

SOMMAIRE

Editorial	1
La France sécurise l'usage du tramadol et de la codéine	
Addictovigilance	2
Poudre énergisante à sniffer : le gouvernement dit stop	
A suivre ...	2
AOD, génériques et risque d'erreur médicamenteuse	
Quels risques à la consommation d'huile de soja en tant qu'excipient ?	3
Questions	3
IRS et hypoglycémie	
Tacrolimus et effet antabuse	4

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

Brèves de PHARMACO-ADDICTOVIGILANCE Numéro 82 : Juillet – Septembre 2024

EDITORIAL : La France sécurise l'usage du tramadol et de la codéine

A l'heure où l'usage (et le mésusage) de ces produits est en constante augmentation dans notre pays, de nouvelles mesures de prescription ont été actées. Ainsi, à partir du 1er décembre 2024, le tramadol et la codéine (ainsi que la dihydrocodéine), seuls ou en association à d'autres principes actifs, devront être prescrits sur une ordonnance sécurisée sur laquelle devra apparaître en toutes lettres le dosage, la posologie et la durée de traitement (1). Par cette décision, la durée maximale de prescription de la codéine est réduite à 12 semaines, comme c'était déjà le cas pour le tramadol. Les prescriptions établies avant le 1er décembre 2024 resteront valables jusqu'à leur terme. Cette décision complète un ensemble de mesures prises ces dernières années, à savoir pour la codéine, une prescription médicale depuis 2017, et pour le tramadol, une prescription réduite à une durée maximale de 3 mois depuis avril 2020 et la mise à disposition depuis avril 2024 de boîtes à 10 ou 15 comprimés en complément des boîtes de 30, pour les traitements de plus courte durée.

Ces mesures de précaution font écho aux problématiques liées à l'usage des opioïdes en France (abus, dépendance, falsification d'ordonnances..) soulignées chaque année par le travail des CEIP (Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) et en regard, à la « crise des opioïdes » aux Etats-Unis, toujours malheureusement d'actualité depuis de nombreuses années.

Cette décision qui sécurise un peu plus encore l'usage de ces antalgiques ne doit néanmoins pas nous faire baisser la garde. Vigilants toujours prêts !

1. Une ordonnance sécurisée pour la codéine et le tramadol à partir du 1er décembre. Service-Public 2024. Consulté sur <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A17699#:~:text=Pour%20mieux%20appr%C3%A9hender%20l'exposition,du%201er%20d%C3%A9cembre%202024> le 2/10/2024

SAVE THE DATE semaine du 25 au 29 novembre 2024

Journées de Pharmacovigilance et Addictovigilance des CRPV d'Amiens et de Lille et CEIP de Lille

Cette année, nous vous proposons un format **WEBINAIRE** :

- sur 5 jours
- pendant la pause méridienne
- des interventions sur 1 heure et en direct pour plus d'interactions
- les vidéos seront disponibles sur notre chaîne YouTube

Programme détaillé à venir

Inscriptions gratuites →



A SUIVRE Quels risques à la consommation d'huile de soja en tant qu'excipient ?

Certains médicaments contiennent parmi leurs excipients du soja sous forme d'huile raffinée. Or, il est établi que chez des patientes aux antécédents de fibrome ou de cancer hormono-dépendant, la consommation de soja est déconseillée. En effet, les dérivés flavonoïdes présents dans le soja ont des effets phyto-œstrogéniques sur les cellules utérines. (1) Or les fibromes, développés aux dépens de cellules musculaires utérines, sont sensibles aux œstrogènes.

La consommation d'isoflavones à travers l'alimentation, les compléments alimentaires ou les médicaments n'est à l'heure actuelle que peu étudiée : l'AFSSA (aujourd'hui ANSES) et l'AFSSaPS (aujourd'hui ANSM) précisaient en 2005 qu'il n'avait pas été observé « d'effet indésirable de toxicité générale jusqu'à 1mg/kg de poids/jour » d'isoflavones et que « les données étaient insuffisantes pour répondre au-delà de cette dose ». Ils recommandaient également de limiter les apports en phyto-œstrogènes chez les nourrissons, les femmes enceintes et les femmes aux antécédents de cancer hormonaux-dépendants. (2)

La production d'huile de soja raffinée utilisée comme excipient dans l'industrie pharmaceutique comprend le plus souvent (mais pas toujours) des étapes d'extraction à l'alcool ou de purification thermique durant lesquelles les isoflavones sont dénaturées de manière définitive. (3)

Ainsi, le risque lié à la présence de phyto-œstrogènes actifs dans les médicaments contenant de l'huile de soja raffinée en tant qu'excipient semble être limité par le mode d'extraction et par la quantité réduite qui qualifie la désignation comme excipient. Par contre, la question des quantités précises dans le cadre des compléments alimentaires reste entière. De plus, il n'est pas toujours possible de connaître le mode d'extraction de l'huile de soja, dont certaines (extraction à froid par exemple) permettent de préserver tous les composés actifs du soja.

