

## SOMMAIRE

### Editorial

Inhibiteurs de la pompe à  
protons au long cours: 1  
Prudence !!!!

### Vos questions

Mise à jour des données sur 2  
le GINKOR FORT® au cours  
de la grossesse

### Littérature

COC et risque 3  
thromboembolique veineux  
et artériel

### A suivre

Stylo anti-verrues et 3  
nécrose

### Vos observations

Anosmie, agueusie et 4  
anesthésiques

Ont participé à la réalisation  
de ce numéro :

M. Auffret  
J. Béné  
R. Bordet  
D. Brasselet  
E. Cordovani  
J. Dekemp-Lognon  
M. Denis-Prévot  
L. Gaboriau  
S. Gautier  
J. Pamart  
E.M Thillard

## EDITORIAL – Inhibiteurs de la pompe à protons au long cours : Prudence !!!!

Deux études récentes pointent du doigt la responsabilité des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) pris au long cours dans la survenue d'effets indésirables potentiellement graves...

- une étude observationnelle (1), publiée en février 2016, réalisée sur deux cohortes de 10 500 et 250 000 patients montrait que le fait d'être traité par IPP au moment de l'inclusion dans la cohorte augmentait, après ajustement sur les données démographiques, les caractéristiques socio-économiques, l'état clinique, les comorbidités, la prise concomitante d'autres médicaments, le risque de développer une insuffisance rénale chronique de 50 % (HR 1,55 ; IC 95 % [1,14-1,96]) dans la plus grande cohorte et de 17 % (HR 1,17 ; IC 95% [1,12-1,23]) dans la plus petite.

- une analyse prospective (2) publiée en avril 2016, sur une cohorte allemande de 73 679 sujets âgés de plus de 75 ans suivis de 2004 à 2011, a révélé, après élimination d'un certain nombre de facteurs de confusion, un risque significativement accru de démence chez les sujets recevant un IPP de façon régulière versus des patients n'en recevant pas (1,44 [IC95 % : 1,36-1,52], p < 0,001). Dans cette étude une exposition régulière correspondait à une prescription à chaque trimestre au sein d'une période de 18 mois. Ces résultats viennent corroborer les résultats d'études antérieures qui montraient que les IPP pouvaient favoriser la survenue d'un déclin cognitif par le biais d'une carence en vitamine B12 ou par l'inhibition d'enzymes responsables de la dégradation cérébrale de la protéine bêta-amyloïde.

Ces deux études s'ajoutent à la liste déjà longue d'évènements indésirables associés à la prise chronique d'IPP. En effet, à côté des risques connus depuis longtemps d'hyponatrémies, d'hypomagnésémies parfois sévères (déjà traités dans nos brèves n°38), de carence en vitamine B12, de fractures (particulièrement de la hanche et de la colonne vertébrale), des cas de néphropathies tubulo-interstitielles, un risque accru de pneumopathies communautaires et nosocomiales et d'infections digestives en particulier à *Clostridium difficile*, ont aussi été évoqués plus récemment

Pour l'une des classes thérapeutiques les plus utilisées, souvent de façon prolongée et dans le non-respect des indications officielles pour une bonne partie des prescriptions, l'existence de ces effets potentiels doit inciter à la prudence et à la réflexion afin :

- de veiller à respecter leurs indications officielles
- de penser à rechercher ces effets indésirables chez les patients exposés au long cours
- de bien évaluer ou réévaluer le rapport bénéfice/risque de ces traitements pour chaque patient
- de penser à bien notifier auprès de votre CRPV les effets indésirables que vous observez.

(1) JAMA Intern Med. 2016 ;176(2) :238-246.

(2) JAMA Neurol. 2016 ;73(4):410-416

## **Questions** : Mise à jour des données sur le GINKOR FORT® au cours de la grossesse

Le GINKOR FORT®, composé d'un extrait de ginkgo biloba, d'heptaminol et de troxérutine, est indiqué dans le traitement des symptômes en rapport avec une insuffisance veino-lymphatique (jambes lourdes, impatiences du primo-décubitus) et le traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire. Il s'agit d'un médicament ancien, mis sur le marché en 1971. En 2006, l'HAS (Haute Autorité de Santé) évaluait son Service Médical Rendu (SMR) insuffisant et, comme tous les médicaments veinotoniques, ce médicament a été déremboursé au 1<sup>er</sup> janvier 2008. Malgré cela, la place de cette classe thérapeutique au sein du marché de l'automédication est importante : en 2012 et 2013, le DAFLON® (diosmine/hespéridine) et le GINKOR® faisaient partie des 25 spécialités de prescription médicale facultative les plus vendues en valeur (1, 2).

