au moins dans les 2 mois suivant la chirurgie;
- Porter une attention particulière aux médicaments nécessitant un environnement acide ou de la nourriture pour être absorbés (comme la carbamazépine, la phénytoïne et la sélégiline);
- Eviter les formes à libération prolongée et les comprimés ou gélules gastro-résistants.

(1) *Clin Pharmacokinet.* 2015 Jun;54(6):573-9

(2) *Obes Rev.* 2010 Jan;11(1):41-50.

(3) *Obes Rev.* 2016 Nov;17(11):1050-1066

(4) *Obes Res Clin Pract.* 2017 Jan - Feb;11(1):108-113

LITTÉRATURE : Pentosane polysulfate sodique (ELMIRON®) et maculopathie pigmentaire

Le pentosane polysulfate sodique (ELMIRON®) est disponible en France depuis 2007 (ATU nominative, ATU de cohorte puis AMM depuis le 2 juin 2017), indiqué dans le traitement du syndrome de la vessie douloureuse caractérisé par des glomérulations ou des ulcères de Hunner chez les adultes souffrant de douleurs modérées à fortes, de mictions impérieuses et de mictions fréquentes. Le résumé des caractéristiques du produit précise que la réponse au traitement doit être réévaluée tous les 6 mois et qu'en l'absence d'amélioration après 6 mois, le traitement doit être arrêté. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont un amincissement ou une perte des cheveux (voire une alopécie) et des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, crampes abdominales, nausées, dyspepsie).

Un article récent fait état d'une série de 6 cas de maculopathie pigmentaire bien documentés chez des patients traités au long cours par pentosane polysulfate sodique lesquels ne présentaient pas de disposition génétique particulière ni d'antécédents familiaux de rétinopathie. Pour ces cas, la posologie quotidienne était de 400 mg/jour (n=5) et 300 mg/jour (n=1). Les délais de survenue observés variaient de 144 à 240 mois. Ces données, bien que très limitées, semblent montrer que la chronicité de l'exposition joue un rôle et supporte l'hypothèse d'une accumulation à long terme d'un métabolite toxique.

Ce nombre limité de cas ne permet bien sûr pas d'établir un lien formel de cause à effet. Mais lorsque l'on sait que la Commission de Transparence de l'HAS a conclu, le 31/08/2018, à un SMR (Service Médical Rendu) faible pour ce médicament, ces éléments incitent à une grande prudence dans la prescription de cette molécule.

Ophthalmology. 2018 Nov;125(11):1793-1802.

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

 @crpv_lille

A SUIVRE

Une alerte de l'ANSM a été lancée le 15 février 2019 à propos du clenbutérol (1). L'analyse récente des comprimés par l'ANSM a montré qu'une des spécialités disponible sur internet, le CLENOX®, contenait des quantités de clenbutérol 5 fois plus importantes que celles annoncées par le fabricant, exposant donc les utilisateurs à une majoration du risque de survenue d'effets indésirables (d'ordre cardiovasculaire à type de tachycardie, hypokaliémie, ischémies myocardiques...) pouvant être fatals. Le clenbutérol (CLENBUTROL®, CLENOX®) est un agoniste des récepteurs bêta-adrénergiques autorisé en médecine vétérinaire comme bronchodilatateur. Il fait partie des substances interdites chez l'homme en France. Il est cependant disponible sur internet et est utilisé par certains sportifs pour ses propriétés anabolisantes et lipolytiques. Cette alerte a le mérite de souligner une réalité désormais courante, de l'accès à des produits de santé via internet, avec le risque d'une malfaçon (inefficacité, risque d'effets indésirables), mais également de l'utilisation de substances non autorisées (stéroïdes anabolisants androgènes, clenbutérol, éphédrine, pseudoéphédrine, phénylpropanolamine, sibutramine, 1,3-diméthylamylamine et 2,4-dinitrophénol).

En France, des compléments alimentaires à base de protéines et créatine sont autorisés et peuvent aussi être impliqués dans la survenue d'effets indésirables. On retrouve ainsi plusieurs cas dans la littérature médicale, chez des patients consommant des suppléments à base de protéine du lactosérum (ou WHEY protéines); « Gainer » (mélange de protéines et glucides), de créatine, dans le cadre du bodybuilding, d'hépatotoxicité à type de cholestase, de lésions hépatiques et d'ictères chez des patients sans antécédents particuliers ni traitement en cours, ne consommant ni drogues, ni alcool et pour lesquels aucune étiologie virale ou auto-immune n'était retrouvée (2,3,4,5). Dans quelques cas, les atteintes hépatiques étaient confirmées à la biopsie. Les symptômes cliniques semblent se manifester en moyenne 1 mois après le début de la supplémentation, et le retour à la normale, après l'arrêt des suppléments, varie entre 2 semaines et 6 mois.

