

SOMMAIRE

Editorial

CAMTEA : un dispositif original 1

Vos questions

Existe-t'il un risque d'interaction médicamenteuse entre un traitement de fond à visée cardiovasculaire et la prescription de collyres à base de bêta-bloquants ? 2

A suivre

Qsymia, nouveau traitement de l'obésité 2

Vos observations

Nécroses cutanées suite à l'application de stylos anti-verrues 3

Littérature

Les ongles comme cible des médicaments ! 3

Ont participé à la réalisation de ce numéro :

M. Auffret
J. Béné
J. Caron
H. Comte
S. Gautier
J. Dekemp
J. Pamart

Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 37, Août-Septembre 2012

EDITORIAL – CAMTEA sevrage alcoolique et baclofène: un dispositif original

L'encadrement des patients dans la prise en charge du sevrage alcoolique est complexe et comporte, outre un soutien médical et psychologique régulier, la prescription de substances ayant une action « anticraving » (le craving chez l'alcoolique étant le désir irrésistible de consommer de l'alcool et de retrouver ses effets). Dans ce but, la naltrexone et l'acamprosate sont habituellement prescrits dans cette indication. Depuis deux ans, l'utilisation du baclofène dans le sevrage alcoolique a été très médiatisée. Ce médicament, antispastique, utilisé en neurologie, aux propriétés assez proches de celles des benzodiazépines, posséderait une activité « anticraving » à des posologies bien plus élevées que celles utilisées en neurologie. A ce jour, quelques arguments cliniques laissent penser que le baclofène pourrait être intéressant, mais les études qui nous apporteront la preuve de cette efficacité sont en cours, et le baclofène n'a donc pas d'autorisation à être prescrit dans cette indication. En pratique, la prescription du baclofène dans ces circonstances constitue donc un mésusage, favorisé par la pression parfois très forte des patients ou de leur famille. C'est dans ce cadre qu'un dispositif original, nommé CAMTEA (Consultations d'Avis Multidisciplinaires pour Traitement d'Exception en Addictologie) a été mis en place dans la région Nord-Pas de Calais en 2010. Ce dispositif, qui fait intervenir des addictologues, psychiatres, psychologues, pharmacovigilants et médecins généralistes permet un suivi rigoureux, multidisciplinaire et sécurisé des patients alcoolodépendants à qui le baclofène a été prescrit dans un but de sevrage. Ce dispositif original d'encadrement de la prescription du baclofène apparaît actuellement comme une des réponses possibles à certaines utilisations hors AMM des médicaments (qui sont une réalité de la pratique médicale). Dans des circonstances, certes exceptionnelles, un tel dispositif peut ainsi amener à sécuriser une prescription en instaurant une pharmacovigilance « pro-active ».

Dernier rappel pour l'inscription à la 2^{ème} Journée Régionale de Pharmacovigilance.

Vous trouverez le bulletin d'inscription ci-joint ainsi que le programme

Nous vous y attendons nombreux

2^{ème} Journée Régionale de

Pharmacovigilance/Addictovigilance

**le 2 octobre 2012 de 8h30 à 17h00 sur le thème
« Pharmacovigilance et Neurologie ».**

Journée de Formation gratuite

Cette journée a reçu un agrément au titre de la Formation Médicale Continue.

Vos Questions :

Existe-t'il un risque d'interaction médicamenteuse entre un traitement de fond à visée cardiovasculaire et la prescription de collyres à base de bêta-bloquants ?

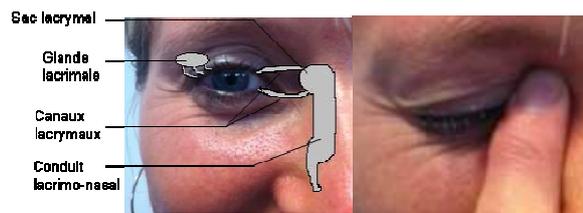
Les bêta-bloquants sont utilisés en ophtalmologie pour abaisser la tension intra-oculaire, associée ou non à un glaucome. En France, plusieurs molécules sont commercialisées dans cette indication : le timolol, le lévobunolol, le métipranolol, le bétaxolol et le cartéolol.