Les troubles circulatoires sont régulièrement observés au cours de la grossesse et l'accès libre aux veinotoniques (dont le GINKOR FORT®) rend probablement importante l'utilisation de ces médicaments chez la femme enceinte. Une étude transversale multicentrique réalisée en 2013-2014 auprès de 740 femmes enceintes interrogées en consultation, mettait en évidence une prévalence de l'automédication de 41,5 % dans le seul mois précédant l'interrogation, et concernait notamment la prise de veinotoniques (3). Actuellement, la rubrique « Grossesse » du RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) du GINKOR FORT® n'émet pas de mise en garde particulière.

Or, en 2014, une équipe hongroise (4) a mis en doute l'innocuité de l'administration de l'hydroxyéthylrutoside (troxérutine) chez la femme enceinte. Cette étude cas-témoin a été réalisée à partir des registres hongrois de malformations congénitales (22843 cas) et des registres nationaux de naissance (38151 témoins). Les données concernaient une période de 17 années (1980 à 1996) et ont été recueillies par interrogatoire des mères, avec validation des données d'exposition à partir des dossiers médicaux. Un taux de consommation d'hydroxyéthylrutoside de 2,5 % et 3 % respectivement chez les cas et les témoins était observé, avec une durée moyenne de traitement aux alentours de 4 mois et une posologie quotidienne de 900 à 1000 mg d'hydroxyéthylrutoside. Vingt pour cent des femmes ayant pris de l'hydroxyéthylrutoside a débuté le traitement avant la conception et l'a poursuivi pendant toute la grossesse. Une association entre l'exposition à l'hydroxyéthylrutoside au cours du premier trimestre (2<sup>ème</sup> et/ou 3<sup>ème</sup> mois de grossesse) et un risque augmenté de malformations oculaires, notamment de colobome unilatéral (OR = 5,4 ; IC95 % = 2,2-12,9) a été retrouvée. Par ailleurs, 39 cas de nouveau nés polymalformés exposés à l'hydroxyéthylrutoside ont été mis en évidence dans cette cohorte et il a été identifié un syndrome avec anomalies des oreilles (anotie/microtie), anomalies des doigts (poly/syndactylie) et anomalies caudales (malformations génitales/anales) en rapport avec l'exposition à l'hydroxyéthylrutoside au cours de la grossesse. Des cas de colobome et de malformations des oreilles avaient déjà été décrits antérieurement dans deux études cas-témoins avec la troxérutine (5, 6). Les auteurs recommandent, en regard de ces données, d'éviter l'utilisation de produits contenant de l'hydroxyéthylrutoside au cours du 2<sup>èmes</sup> et/ou 3<sup>ème</sup> mois de la grossesse.

A la lumière de ces données récentes et des données colligées lors d'une enquête nationale de pharmacovigilance sur le profil de sécurité du GINKOR FORT®, la nécessité de revoir le RCP du GINKOR FORT® a été pointée du doigt pour la rubrique grossesse mais aussi pour la rubrique effets indésirables. *Rappelons pour mémoire (cf nos brèves n°50) le cas d'une femme qui avait présenté un choc anaphylactique confirmé par des tests épicutanés après la prise de 2 gélules de GINKOR FORT®.*

Dans l'attente de données complémentaires et des modifications du RCP, l'utilisation du GINKOR FORT® et des autres veinotoniques contenant de la troxérutine (VEINAMITOL®, RHEOFLUX®) doit être évitée chez la femme enceinte.

(1) ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2012, (2) ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013, (3) La revue sage-femme 2015, 14 : 131-41 ; (4) J Matern Fetal Neonatal Med 2014, 27 : 1093-8 ; (5) Ophthalmic Epidemiol 2005, 12 : 191-7 ; (6) Congenit Anom (Kyoto) 2011, 51 : 126-37.