Il est donc essentiel d'être informé que ces médicaments ou compléments alimentaires trouvés sur internet ne sont pas dépourvus d'effets, « bénéfiques » peut-être, mais également indésirables parfois graves !

(1) <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-alerte-sur-les-risques-pour-la-sante-des-produits-a-visee-anabolisante-ou-amaigrissante-CLENOX-R-et-STANOX-10-R-de-Pacific-Pharmaceutical-Company-LTD.-Malay-Tiger-vendus-sur-internet-Point-d-information>

(2) Semin Liver Dis. 2008 May

(3) Ann Pharmacother. 2013J ul-Au

(4) Mil Med. 2013 Oct

(5) Ann Hepatol. 2012 Jul-Aug;11(4):564-9.

VOS OBSERVATIONS - Gaz hilarant, déficit en vitamine B12 et myélite : à propos d'un cas

Nous avons évoqué dans un précédent numéro des Brèves (n° 59 d'avril-juin 2018), le mésusage à visée récréative de cartouches de protoxyde d'azote (N₂O) ou « gaz hilarant ». Ces cartouches destinées initialement à un usage culinaire (préparation de crème chantilly par exemple), sont détournées de leur usage et inhalées, le plus souvent via des ballons de baudruche. Les consommateurs recherchent les effets euphorisants et enivrants du gaz. Les effets indésirables liés à cette consommation, même ponctuelle, sont bien connus : on peut citer, entre autres, nausées, céphalées, confusion, conduites à risques voire perte de connaissance par asphyxie ou arythmie. En revanche, les effets liés à une consommation chronique sont encore peu décrits. Parmi ceux-ci, la survenue d'une carence symptomatique en vitamine B12 commence à être signalée. Une notification faite auprès du Centre d'Addictovigilance des Hauts-de-France en apporte un exemple marquant.

Un jeune homme de 18 ans est hospitalisé en raison de la survenue de douleurs aux quatre membres, de paresthésies des extrémités et de difficultés à la marche. Les examens retrouvent une myélite cervicale étendue, une carence en vitamine B12 (< 0,2 ng/ml, la normale N étant entre 0,2 et 1 ng/ml), une baisse du nombre d'érythrocytes (3,8 x 10¹²/l) et une légère augmentation de l'homocystéine totale plasmatique (28 µmol/l, N < 14 µmol/l). Une corticothérapie associée à la prégabaline est instaurée ainsi qu'une supplémentation en vitamine B12 ; une prise en charge rééducative est mise en place. Dix semaines après son entrée en hospitalisation, l'état du patient s'est amélioré mais il présente toujours des difficultés pour courir et des paresthésies des membres inférieurs. Lors de la visite de contrôle, il indique au praticien une consommation avant les premiers symptômes, de 150 cartouches de protoxyde d'azote par jour durant 3 mois, à visée récréative.

Le protoxyde d'azote inactive la vitamine B12 en oxydant son ion Cobalt. Il en résulte une inhibition de l'action de la méthionine synthétase et une altération des gaines de myéline entraînant des polyneuropathies.

Ce phénomène a été - rarement - observé chez des patients ayant bénéficié d'une anesthésie comportant du N₂O. Avec l'augmentation des consommations de gaz pur à but récréatif, il est possible que des troubles neurologiques de ce type soient de plus en plus souvent retrouvés. Certains éléments demeurent actuellement mal connus : à partir de quelle quantité de N₂O, la carence en vitamine B12 peut-elle survenir ? A quelle fréquence de consommation ? Existe-t-il des facteurs prédisposants ? La notification des cas auprès des centres de Pharmaco / Addictovigilance permettra d'en savoir davantage sur ce phénomène en expansion.

Hsu C-K *et al.* Myelopathy and polyneuropathy caused by nitrous oxide toxicity : a case report. American Journal of emergency Medicine (2012) **30**,1016.e3-1016.e6

Kenmegne C. *et al.* Neurotoxicité du protoxyde d'azote par carence en vitamine B12. Revue Neurologique (2015), 171, A108

Chaugny, C *et al.* Carence en vitamine B12 par toxicité du protoxyde d'azote: une cause méconnue de sclérose combinée de la moelle. La Revue de Médecine Interne (2014), 35(5), 328-332

Massey, T. *et al.* Nitrous oxide misuse and vitamin B12 deficiency. Case Reports (2016) bcr2016215728.

Aubart, F. C. *et al.* Troubles neurologiques par carence en vitamine B12 déclenchés par le protoxyde d'azote. Revue Neurologique (2007), 163(3), 362-364.

Layzer, R. (1978). Myeloneuropathy after prolonged exposure to nitrous oxide. The Lancet, 312(8102), 1227-1230.

Nous vous informons que le CRPV s'est doté d'un site internet : <http://www.pharmacovigilance-npdc.fr>

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 !