Lors de l'instillation d'un collyre, 1 à 5 % de la substance active pénètrent l'œil, principalement par la cornée. Cette faible biodisponibilité justifie l'utilisation de solutions à hautes concentrations. Par ailleurs, le volume de stockage de l'œil est de 30 µL. Sachant qu'une goutte correspond environ à 50 µL, 20 µL sont directement évacués, principalement dans le système de drainage lacrymal pour rejoindre la cavité nasale où a lieu le passage dans la circulation systémique (soit environ 40% de la goutte administrée). L'administration de plusieurs gouttes juste après la première majore la proportion d'agents actifs au niveau de la cavité nasale et donc l'absorption systémique. Ainsi, on considère qu'une goutte de timolol 0,5% dans chaque œil équivaut à environ 10 mg de timolol pris par voie orale, sachant que cette dose correspond à la posologie initiale utilisée pour le traitement de l'hypertension artérielle.

Des interactions médicamenteuses sont donc possibles entre un traitement local par bêta-bloquants et un traitement oral, notamment à visée cardiovasculaire.

Ainsi, plusieurs recommandations existent pour réduire les effets systémiques des collyres :

- utiliser de faibles concentrations chez les patients à risque
- attendre au moins 5 à 10 minutes entre deux instillations pour prévenir l'augmentation du passage dans le système de drainage lacrymal
- fermer les points ou méats lacrymaux immédiatement après l'instillation pendant 1 à 2 minutes pour augmenter le contact avec la cornée et limiter le passage dans le conduit lacrymal. Pour se faire, presser le doigt sur la zone située sous l'extrémité médiale entourant la paupière inférieure (cf ci-après)
- utiliser des formes visqueuses, par exemple des gels.



La prescription d'un collyre bêta-bloquant peut donc avoir un effet systémique et des interactions médicamenteuses similaires à celles des bêtabloquants administrés par voie systémique sont attendues. Une adaptation du traitement médicamenteux du patient, notamment cardiovasculaire, est dès lors parfois nécessaire.

*Presse Med. 2005;34:589-95.
Med J Aust. 2008;189:356-7.*

A suivre ...

Le QSYMIA[®], association de phentermine et de topiramate, a été approuvé aux Etats-Unis en juillet 2012 dans la perte de poids chez les adultes ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30 ou chez les adultes ayant un IMC supérieur ou égal à 27 et présentant au moins une maladie liée au surpoids (hypertension artérielle, diabète de type 2, hypercholestérolémie ...). Deux dosages (phentermine/topiramate) sont disponibles 7,5 mg / 46 mg et 15 mg / 92 mg.

Pour rappel, la phentermine est un anorexigène amphétaminique, commercialisé en France jusqu'en 1988, et qui reste utilisé en cures courtes dans certains pays (notamment aux USA) dans l'indication obésité. Le topiramate est quant à lui indiqué dans le traitement de l'épilepsie et de la migraine et chez certains patients traités, il a été mis en évidence une perte de poids, sans que le mécanisme en cause ne soit élucidé.

Certes le QSYMIA[®] n'est pas commercialisé en France, mais l'Agence Européenne du Médicament étudie actuellement ce dossier et le produit pourrait donc arriver dans l'avenir sur le marché français. A l'heure où l'affaire MEDIATOR[®] reste d'actualité, on peut s'interroger sur la pertinence qu'il y aurait d'accepter une spécialité contenant un anorexigène, pourvoyeur de troubles cardiovasculaires, associé à du topiramate dont les effets indésirables sont loin d'être négligeables.

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm312468.htm> ; consulté le 14/09/2012

Lancet. 2011;377:1341-52.

Observation :

Un médecin dermatologue de la région nous a signalé en début d'année deux cas de nécrose cutanée survenus chez des enfants à la suite de l'application du stylo anti-verrues WARTNER® CRYOPHARMA prescrit par leur médecin traitant.

Le 1^{er} cas est celui d'une petite fille de 7 ans pour laquelle l'application a eu lieu sur tout le genou. Une nécrose très importante est alors apparue, la lésion atteignant le derme profond sur une surface de 5 x 7 cm.

L'autre cas concerne une petite fille de 7 ans pour laquelle l'application a été faite délicatement au niveau de l'avant bras, sur des molluscum contagiosum, et qui a présenté une nécrose cutanée et des cicatrices chéloïdes au lieu d'application.

Le stylo anti-verrues WARTNER® a été commercialisé récemment, en mars 2011. Il est composé d'acide trichloracétique à une concentration de 40%. L'acide trichloracétique est un agent hautement corrosif pouvant, en cas d'application sur la peau, être à l'origine de douleur, de rougeur, de phlyctènes ou encore de brûlures cutanées.

