

Centre Régional de
Pharmacovigilance Nord – Pas-de-
Calais et

Centre d'Addictovigilance des
Hauts-de-France

C.H.U. Lille

Place de Verdun

59037 Lille Cedex

Ligne directe : 03 20 96 18 18

Ligne CHU : 03 20 44 54 49

Fax : 03 20 44 56 87

E-mail : pharmacovigilance@chu-lille.fr

E-mail : pharmacodependance@chu-lille.fr

Site : <http://pharmacovigilance-npdc.fr>



@crpv_lille

SOMMAIRE

Editorial

Les quinolones : améliorer encore 1
et toujours leur bon usage

Question

Les arômes dans les médicaments 2
sont-ils à risque ?

A suivre

Erreurs médicamenteuses : 2
attention au respect des
formulations galéniques !

Question

Immunothérapie sublinguale 3
allergénique et œsophagite à
éosinophiles

Addictovigilance

Enquête nationale OSIAP 2023, 4
focus OZEMPIC® et TRULICITY®

Addictovigilance

Résumé du bulletin 4
d'Addictovigilance n°20 consacré
aux benzodiazépines

Ont participé à la réalisation

de ce numéro : J. Béné, S. Bergeron,
R. Bordet, A-S. Caous, L. Carton, S.
Deheul, J. Dekemp, L. Gaboriau, S.
Gautier, C. Guyot, L. Herrera, L.
Huleux, C. Potey, J. Pamart



Brèves de PHARMACO-ADDICTOVIGILANCE Numéro 78 : Juillet – Septembre 2023

EDITORIAL - Les quinolones : améliorer encore et toujours leur bon usage

Nous recevons régulièrement encore des observations de Pharmacovigilance en lien avec la prise des fluoroquinolones (FQ). Celles-ci décrivent notamment des usages hors-AMM mais également des maintiens de traitement malgré la survenue de symptômes évocateurs d'effets indésirables caractéristiques de ces médicaments.

Pour rappel, les risques liés à la prise des FQ sont très bien établis et ont conduit depuis plusieurs années à restreindre les indications de prescription de ces molécules : troubles musculosquelettiques (douleurs et ruptures tendineuses en particulier), cardiovasculaires (troubles du rythme), dermatologiques à type de photosensibilité, neuropsychiatriques (troubles psychotiques)... Ils peuvent se révéler, pour certains, sévères par leur caractère invalidant mais également persistant parfois. Comme le rappelait une nouvelle fois l'ANSM cet été 2023 (<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/fluoroquinolones>), pour limiter ces risques, **il est important de respecter les indications et les non-indications de ces antibiotiques** : entre autres, ils ne doivent plus être prescrits en 1^{ère} intention dans la cystite non compliquée, l'exacerbation aiguë de bronchite chronique et de BPCO, la rhino-sinusite bactérienne aiguë et l'otite moyenne aiguë.

Bien que leur prescription ait drastiquement diminuée grâce aux campagnes de bon usage, les FQ restent encore trop largement prescrites et de manière non justifiée (1-3). Les prescriptions hors recommandations concernent essentiellement les otites, les bronchites et les infections urinaires.

Avant de débiter un traitement par FQ, les patients doivent également être informés des potentiels effets indésirables associés à leur usage. Le traitement doit être immédiatement interrompu dès les premiers signes d'effet indésirable grave et les patients sont invités à contacter leur médecin pour avis médical. Il est aussi indispensable que **le professionnel de santé soit attentif à toute plainte clinique venant d'un patient traité par FQ et qu'il évalue le risque iatrogène**, avec, si nécessaire, l'aide de son Centre Régional de Pharmacovigilance. Si l'étiologie médicamenteuse ne peut être écartée, le traitement doit être suspendu.

1. ENCEPP. Study of Impact of EU Label Changes for Fluoroquinolone Containing Medicinal Products for Systemic and Inhalation
Use <https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?sessionId=NoWZE6tmHOZhERKP5kV5CV7t8JVVoSGVt1C3vSKRHPAl1BMzNvHj1533773749?id=46976>
2. Pharmacofact. Les fluoroquinolones doivent être évitées en pratique courante.
<https://sfpt-fr.org/pharmacofact-blog/1774-f009-les-fluoroquinolones-doivent-%C3%AAtre-%C3%A9vit%C3%A9es-en-pratique-courante>
3. ANSM. Antibiotiques de la famille des fluoroquinolones administrés par voie systémique ou inhalée : rappel des restrictions d'utilisation. <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/antibiotiques-de-la-famille-des-fluoroquinolones-administres-par-voie-systemique-ou-inhalee-rappel-des-restrictions-dutilisation>

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@chu-lille.fr

🐦 @crpv_lille

Vos questions : les arômes dans les médicaments sont-ils à risque ?

