

## SOMMAIRE

### Editorial

Anticoagulants oraux directs : du nouveau 1

### Littérature

Antidépresseurs et risque 2  
suicidaire

### A suivre :

Recommandations des 2  
triptans

### Vos questions

Métronidazole et effet 3  
antabuse : mythe ou  
réalité ?

### Vos observations

Hypersensibilité aux 4  
généralistes

Ont participé à la réalisation  
de ce numéro :

M. Auffret  
J. Béné  
J. Caron  
J.-N. Chatelet  
J. Dekemp  
S. Gautier  
B. Lelièvre  
J. Pamart  
M. Rochoy

## EDITORIAL – Anticoagulants oraux directs : du nouveau

Cet été, deux études de pharmaco-épidémiologie portant sur les Anticoagulants Oraux Directs (AOD), menées par la CNAM-TS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) et l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament), étaient publiées sur le site internet de cette dernière (1). Ces deux études avaient pour but de comparer, à partir de bases de données médico-administratives françaises (SNIIRAM, Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie et PMSI, Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information), le risque hémorragique et thrombotique des antivitamines K (AVK) et des AOD. Bien que menées sur de courtes périodes de suivi (90 et 120 jours selon les études), ces deux analyses n'ont pas montré d'augmentation du risque d'événement hémorragique sévère avec les AOD comparés aux AVK. De même, le passage d'un traitement par AVK à un traitement par AOD n'augmentait pas le risque d'hémorragie sévère. Il n'était pas non plus montré d'augmentation du risque d'AVC ischémique, d'embolie systémique ou d'infarctus du myocarde avec les AOD comparés aux AVK.

Ces résultats, rassurants sur le plan du rapport bénéfice/risque des AOD à court terme, pourraient encore être améliorés dans l'avenir si l'on en croit le *British Journal of Medicine (BMJ)*. Celui-ci publiait courant juillet 2014 plusieurs papiers pointant du doigt la firme Boehringer Ingelheim, commercialisant la spécialité Pradaxa® (dabigatran éxilate), la dénonçant de ne pas avoir informé les autorités de santé des probables bénéfices du suivi biologique et de l'adaptation des doses de sa molécule lors de la mise en place du traitement (2). En effet, le laboratoire a pu établir une concentration plasmatique optimale pour le dabigatran. Selon des données confidentielles, un dosage plasmatique du dabigatran associé à une adaptation de posologies adéquate, réduirait de 30 à 40% le risque de saignements majeurs par rapport à un traitement par warfarine. Aux Etats-Unis, l'Institute for Safe Medication Practices suggère aux autorités de santé américaine et européenne de recommander dorénavant un dosage plasmatique du dabigatran chez tout nouveau patient et de supprimer la mention selon laquelle cette molécule ne requiert pas de dosage de routine.

Ces données, qui restent à confirmer, pourraient remettre en question les deux points forts du marketing du dabigatran, à savoir une absence de nécessité de dosage plasmatique et d'adaptation de posologie. Si ces données ne sont pas apparues essentielles pour le laboratoire, elles le sont peut-être pour le patient !

1- [2- BMJ 2014; 349 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g4756> \(Published 24 July 2014\).](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/(offset)/0> . Consulté le 4/09/14.</a></p></div><div data-bbox=)

**La 4ème journée de pharmacovigilance et d'addictovigilance  
a lieu**

**le mercredi 15 octobre**

**sur le thème de la dermatologie.**

**Vous trouverez ci-joint le programme et un bulletin d'inscription,  
à utiliser si vous n'êtes pas encore inscrit !**

## **Littérature : Antidépresseurs et risque suicidaire chez l'adolescent et le jeune adulte : la difficile évaluation de la balance bénéfique/risque.**

Le risque suicidaire lors de l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adolescent a fait l'objet de communications régulières des autorités de santé depuis quelques années. Ce risque avait été mis en évidence lors d'essais cliniques qui ne montraient pas d'efficacité de ces médicaments dans la dépression de l'adolescent mais suggéraient au contraire une augmentation du risque suicidaire chez les enfants et adolescents. Aux Etats-Unis, où les antidépresseurs avaient l'AMM chez les moins de 18 ans (ce qui n'était pas le cas en Europe), l'alerte de la FDA (Food and Drug Administration) en 2004 (1), avait été fortement relayée par les médias et les autorités de santé nationales (2).