Un article (1) traitant de l'utilisation de l'acide trichloracétique dans le peeling rapporte que les effets indésirables seraient doses dépendants avec :

- pour une concentration <25% (m/v) : peu d'effet indésirable et une balance bénéfique risque en faveur du bénéfice
- pour une concentration entre 25 et 35 % (m/v) : des effets indésirables pouvant être

prédominants par rapport au bénéfice thérapeutique avec des séquelles hypo- ou hyper pigmentées, l'apparition de cicatrices atrophiques, de cicatrices hypertrophiques ou de chéloïdes.

- pour une concentration > 35% (m/v) : des effets secondaires très fréquents et potentiellement importants avec notamment un risque de chéloïdes plus élevé chez les jeunes patients.

Ces deux observations ne sont pas uniques puisque d'autres cas de nécrose cutanée, notamment au niveau du genou, ont déjà été rapportés et ont conduit l'ANSM à demander au laboratoire CRYOPHARMA de modifier la présentation et de faire apparaître clairement que l'application de ce produit ne doit se faire qu'au niveau des **mains et des pieds**. En novembre 2011, CRYOPHARMA a donc modifié la présentation et la notice pour être plus explicite.

Néanmoins, d'après les dermatologues, cette notice n'est toujours pas suffisamment claire. De plus, il semble que les médecins généralistes qui prescrivent ce produit ne sont pas assez informés de ses modalités d'utilisation et de ses risques.

Ces observations soulignent l'importance du rôle du pharmacien au moment de la délivrance, que ce soit pour informer sur l'utilisation du produit, mais aussi pour vérifier l'adéquation entre la prescription et les indications officielles.

(1) : *Ann Dermatol Venereol.2008;135(3) :239-44.*

Littérature : Les ongles comme cible des médicaments !

Les ongles représentent une cible souvent méconnue des effets iatrogènes des médicaments. Or ce type d'effets indésirables peut avoir un réel retentissement sur la vie des patients par l'intermédiaire des douleurs et de l'inconfort engendrés mais aussi par l'aspect inesthétique des lésions. Les atteintes peuvent affecter un, plusieurs ou la totalité des ongles, de façon isolée ou en parallèle d'une atteinte cutanée plus diffuse. La plupart des lésions disparaissent à l'arrêt du traitement mais certaines persistent dans le temps.

L'ongle est une annexe cutanée constituée de formations sus unguéales (cuticule, lunule, tablette et bord libre), sous unguéales (matrice, lit) et du manteau (plis proximal et latéraux). Les atteintes peuvent affecter les différentes parties de l'ongle :

- si l'atteinte porte sur la matrice, on peut observer, au niveau de l'ongle :
 - un amincissement et une fragilité entraînant des dédoublements et des cassures
 - une augmentation de la vitesse de croissance associée à des stries longitudinales
 - une diminution de la vitesse de croissance due à une diminution de l'activité mitotique des kératinocytes de la matrice. Avec certaines molécules, le ralentissement et/ou l'arrêt de croissance de l'ongle conduit à la formation des lignes de Mees (lignes blanches sans modification du relief) et des lignes de Beau (lignes blanches formant des sillons).

Dans ce dernier cas, lorsque la souffrance matricielle dure plus d'une semaine, une chute de l'ongle (onychomadèse) peut se produire. Le mécanisme peut être une toxicité directe ou immuno allergique retardée (avec association de toxidermie cutanée)

- une coloration bleue de l'ongle due à l'activation des mélanocytes de la matrice.

- si le lit de l'ongle est atteint, on pourra observer selon les molécules responsables:
 - un décollement (onycholyse) qui peut être favorisé ou induit par l'exposition solaire (photo-onycholyse)
 - des dépôts de mélanine, de fer ou d'hémosidérine sur le derme du lit de l'ongle créant une coloration bleue et/ou des dépôts de lipofuscine créant une coloration jaune. Des microhémorragies du derme peuvent entraîner des hématomes qui donnent aussi une couleur bleue.
- l'atteinte des plis périunguinaux est à l'origine d'inflammation (paronychies) et/ou de formation de tumeurs bénignes vasculaires (botryomycomes) favorisant la survenue des ongles incarnés.

Le type d'atteinte varie en fonction des molécules responsables (résumé dans le tableau ci-dessous d'après les données retrouvées dans les trois articles ci-dessous référencés). Il est intéressant de noter que certaines molécules prises durant la grossesse peuvent nuire au développement des ongles du fœtus entraînant une hypoplasie ou une déformation des ongles souvent associée à des malformations des doigts. Dans la plupart des cas, l'hypoplasie régresse spontanément en quelques mois.