1. Kayisli et al. J Clin Endocrinol Metab. 2002. 2. AFSSA et AFSSaPS. Sécurité et bénéfices des phyto-œstrogènes apportés par l'alimentation. 2005. Consulté sur rapport.afssaps.pdf le 25/09/2024. 3. Rizzo. Antioxydants 2020.

QUESTION : Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) peuvent-ils être à l'origine d'épisodes d'hypoglycémies ?

C'est la question que nous a posé un médecin à l'occasion d'hypoglycémies à répétition chez une de ses patientes, observées dans un contexte d'augmentation de traitement par sertraline de 50 à 150 mg/j depuis 15 jours. Le bilan étiologique est négatif.

Les hypoglycémies sont effectivement possibles avec les IRS, dans des conditions d'intoxication médicamenteuse ou lors d'utilisations chroniques. Ces hypoglycémies sont observées chez des patients diabétiques, mais également chez les patients non-diabétiques. Plusieurs mécanismes sont évoqués : (i) une fixation sur des récepteurs sérotoninergiques via les endorphines, favoriserait l'utilisation musculaire du glucose ; (ii) une modification de la réponse des hormones de contre-régulation en cas d'hypoglycémie (adrénaline, noradrénaline, glucagon, cortisol) qui sont augmentées et amènent à une rupture de l'équilibre glycémique ainsi qu'à des défauts de perception des signes d'hypoglycémie (1-3). Dans le cas d'une intoxication sévère avec venlafaxine et citalopram, une patiente non-diabétique a présenté des hypoglycémies persistantes pendant trois jours qui se sont résolues avec l'utilisation d'octréotide. Ce médicament a déjà été utilisé hors-AMM dans le traitement des hypoglycémies aux sulfamides, ainsi que dans le traitement des intoxications à la venlafaxine (4).

Ainsi, l'induction des hypoglycémies à répétition chez cette patiente, est possiblement en lien avec l'augmentation de son traitement.

1. Sanders et al. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008. 2. Sawika et al. Diabetes Care 2001. 3. Briscoe et al. Diabetes 2008. 4. Viard et al. Toxicologie Analytique & Clinique 2016.

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

QUESTION : Tacrolimus et effet antabuse

Nous avons reçu l'observation d'une patiente traitée en accès précoce par collyre à la ciclosporine et qui doit en changer en raison de l'arrêt de l'accès précoce. Elle reçoit alors un traitement par collyre de tacrolimus. Quinze jours après, la patiente présente une réaction allergique à l'occasion de la consommation d'un quart de verre de vin (photo 1). Quelques jours plus tard, elle présente une deuxième réaction allergique après la consommation d'une salade avec une vinaigrette préparée à base de vinaigre de cidre, sans aucune boisson alcoolisée consommée depuis la première réaction (photo 2). La patiente rapporte la même réaction, lorsqu'elle utilise une pommade au tacrolimus 0,1%.



Photo 1



Photo 2

La survenue d'une « intolérance » à l'alcool est décrite chez des patients qui utilisent le tacrolimus par voie topique (crème ou collyre, 6 à 7% des patients concernés). Cela se traduit par un flush, dans les minutes qui suivent l'ingestion d'alcool, situé au niveau des zones d'application de la crème ou du collyre et quelquefois plus largement autour de ces zones. Il n'y a pas de signes systémiques associés et l'intensité du flush varie selon les individus. Ce flush disparaît en moins d'une heure, mais réapparaît à chaque consommation d'alcool (ou de médicament dont les excipients contiennent de l'alcool) tant que le patient est traité par tacrolimus. Toutefois, après quelques semaines, cette intolérance à l'alcool disparaît complètement. Le mécanisme est inconnu mais évoque un effet antabuse, via l'acétaldéhyde.

Nous avons ici tous les éléments d'un cas d'école en pharmacovigilance : un changement de spécialité en raison de contraintes administratives (cela aurait pu être en raison de rupture de stock) qui oblige à trouver une spécialité de substitution, qui comporte son lot de risque (problématique abordée déjà dans le cadre de l'enquête CIRUPT (*Conséquences Iatrogènes d'une RUPTure de stock*, qui est une étude sur les conséquences des ruptures de stock de médicaments) ; une interaction médicamenteuse avec un composé alimentaire (les interactions médicamenteuses ne sont pas qu'entre médicaments) ; une réaction surprenante, survenant avec des fifrelins du dit composé alimentaire (vinaigre de cidre) ; mais des arguments chronologiques forts, une réintroduction positive et une réaction qui récidive avec la molécule sous une autre forme. Tout cela évoque clairement un effet indésirable médicamenteux.

Nous remercions la patiente de son accord à la diffusion des photos.

A quoi sert le Centre Régional de Pharmacovigilance ?

Que peut-il vous apporter ?

- Il répond à vos questions sur le médicament (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),
- Il recueille et expertise les suspicions d'effets indésirables médicamenteux,
- Il vous aide dans le diagnostic et la prise en charge des effets indésirables médicamenteux.