**Veillez noter dès à présent la date de la  
6ème Journée Régionale de Pharmacovigilance/Addictovigilance  
qui aura lieu le 6 octobre 2016 de 9h00 à 17h00 sur le thème  
« Pharmacovigilance et Psychiatrie ».**

## **Littérature :**

### **Contraceptifs Oraux Combinés (COC) et risque thromboembolique veineux et artériel : quelles différences de risque selon les combinaisons disponibles en France ?**

Une équipe française s'est intéressée à cette problématique et, à partir des données de l'Assurance Maladie, a cherché à mettre en évidence le COC associé à risque thromboembolique veineux et artériel le plus faible. Pour rappel, le risque thrombogène des COC est dû à la présence d'oestrogènes par un effet sur la paroi vasculaire, les facteurs de la coagulation et l'agrégation plaquettaire. Ainsi, le risque de thrombose augmente avec la dose d'oestrogènes. Le progestatif, par son activité androgénique, s'oppose aux effets des oestrogènes, diminuant l'effet thrombogène de ceux-ci. Selon l'ancienneté de commercialisation du progestatif (qui indique la « génération » de la pilule), on observe un effet androgène, et donc « anti-thrombogène » plus ou moins marqué. Ainsi, le risque thromboembolique est plus élevé chez les femmes utilisant un contraceptif contenant un progestatif de 3ème (gestodène, norgestimate, désogestrel...) ou de 4ème (drospirénone) génération par rapport à celles prenant un COC de 1ère ou de 2ème génération (lévonorgestrel...).

Cette étude de cohorte a été réalisée à partir des données françaises de remboursements de l'Assurance Maladie et des données d'hospitalisation du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Près de 5 millions de femmes âgées de 15 à 49 ans, sans antécédent de cancer, ayant bénéficié d'au moins un remboursement de COC ont été incluses entre juillet 2010 et septembre 2012. Les COC remboursés à cette époque étaient les associations contenant les progestatifs suivants : noréthistérone, lévonorgestrel, désogestrel, gestodène. Au total, sur les 5 443 916 femmes-années prenant un COC, 3253 événements ont été observés : 1800 embolies pulmonaires (EP) (soit 33 pour 100 000 femmes-années), 1046 Accident Vasculaire Cérébral (AVC) ischémique (soit 19 pour 100 000 femmes-années) et 407 Infarctus du Myocarde (IDM) (soit 7 pour 100 000 femmes-années). Après ajustement sur le progestatif utilisé et les facteurs de risque, le risque relatif (RR) pour les femmes recevant de faibles doses d'oestrogènes (20 µg vs. 30-40 µg) était de 0,75 (intervalle de confiance 95% (IC95%) : 0,67 – 0,85) pour une EP, 0,82 (IC95% : 0,70-0,96) pour un AVC ischémique et 0,56 (IC95% : 0,39-0,79) pour un IDM. Après ajustement sur les doses d'oestrogènes et les facteurs de risque, le désogestrel et le gestodène étaient significativement associés à un risque plus élevé d'EP (2,16 IC95% : 1,93-2,41 et 1,63 IC95% :

1,34-1,97 respectivement) en comparaison au lévonorgestrel. Enfin, l'association lévonorgestrel-oestrogène 20µg était associée de manière significative à un risque plus faible d'EP, d'AVC ischémique et d'IDM par rapport à l'association lévonorgestrel-oestrogène 30-40 µg.

Bien que plusieurs limites puissent être avancées (l'absence de comparaison aux progestatifs seuls, la non prise en compte des COC non remboursés en 2010-2012 comme ceux notamment à base de drospirénone, nomégestrol et diénogest, la courte période de suivi (2 ans maximum) pour des événements comme les IDM ou les AVC ischémiques, l'absence de prise en considération des autres événements thrombotiques comme les thromboses veineuses profondes), cette étude a le mérite de répondre, au moins en partie, à une question que l'on se pose régulièrement et permet, notamment pour les femmes présentant des facteurs de risque, de pouvoir plus facilement orienter ses choix.

[BMJ](#). 2016 May 10;353:i2002.

## **A suivre ...**

En 2012, nous avons reçu deux signalements de nécrose (voir nos brèves n°37) chez des fillettes de 4 ans suite à l'utilisation du stylo anti-verrues Watner® composé d'un gel d'acide trichloroacétique (40 %). Récemment, d'autres déclarations ont fait écho à celles-ci : le Centre Régional de Pharmacovigilance d'Alsace a rapporté en 2015 une nécrose cutanée chez une fillette de 4 ans suite à l'utilisation hebdomadaire d'Objectif ZéroVerrue® (à base d'acide formique (85 %)). Cette nécrose a justifié la greffe d'un lambeau fasciocutané. En 2014, avec ce même produit, à Genève, c'est un homme de 58 ans qui développe une nécrose cutanée suite à une seule application sous pansement occlusif, pratique non recommandée par la notice (1). Le patient a présenté des séquelles à type de déficit sensitif local et de douleur neuropathique.