Nous avons récemment été interrogés sur les risques liés à l'utilisation d'arômes dans les médicaments.

La première question portait sur le risque d'interaction médicamenteuse avec l'huile essentielle (HE) de pamplemousse présente dans l'arôme de certains médicaments.

Pour rappel, les substances chimiques présentes dans le pamplemousse et impliquées dans les interactions médicamenteuses sont les furanocoumarines (1). Certains médicaments peuvent contenir des arômes de pamplemousse composés d'HE de pamplemousse. Une étude *in vitro* s'est attachée à tester l'activité inhibitrice des composants d'une HE de pamplemousse industrielle sur le CYP450 3A4 intestinal : cette étude mettait en évidence une puissante activité inhibitrice de la bergamottine (une furanocoumarine) (2). D'un point de vue théorique, l'HE de pamplemousse pourrait donc avoir une action inhibitrice sur les CYP450 3A4. En ce sens, une étude s'intéressant au risque d'interaction entre certaines eaux aromatisées administrées pendant 4 semaines et la prise d'erlotinib et de géfitinib (substrats du CYP450 3A4) chez des rats mâles, retrouvait une augmentation significative des C_{max} (95 % et 58 % respectivement) et des AUC (200 % et 203 % respectivement) de l'erlotinib et du géfitinib chez les animaux exposés à de l'eau aromatisée au citron vert (le citron vert contient des polyphénols et de la bergamottine comme le pamplemousse) (3). Aucune étude en clinique n'a confirmé ce risque. Par ailleurs, lorsque l'HE de pamplemousse est utilisée en tant qu'arôme, sa présence ne peut pas dépasser 2 % de la formule totale du médicament aromatisé, or à cette concentration-là, le risque d'un effet inhibiteur significatif des furanocoumarines semble très limité (4). Ainsi, si une interaction ne peut être écartée sur un plan théorique avec l'HE de pamplemousse, elle semble cependant limitée par les concentrations de l'arôme dans la formule du médicament.

La seconde question concernait le risque d'allergie chez un patient allergique à la banane et consommant un médicament contenant un arôme à la banane. La société espagnole d'allergologie et d'immunologie clinique rappelait que les arômes les plus à risque d'allergie étaient ceux d'origine naturelle, en particulier ceux dérivant des fruits, mais que ces arômes étaient le plus souvent modifiés chimiquement, réduisant ainsi le risque d'allergie (5). Dans la littérature, quelques références décrivent des réactions allergiques liées à la présence d'arômes, dont un article issu du *Journal of Allergy and Clinical Immunology* qui décrivait un cas de réaction allergique sévère à un arôme banane, survenu chez une enfant de 8 ans connue pour une allergie à la banane (6). Elle survenait dans l'heure suivant la prise d'un antibiotique contenant de l'essence naturelle de banane. L'immunoblot révélait une réaction IgE médiée contre les protéines allergisantes présentes dans l'essence de banane ainsi que dans le fruit. Ainsi, le risque, pour une personne allergique à un fruit, de développer une réaction allergique en consommant un médicament contenant un arôme de ce même fruit semble dépendre de la nature de ce dernier et serait en particulier possible si l'arôme est naturel.

1. Bailey et al. CMAJ 2013. 2. César et al. J Nat Prod. 2009. 3. DGCCRF. Les huiles essentielles. <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Huiles-essentielles#:~:text=Les%20huiles%20essentielles%20provenant%20de,ordre%20de%20%20%25%20maximum>. 4. Almomen, A et al. PeerJ 2020. 5. Berasategui MT et al. J Investig Allergol Clin Immunol 2011. 6. Matheu et al. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2000.

A suivre : erreurs médicamenteuses : attention au respect des formulations galéniques !

A partir de *PharmacoVigilance 44, CRPV de Nice*

Le non-respect d'une forme galénique expose le patient à un risque de surdosage ou de sous dosage médicamenteux. En effet, la répartition du principe actif dans une forme galénique non sécable n'est pas nécessairement homogène. Concernant les comprimés, seuls ceux comportant la mention «comprimés sécables» (conditionnement et notice) peuvent être coupés pour réaliser des demi-doses. Il ne faut surtout pas se fier à la présence d'une barre de cassure sur le comprimé dont la fonction peut uniquement être de faciliter la prise du comprimé en le coupant en deux parties, notamment en cas de troubles de la déglutition et/ou de gros comprimé. Il convient donc de bien faire la différence entre une **barre de confort** et une **barre de sécabilité**.

D'autres formulations galéniques sont concernées, notamment les suppositoires qui ne doivent pas être coupés sauf mention contraire (Ex : Doliprane 100 mg suppositoires sécables), ou encore certains ovules et patchs. En cas de doute, il convient de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit ou de contacter votre Centre Régional de Pharmacovigilance.



Question : immunothérapie sublinguale allergénique et œsophagite à éosinophiles ?