Les résultats d'une étude récemment publiée mettent en lumière les conséquences, parfois paradoxales, de ce type d'alerte (3). Cette étude, menée aux Etats-Unis, avait pour but d'évaluer si l'alerte de la FDA en 2004 était associée à un changement des prescriptions d'antidépresseurs et à des modifications de l'incidence des tentatives de suicide (évaluée par le nombre d'intoxications par psychotropes) et des suicides chez les adolescents (10-17 ans), adultes jeunes (18-29 ans) et adultes (30-64 ans). Les données ont été analysées sur trois périodes : la période pré-alerte (du 1<sup>er</sup> trimestre 2000 au 3<sup>ème</sup> trimestre 2003), la période d'alerte (du 4<sup>ème</sup> trimestre 2003 au 4<sup>ème</sup> trimestre 2004) et la période post-alerte (du 1<sup>er</sup> trimestre 2005 au 4<sup>ème</sup> trimestre 2010). Au total, ont été inclus dans la cohorte environ 1,1 million d'adolescents, 1,4 millions d'adultes jeunes et 5 millions d'adultes par trimestre. Les résultats montrent une diminution franche de la dispensation des antidépresseurs dans la 2<sup>ème</sup> année post-alerte (chez les adolescents, - 31,0% ; chez les jeunes adultes, -24,3% ; chez les adultes, -14,5%). Par contre, dans le même temps, est observée une augmentation significative des intoxications (considérés dans cette étude comme un reflet approximatif mais validé des tentatives de suicides) chez les adolescents (+33,7 %) et les jeunes adultes (+21,7 %). Cependant, et fort heureusement, il n'est pas observé d'augmentation du taux de suicide sur cette période dans ces sous-classes de population.

Tout médicament peut être responsable d'effets indésirables graves, qui doivent être pris en compte lors de la prescription et du suivi d'un patient. L'information large sur ces effets peut néanmoins amener parfois à une sous-prescription par crainte de leur survenue avec, comme conséquence, des patients moins bien pris en charge comme semble le montrer cette étude.

(1) <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/drugsafetyinformationforhealthcareprofessionals/publichealthadvisories/ucm161679.htm>

(2) <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Utilisation-des-antidépresseurs-chez-l-enfant-et-l-adolescent>

(3) *BMJ*. 2014;348:g3596.

### **A suivre : Une recommandation souvent oubliée**

Lors du traitement de la migraine par les triptans, 2 recommandations sont à considérer :

- ne pas dépasser la prise de 2 comprimés par crise ;
- ne pas dépasser 2 prises par semaine.

Une recherche récente à propos d'une question concernant les triptans, nous a amenés à constater que ni le Vidal, ni la notice des médicaments concernés ne mentionnaient cette 2<sup>ème</sup> recommandation.

Celle-ci émane des recommandations 2004 de la HAS (Haute Autorité de Santé) (1) concernant « le diagnostic, le rôle de l'abus médicamenteux et la prise en charge des céphalées chroniques quotidiennes ». Elles ont pour objectif d'éviter la survenue de céphalées induites par un abus de médicaments, définies par la prise régulière et fréquente d'antalgiques pendant au moins 15 jours par mois pour les antalgiques non opioïdes (paracétamol, aspirine, anti-inflammatoires stéroïdiens), et pendant au moins 10 jours par mois pour les opioïdes, les dérivés ergotés et les triptans.

La recommandation de la HAS mentionne par ailleurs pour les triptans que le médecin prescripteur doit stipuler sur l'ordonnance de ne pas dépasser les 2 prises hebdomadaires. Or, beaucoup de médecins, s'ils mentionnent bien la 1<sup>ère</sup> recommandation, oublient la 2<sup>ème</sup>.

Il nous semble donc important, en dehors d'une rédaction correcte de l'ordonnance, d'expliquer oralement aux patients les raisons de cette limitation des prises de triptans, cette information méritant aussi d'être relayée par les pharmaciens délivrant le traitement.

## Vos Questions

### **Métronidazole et effet antabuse : mythe ou réalité ?**

Un pharmacien d'officine nous a interrogés sur l'existence d'une dose seuil d'alcool à partir de laquelle un effet antabuse peut être observé lors d'un traitement par métronidazole. Pour mémoire, le métronidazole est un antibiotique et un antiparasitaire de la famille des imidazolés, dont la propriété d'inhibiteur enzymatique peut être à l'origine d'interactions avec des médicaments ou avec des aliments. Les Résumés des Caractéristiques des formes orale, injectable et vaginale du FLAGYL<sup>®</sup>, du BIRODOGYL<sup>®</sup> et des génériques précisent que toute prise d'alcool est susceptible de provoquer un effet antabuse, sans indication de dose seuil, et que par conséquent l'association alcool/métronidazole est déconseillée.