Atteintes de la matrice unguéale	Atteinte des kératinocytes		Lignes de Beau		cytotoxiques, rétinoïdes, antiépileptiques, quinolones	
			Modification vitesse de croissance	Diminution	lithium, méthotrexate, zidovudine, cyclosporine, héparines, rétinoïdes	
				Augmentation	contraceptifs oraux, lévodopa, fluconazole, rétinoïdes	
			Fragilisation		cytotoxiques, rétinoïdes	
			Lignes de Mees		cytotoxiques, sirolimus	
	Atteinte des mélanocytes		Dyschromie : bleue		cytotoxiques	
Atteintes du lit unguéal	Onycholyse				cytotoxiques, méthotrexate, rétinoïdes	
	Photo-onycholyse				tétracyclines, psoralène, diurétiques thiazidiques, contraceptifs oraux, quinolones, captopril, énalapril, practolol	
	Paronychies / botryomycomes				rétinoïdes, lamivudine, indinavir	
	Pigmentation du tissu sous-unguéal	Ongles bruns	dépôts de mélanine		cytotoxiques, cyclines, stéroïdes, rétinoïdes, anti malariques	
			hématomes		sirolimus, rétinoïdes, sorafénib, sunitinib	
		Ongles jaunes		hydroxyurée, tétracyclines, pénicillines, antimalariques		
		Ongles bleus	dépôts de fer		minocycline	
dépôts de mélanine et d'hémosidérine			antimalariques			
Atteintes fœtales					thriméthadione, carbamazépine, warfarine, phénytoïne, acide valproïque	

Au total, ces données méritent d'être prises en compte par les équipes soignantes, d'autant plus que des mesures préventives simples peuvent être mises en place (application de vernis protecteur, de crème hydratante, règles d'hygiène...).

Rev Fr Laboratoires 2011 ; 232 : 77-81.

Indian J. Dermatol, Venereol & Leprol; 2011;77: 652.

Drug Saf. 1999; 3:187-20.

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

PROGRAMME

2^{ème} Journée Régionale de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance 2 Octobre 2012

« Pharmacovigilance et neurologie »

Amphithéâtre B de l'institut Gernez Rieux CHRU de Lille

8h30 : Accueil des participants.

9h00 : Introduction (Mr Gosset, Mr Lenoir, Mr Morice, Mr Vallet)

9h30 - 11h00 : Actualités de pharmacovigilance en neurologie

- Déclaration spontanée en neurologie : un exemple riche d'enseignement.
Dr GAUTIER, Centre Régional de Pharmacovigilance Nord - Pas de Calais.
- Médicaments de neurologie : des effets indésirables d'actualité.
Pr CARON, Centre Régional de Pharmacovigilance Nord - Pas de Calais.

11h00 - 11h15 : Pause

11h15 - 12h30 : Addictovigilance

- Dispositif CAMTEA (utilisation du baclofène dans l'alcoolodépendance)
Pr BORDET, Dr DEHEUL, Centre d'Evaluation et d'Information sur les
Pharmacodépendances.
- Actualités en addictovigilance : mésusage du dextrométhorphan, nouvelles
dispositions concernant le clonazepam, ...
Dr DEHEUL, Centre d'Evaluation et d'Information sur les
Pharmacodépendances.



13h30 - 15h15 : Pharmacovigilance et neurologie (1)

- Migraine et abus de médicaments. Dr DEPLANQUE, pharmacologie.
- Vaccin contre la grippe H1N1v et narcolepsie. Dr MONACA, neurophysiologie.
- Agonistes dopaminergiques et troubles du contrôle des impulsions. Dr
KREISLER, neurologie.

15h15 - 15h30 : Pause

15h30 - 16h45 : Pharmacovigilance et neurologie (2)

- Neuropathies et médicaments. Dr LACOUR, neurologie.
- Epilepsie et grossesse. Dr SZURHAJ, neurophysiologie, Pr SUBTIL, gynéco-
obstétrique, Dr GAUTIER, pharmacologie.

16h45 - 17h00 : Bilans des CRPV/CEIP - Tableau d'honneur 2011.

Questions, réactions et conclusions.

**INSCRIPTION à la 2ème JOURNEE REGIONALE DE
PHARMACOVIGILANCE /ADDICTOVIGILANCE
2 octobre 2012 à Lille
(Amphithéâtre B de l'institut Gernez Rieux au CHRU)
Thème Pharmacovigilance et Neurologie**

Nom :

Prénom :

Profession :

Adresse :

.....

.....

Téléphone :

Mail :

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

- Souhaite participer à la journée du 02 octobre 2012
- 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 28 septembre 2012**

**Cette journée a reçu un agrément au titre de la Formation Médicale
Continue**