En Août 2023, nous avons été interrogés sur l'imputabilité des traitements de la gamme OSIRIS® (immunothérapie sublinguale allergénique, préparée spécialement pour un seul individu) dans la survenue d'une œsophagite à éosinophiles chez un patient de 20 ans traité depuis plus de 4 ans.

La notice de ce médicament fait, en effet, mention de cas isolés d'œsophagites rapportés au cours d'un traitement par OSIRIS®.

Pour rappel, l'œsophagite à éosinophiles (EoE) est une atteinte multifactorielle pouvant résulter d'une combinaison de prédispositions génétiques, dysfonction de la barrière épithéliale, facteurs de risques environnementaux et sensibilisation à un/des allergène(s) (1). Certains patients allergiques à la cacahuète, par exemple, peuvent présenter une éosinophilie œsophagienne préexistante avant l'instauration de l'immunothérapie allergénique orale (ITO) (2). De plus, la prévalence de l'EoE chez les patients présentant une allergie alimentaire IgE-médiée est plus élevée que dans la population générale (3). Dans la littérature, tandis que les symptômes gastro-intestinaux immédiats et retardés sont fréquents, les atteintes gastrointestinales à éosinophiles, dont principalement les EoE, sont décrites comme des atteintes rares qui peuvent compliquer une ITO et sublinguale (ITSL) (1).

Une méta-analyse de 2014 retrouvait une EoE chez 2,7 % des patients traités par ITO (4). Une revue plus récente retrouvait un taux d'EoE ou de symptômes possiblement liés à l'EoE pouvant varier de 5,1 % sur la base des cas confirmés par biopsie à 34 % de cas de symptômes gastrointestinaux possiblement liés à l'EoE (douleurs abdominales, vomissement) ressentis par les patients recevant l'ITO. L'apparition de symptômes évoquant l'EoE peut survenir à n'importe quel moment du protocole d'ITO (quelques jours à plusieurs années après l'initiation du traitement) et jusqu'à plus d'un an après la fin de ce protocole (1,5). Les données concernant la survenue d'une atteinte gastrointestinale à éosinophiles lors d'un traitement par ITO (pour les allergies alimentaires) sont assez fournies, issues de cas ou séries de cas, d'études de cohorte rétrospectives, prospectives ou encore d'essais cliniques contrôlés randomisés (1). Concernant l'ITSL souvent utilisée pour la rhinite allergique ou l'asthme, les symptômes gastro-intestinaux sont moins fréquents et la survenue d'EoE n'est à ce jour décrite que dans quelques cas publiés (6 – 12). Dans tous les cas décrits, l'arrêt du traitement a permis une amélioration des symptômes et/ou une rémission histologique semblant indiquer un processus réversible.

Les mécanismes impliqués dans la survenue de l'EoE ne sont pas élucidés. Les effets immunologiques de l'ITO/ITSL sont complexes et impliquent des modifications de la réponse cytokinique, une réduction des niveaux d'IgE spécifiques de l'allergène, une augmentation des IgG4 spécifiques de l'allergène, des lymphocytes T régulateurs et une diminution de la réponse immunitaire TH2 (1). L'ITSL pourrait (comme l'ITO), par une exposition chronique à l'allergène (avec une barrière épithéliale œsophagienne potentiellement altérée chez ces patients), induire une stimulation chronique du système immunitaire avec activation des éosinophiles et de certains lymphocytes T et relargage de cytokines comme l'IL-10 et l'IL-5 (1). Le bénéfice d'une association avec certains traitements comme l'omalizumab ou le dupilumab (qui a un effet global anti-TH2) est étudié afin de réduire le risque d'EoE lors d'une ITO (13).

La Base Nationale de Pharmacovigilance recense 6 cas d'EoE dans lesquels une immunothérapie allergénique orale était le seul traitement suspecté. Il s'agissait dans 5 cas de solutions d'extraits allergéniques sublinguales (Acarizax® 1 cas, Grazax® 2 cas, Osiris® 2 cas) et dans un cas les extraits allergéniques étaient sous forme de comprimés à administration sublinguale (Oralair®) avec des délais de survenue allant de quelques jours à 19 mois (dont deux cas de réintroduction positive).

Au total, cet effet indésirable, bien que rare, est bien décrit avec les ITO et il est important de rappeler qu'un avis médical est requis en cas de symptômes gastro-œsophagiens sévères ou persistants tels qu'une dysphagie ou une dyspepsie pouvant faire évoquer une EoE.