*Dans la littérature, on retrouve en effet plusieurs observations d'effet antabuse sous métronidazole chez des patients ayant consommé de l'alcool de manière excessive. Citons notamment une étude où 10 patients alcooliques ont eu des réactions antabuses de degré divers (flush facial, maux de tête, sensation de chaleur, vomissements, hypotension) lors d'un traitement à 250 mg x 2/jour de métronidazole (1). Un cas a également été décrit au Royaume-Uni, d'un homme qui a développé des maux de tête modérés après la prise de deux verres d'alcool lors d'un traitement concomitant par métronidazole par voie locale (application en gel) (2). Dans la base de pharmacovigilance, on retrouve 4 cas d'intolérance à l'alcool avec le métronidazole (3 par voie orale, et un par voie injectable), dont deux lors de consommation excessive d'alcool (les deux autres ne sont pas détaillés). Le mécanisme de cet effet n'est pas complètement élucidé mais l'hypothèse principale repose sur une inhibition de l'acétaldéhyde déshydrogénase, enzyme responsable de la dégradation de l'éthanol, aboutissant à une augmentation des concentrations en acétaldéhyde, molécule responsable de l'effet antabuse. D'autres inhibitions enzymatiques intervenant dans le métabolisme de l'alcool pourraient être impliquées, comme l'inhibition de la xanthine oxydase ou de l'alcool déshydrogénase (3). L'effet antabuse qui en résulte est l'apparition d'une sensation d'inconfort avec chaleur, rougeurs, vomissements, hypotension et tachycardie. Cependant, certains auteurs remettent en cause cette interaction avec l'alcool (4). Une étude a comparé 2 groupes de 6 patients recevant 0,4 g/kg d'alcool en prise unique (l'équivalent de deux verres d'alcool) dont l'un avait reçu pendant les 5 jours précédents 200 mg x 3/jour de métronidazole (5). Cette étude n'a pas retrouvé de différence dans les concentrations sanguines en éthanol, ni d'augmentation des concentrations en acétaldéhyde dans le groupe métronidazole/alcool, ni aucun signe physique pouvant faire évoquer un effet antabuse avec le métronidazole. Par ailleurs, de nombreux médicaments contiennent de l'éthanol comme excipient (à titre d'exemple, le sirop Biocalyptol<sup>®</sup> (pholcodine) contient pour chaque dose 73,80 mg d'éthanol) : on ne retrouve pas de cas d'effet antabuse avec le métronidazole lors de l'association avec des médicaments contenant de l'alcool en excipient. Il existe par contre un sirop de métronidazole (Flagyl<sup>®</sup> 4%) contenant de l'éthanol comme excipient (40 mg d'alcool par cuillère mesure) qui spécifie une interaction avec l'alcool et déconseille son association !*

*Aucune donnée n'apparaît dans la littérature sur le seuil à partir duquel cet effet antabuse serait observé. En pratique, il semble raisonnable pour le médecin et le pharmacien, au regard des données disponibles, de préciser au patient de ne pas consommer de façon excessive d'alcool pendant un traitement par métronidazole.*

*(1) Union Med Can 1966; 95, 147-9; (2) Pharmaceutical Journal 2010;285: 684; (3) Stockley's drug interaction, 10<sup>ème</sup> édition, 2013 p74; (4) Ann Pharmacother 2000;34:255-257; (5) Ann Pharmacother 2002;36:971-974.*

**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 !**

## **Vos Observations : Hypersensibilité aux génériques : quand la povidone est suspectée**

Une patiente de 66 ans, présente un prurit avec érythème au grattage après l'introduction d'un traitement par valsartan 160 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg (Laboratoire Sandoz). Les symptômes disparaîtront après l'arrêt du générique et remplacement de ce dernier par la forme princeps Cotareg®, à la même posologie.

*Chez cette patiente, la réaction d'hypersensibilité n'étant pas réapparue lors de l'introduction de la forme princeps, une responsabilité des excipients présents dans la forme générique, et non présents dans la forme princeps, est à évoquer. En effet, le médicament générique, copie d'un médicament original (la spécialité princeps), n'est pas nécessairement une copie strictement identique. Un générique doit certes avoir la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence et démontrer sa bioéquivalence avec cette dernière, mais les excipients peuvent être différents.*

*La composition en excipients des formes princeps et génériques dans le cas que nous décrivons diffère par la présence de crospovidone aussi connue sous le nom de polyvinylpyrrolidone (PVPP), polymère réticulé de la polyvinylpyrrolidone (PVP) dans la formulation du générique.*