L'acide formique et l'acide trichloroacétique sont des produits chimiques corrosifs. Une attention particulière doit donc être apportée à ces verrucides disponibles en vente libre sans prescription en pharmacie, et leur dispensation doit s'accompagner de conseils sur leur utilisation. A noter que l'acide formique est aussi utilisé dans un autre verrucide : Clic and Go®.

(1) Prescrire 2016 (391) :347

### **Vos Observations : Anosmie, agueusie et anesthésiques**

Une patiente de 32 ans, suivie pour une fécondation *in vitro*, a reçu du SYNAREL® (nafaréline) en voie nasale 1 inhalation par jour du 13 mai au 6 juin 2015, du MENOPUR® (Gonatotrophine humaine ménopausale) en sous-cutané 112,5 UI/j pendant une semaine et de l'hormone HCG 5000UI pour le déclenchement de l'ovulation. Le 11 juin 2015, une anesthésie générale est pratiquée par désouflurane, fentanyl et propofol pour la ponction d'ovocyte. Au réveil, la patiente s'est immédiatement plainte d'une anosmie, d'une agueusie sans autre symptomatologie associée. Six mois plus tard, la patiente reconseille car les symptômes sont toujours présents même si une récupération partielle s'opère actuellement.

*Nos commentaires : Des cas d'anosmies et de dysgueusies ont été déclarés suite à des anesthésies générales, sans qu'un produit ne soit particulièrement identifié. Cela est bien décrit dans la littérature, notamment avec les dérivés halogénés et le propofol qui affecte la liaison aux récepteurs GABA, le GABA étant l'inhibiteur principal du cerveau impliqué dans de nombreux domaines notamment au niveau olfactif. Il a ainsi été montré que le propofol (mais également le fentanyl) pouvait altérer la réponse olfactive des rats (avec un effet plus prononcé avec le propofol) (1). De même, certains auteurs ont montré que de fortes doses de dérivés halogénés diminuaient l'excitation synaptique des cellules au niveau du bulbe olfactif et prolongeaient l'inhibition post-synaptique altérant ainsi l'olfaction chez les rats (1). Dans l'ensemble, les cas retrouvés dans la littérature avec les produits anesthésiques rapportent une altération qui peut durer plusieurs mois. Nous retrouvons ainsi deux cas d'anosmie et de dysgueusie chez deux patientes ayant reçu une anesthésie générale associant fentanyl, propofol et sévoflurane administrés par voie intraveineuse. L'une d'elles a présenté une anosmie et une hypogueusie régressant progressivement dans les six mois suivant l'anesthésie (1). Le second cas rapporte une anosmie, une parosmie aiguë au réveil et une dysgueusie. Quatre mois plus tard, ses fonctions olfactives et gustatives s'étaient améliorées, elle ne souffrait plus de parosmie, ni de dysgueusie mais il persistait toujours une hyposmie (2). La base internationale de pharmacovigilance retrouve six cas d'anosmie après injection de produits anesthésiques et quatre d'entre eux ont également présenté une dysgueusie. Ces effets indésirables non négligeables sont donc à garder à l'esprit.*

*Signalons que nous avons eu récemment un cas de parosmie suite à l'administration de fentanyl dans sa forme nasale. La voie nasale peut être à l'origine d'une altération de l'olfaction par altération de la muqueuse mais on peut également noter une possible action propre au fentanyl. En effet, les odeurs sont perçues au niveau du bulbe olfactif grâce à des récepteurs couplés à une protéine G avec comme second messenger l'AMP cyclique et certains médicaments, dont les opioïdes, interagissent avec cette cascade de signalisation, entraînant une réduction des fonctions olfactives (3).*

(1) Journal of Clinical Anesthesia 2012; 24(3): 231-233. (2).Anaesthesia 2009; 64(12): 1367-1370. (3) Trends in pharmacological sciences 2012, 33(4): 193-199.

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)**