1.Votto et al. *Pediatric Allergy and Immunology* 2011. 2.Wright et al. *Frontiers in immunology* 2018. 3.Hill et al. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2017. 4.Lucendo et al. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2014. 5.Petroni et al. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2018. 6.Kawashima et al. *Allergology International* 2018. 7.Wells et al. *Case Reports* 2018. 8.Rokosz et al. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2017. 9.Béné et al. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2016. 10.Antico et al. *Journal of allergy and clinical immunology* 2014. 11.Miehlke et al. *Case reports in gastroenterology* 2013. 12.Bauer et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: Global* 2023. 13.Jin et al. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2020.

SAVE THE DATE : semaine du 13 au 17 novembre 2023
Journées de Pharmacovigilance et Addictovigilance en ligne
CRPV d'Amiens et de Lille et CEIP de Lille
Ouverture des inscriptions à venir !

Addictovigilance : l'enquête nationale OSIAP 2023, focus sur OZEMPIC® et TRULICITY®.

Dans le cadre de l'enquête nationale OSIAP 2023 (Ordonnance Suspecte – Indicateur d'Abus Possible), plusieurs officines de notre région nous ont signalé des ordonnances suspectes concernant les antidiabétiques injectables OZEMPIC® (sémaglutide) et TRULICITY® (dulaglutide).

Les critères de suspicion relevés par les pharmaciens portent en premier lieu, sur des erreurs d'orthographe et l'absence de carte Vitale. Des demandes de délivrances pour plusieurs mois et/ou « pour départ à l'étranger » sont également rapportées. Les ordonnances circulant dans les départements du Nord, du Pas de Calais et de l'Oise sont des ordonnances créées ou scannées dont seuls le nom du patient et la date sont modifiés. Elles portent l'en-tête de services hospitaliers ou de médecins généralistes établis dans des secteurs géographiques éloignés des officines dans lesquelles elles sont présentées. DOLIPRANE® et capteurs Freestyle® sont souvent associés sur la même prescription.

Si, de janvier à avril 2023, l'OZEMPIC® était le médicament analogue du GLP-1 prescrit sur ces fausses ordonnances, nous constatons depuis fin avril 2023 que les ordonnances falsifiées circulantes ne concernent désormais plus OZEMPIC® mais TRULICITY®. Ce changement fait probablement suite à la publication par l'ANSM le 01/03/2023 d'un article à destination des médecins et pharmaciens rappelant l'utilisation adéquate de l'OZEMPIC® et faisant part de son mésusage dans un but de perte de poids (1).

Nous appelons à votre vigilance lors de la délivrance de ces antidiabétiques injectables et vous invitons à déclarer auprès de votre CEIP d'Addictovigilance, les ordonnances suspectes que vous seriez amenés à repérer. D'autre part, l'usage des analogues de GLP-1 n'est pas sans risque, des effets indésirables potentiellement graves tels que des pancréatites, des hypoglycémies, des troubles digestifs peuvent survenir.

Si vous observez des effets indésirables graves ou inattendus, déclarez-les sur le portail du Ministère chargé de la Santé : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

(1) <https://ansm.sante.fr/actualites/ozempic-semaglutide-un-medicament-a-utiliser-uniquement-dans-le-traitement-du-diabete-de-type-2>

Addictovigilance : résumé du bulletin d'Addictovigilance n°20 consacré aux benzodiazépines.

Le dernier bulletin « **Addictovigilance** » publié par le réseau des CEIP-Addictovigilance, paru en juin (1), propose un bilan sur le mésusage des benzodiazépines (BZD) et apparentés (zolpidem, zopiclone) en France.

Ces molécules anxiolytiques et/ou hypnotiques connues pour leur potentiel d'abus et de dépendance font l'objet de suivis par les centres d'Addictovigilance depuis des années. Ces suivis ont permis la mise en place de différentes mesures à la fois d'information sur le bon usage médicamenteux et de prévention, notamment par le renforcement des conditions de prescription et de délivrance.

Cependant, les différents outils des CEIP-A montrent la persistance des mésusages et également l'apparition de nouveaux signaux tels que l'augmentation du nombre de consommateurs mineurs ou l'association des BZD à la prégabaline ou au cannabis. Une molécule attire particulièrement l'attention : il est, en effet, montré une augmentation de l'usage récréatif de l'**oxazépam** (SERESTA®). Dans les résultats 2021 de l'enquête OPPIDUM, cette molécule arrive en tête des BZD les plus consommées avant diazépam et zopiclone. Elle est également retrouvée dans l'enquête OSIAP 2021 portant sur les ordonnances suspectes présentées en pharmacies de ville.

La surveillance de ces médicaments à risque reste donc toujours d'actualité depuis la prescription jusqu'à la délivrance au patient.

Déclarez les cas d'abus et de dépendance et retrouvez les bulletins des CEIP-A sur le site <https://addictovigilance.fr/>

(1) Addictovigilance n°20, juin 2023 Mésusage et abus des benzodiazépines et apparentés : où en est-on ??

OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

OSIAP : Ordonnance Suspecte Indicateur d'Abus Possible