*La PVP peut être utilisée comme excipient pharmaceutique, notamment comme liant dans les comprimés ou encore comme véhicule de l'iode dans la Bétadine® (elle permet d'augmenter la solubilité des atomes d'iode ainsi que leur libération lente prolongeant ainsi leur effet antiseptique). La PVP iodée est bien connue pour entraîner des allergies de contact (appelées à tort allergie à l'iode) et rarement des anaphylaxies. Les cas dus à la PVP non iodée en tant qu'excipient sont plus exceptionnels. Plusieurs cas d'allergie à la povidone (comme excipient) par voie orale ont été décrits dans la littérature, dont un cas après usage successif par voie ophtalmique, cutanée et orale de médicaments contenant de la povidone (1,2). Dans l'un des cas décrits, la tolérance au produit dépendait de la dose en PVP présente dans le médicament.*

*Dans le cas que nous décrivons, la PVP a été suspectée mais aucun test d'allergologie n'a été effectué, ne permettant pas de confirmer ou infirmer cette hypothèse.*

*Ainsi, devant une hypersensibilité à un générique, et ce d'autant plus lorsque le médicament princeps est bien toléré, la question de la responsabilité des excipients doit être évoquée et recherchée.*

(1) Revue française d'allergologie. 2012;54 :252-61. ; (2) Allergol Immunopathol\_2012;40:259-61.

**ERRATUM (15/09/14)** : Dans cet article nous vous indiquons, à tort, que la crospovidone est présente dans le générique et non dans le médicament princeps ; or celle-ci est présente dans les deux spécialités. Cette erreur remet bien sûr en question la responsabilité de la crospovidone dans l'observation que nous décrivons mais il n'en reste pas moins que cet excipient doit être gardé à l'esprit car il peut, comme le confirme la littérature, être à l'origine de réactions d'hypersensibilité.

**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)**

**@ : [www.pharmacovigilance-npdc.fr](http://www.pharmacovigilance-npdc.fr)**

**INSCRIPTION à la 4<sup>ème</sup> JOURNEE REGIONALE DE  
PHARMACOVIGILANCE /ADDICTOVIGILANCE  
15 octobre 2014 à Lille  
(Amphithéâtre C de l'institut Gernez Rieux au CHRU)  
Thème : Pharmacovigilance et Dermatologie**

Nom : .....

Prénom : .....

Profession : .....

Adresse : .....

.....

.....

Téléphone : .....

Mail : .....

**Pas de frais d'inscription, repas du midi non fourni**

- Souhaite participer à la journée du 15 octobre 2014
- Mangera au self de l'institut Gernez Rieux

Fait à ....., le .....

**Signature**

**Merci de faxer ce bulletin au CRPV de Lille :  
03.20.44.56.87  
avant le 26 septembre 2014**



## PROGRAMME

### 4<sup>ème</sup> Journée Régionale de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance

15 Octobre 2014

« Pharmacovigilance et Dermatologie »

Amphithéâtre C de l'institut Gernez Rieux  
CHRU de Lille

**8h45** - Accueil des participants.

**9h15** - Introduction (Pr CARON et Pr BORDET)

**9h30 - 11h00** : Pharmacovigilance et dermatologie (1)

- Dermatologie : Formes cliniques des toxidermies. Pr DELAPORTE, Service de Dermatologie, CHRU de Lille.
- Effets indésirables non dermatologiques des médicaments utilisés en dermatologie. Pr CARON, CRPV du Nord-Pas de Calais.

**11h00 - 11h15** : Pause

**11h15 - 12h45**: Pharmacovigilance et dermatologie (2)

- Médicaments photosensibilisants. Dr BONNEVALLE, Service de Dermatologie, CHRU de Lille
- Tests cutanés. De quoi s'agit-il et quand les proposer ? Pr STAUMONT, Service de Dermatologie, CHRU de Lille



**14h - 15h** : Addictovigilance

- Actualités d'addictovigilance et drogues aux effets dermatologiques...Dr DEHEUL, Dr CAOUS, Centre d'Addictovigilance du Nord Pas de Calais.

**15h - 15h15** : Pause

**15h15 - 16h45** : Pharmacovigilance et dermatologie (3)

- Toxidermies graves : le cas particulier du DRESS. Pr STAUMONT, Service de Dermatologie, CHRU de Lille
- Actualités de pharmacovigilance en dermatologie. Dr GAUTIER, CRPV du Nord-Pas de Calais

**16h45 - 17h00** : Bilans des CRPV/CEIP - Tableau d'honneur 2013.

- Questions, réactions et conclusions. Dr AUFFRET, CRPV du Nord-Pas de Calais