



Bulletin d'information

Editorial	1
Bientôt des antidotes pour les anticoagulants oraux directs (AOD) ?	1
Aspirine ou stimulateur des défenses naturelles des plantes	2
Ivabradine : surveiller la fréquence cardiaque.....	2
Pholcodine : choc anaphylactique lors d'une anesthésie aux curares.	3
Réponse au dernier petit problème de pharmacovigilance	4
Nouveau petit problème de pharmacovigilance.....	4

Editorial

Pr Marie-Laure LAROCHE

Reprenant le chemin de la rentrée, vous aurez certainement plaisir à retrouver le bulletin d'information du Centre de Pharmacovigilance de Limoges.

Alors que nous sommes en attente d'antidotes pour les nouveaux anticoagulants oraux directs, vous apprendrez que la Nature a toujours eu un temps d'avance, comme par exemple par la production d'acide salicylique par les plantes pour se défendre des agressions.

On ne répétera jamais assez qu'il faut utiliser les médicaments à bon escient et en surveiller leurs effets.

Comptant sur votre vigilance, nous sommes à votre disposition pour vous conseiller sur le bon usage des médicaments et recueillir les effets indésirables auxquels vous serez confrontés.

Bonne rentrée et bonne lecture,

Bientôt des antidotes pour les anticoagulants oraux directs (AOD) ?

Pr Marie-Laure LAROCHE

L'absence d'antidote aux AOD rend parfois la prise en charge des complications hémorragiques extrêmement difficile. Des antidotes sont actuellement en cours de développement.

L'idarucizumab est un antidote du dabigatran (PRADAXA, inhibiteur direct de la thrombine). Il s'agit d'un anticorps humanisé dirigé contre le dabigatran. Les essais cliniques en phase 2 chez les volontaires sains montrent une suppression de l'effet anticoagulant du dabigatran de façon rapide, complète et durable. Un essai clinique en phase 3 (RE-VERSE AD) de l'idarucizumab chez les sujets sous dabigatran chez lesquels la coagulation doit être normalisée en urgence vient de débuter dans 35 pays (le service des Urgences de Limoges y participe).

Pour les inhibiteurs directs du facteur Xa (rivaroxaban, XARELTO et apixaban, ELIQUIS), les résultats des essais de phase 2 pour l'antidote anti-Xa sont aussi encourageants. Cette fois-ci, il s'agit d'un analogue du facteur Xa, obtenu par génie génétique, qui agit comme un leurre, piégeant ainsi l'anti-Xa. Cet antidote devrait bientôt bénéficier d'études en phase 3.

Aspirine ou stimulateur des défenses naturelles des plantes

Marine DEPPENWEILER (interne en Pharmacie)



Salix alba

L'acide acétylsalicylique, appelé couramment aspirine, est une forme synthétique de l'acide salicylique, élément qu'on l'on retrouve à l'état naturel dans de nombreux végétaux.

L'acide salicylique a été découvert dans l'écorce de Saule blanc (*Salix alba*). La Reine des prés (*Spiraea ulmaria*) en contient également. Et c'est à partir de la lettre " A " de Acétyl et de « Spiraea » que le mot aspirine sera inventé alors que la molécule en elle-même dérive du nom latin « salix ».

Quelques vieilles recettes de nos grand-mères... Saviez-vous qu'ajouter un comprimé d'aspirine à l'eau d'un vase contenant des fleurs permet de les conserver plus longtemps et en meilleur état ? Ou encore que dissoudre de l'aspirine dans des tomates réduites permet de les conserver également plus longtemps ?

En effet, l'acide salicylique a un rôle essentiel dans les **mécanismes de défense des plantes contre les infections** (bactéries, virus ou champignons microscopiques) et les agressions extérieures. Il a été observé une augmentation importante de la quantité de cette molécule dans les plantes infectées. Cet acide, produit par le site infecté, va envoyer un signal à toute la plante afin qu'elle produise des protéines de défense. Ceci va **augmenter la résistance du végétal et ainsi permettre de détruire les éléments pathogènes**. Par exemple, par marquage radioactif de la molécule dans le végétal, on s'aperçoit qu'environ 60% de l'acide salicylique présent dans les feuilles saines provient des cellules infectées.

Des **entreprises agro-alimentaires** cherchent donc à exploiter cette propriété en développant des produits à base d'acide salicylique capables de stimuler les défenses naturelles des plantes utilisées dans les exploitations agricoles. Ainsi, une des dernières molécules développées est un analogue de l'acide salicylique : l'**acibenzolar-S-méthyl (benzothiadiazole ou BTH)**, substance

active du BION® du laboratoire Syngenta, utilisée en tant que **stimulateur des défenses naturelles des plantes**. Le BION®, à ne pas confondre avec *BION comprimés vitaminés*, appliqué en préventif, est systémique et efficace contre les champignons, bactéries et certains virus. En particulier, il est homologué en France sur le blé contre l'oïdium et sur les tomates contre la bactériose. Malgré des résultats qui semblent concluants, son usage reste encore peu développé dans le pays.

Ivabradine : surveiller la fréquence cardiaque.

Dr Claire FILLOUX



Les résultats préliminaires de l'étude **SIGNIFY** entreprise dans le cadre de la réévaluation du bénéfice/risque de l'**ivabradine (PROCORALAN®)** montrent une **augmentation modérée mais statistiquement significative du risque de mortalité cardiovasculaire et d'infarctus du myocarde** chez les patients ayant un angor symptomatique de classe II ou plus selon la classification de la Canadian Cardiovascular Society.

Les événements cardiovasculaires se manifestent essentiellement par la survenue d'une **bradycardie potentiellement dangereuse**.

Plus de 30% des patients du groupe ivabradine ont présenté, au moins une fois au cours de cette étude, une **fréquence cardiaque de repos < 50 battements par minute**.

Par conséquent, il est recommandé aux prescripteurs de :

- **ne pas donner en 1^{ère} intention un traitement par ivabradine dans la maladie coronaire** (sauf en cas d'intolérance ou de contre-indication aux bêta-bloquants ou associé à ceux-ci si la fréquence cardiaque de repos est > 60 bpm)
- **interrompre le traitement si la fréquence cardiaque de repos s'abaisse de façon trop importante**

- **éviter l'association avec les inhibiteurs des transferts calciques** qui diminuent la fréquence cardiaque (diltiazem, vérapamil)
- **respecter la posologie** initiale de 5 mg 2 fois par jour, qui pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 7,5 mg 2 fois par jour si la tolérance est bonne.

Les patients traités par ivabradine devront donc être étroitement **surveillés pour détecter une éventuelle bradycardie**.

Pholcodine : choc anaphylactique lors d'une anesthésie aux curares.

Dr Claire FILLOUX, Grégoire CANE (Etudiant en Médecine)

De nombreuses études menées en France indiquent que la survenue d'un choc anaphylactique lors d'une anesthésie générale est en général due au curare injecté.

Le mécanisme IgE dépendant est le plus souvent évoqué. Dans un très grand nombre de cas, aucune exposition antérieure à un curare n'est retrouvée.

Or, on sait que les groupements « ammoniums substitués » des curares sont impliqués dans leur action myorelaxante mais aussi dans leurs déterminants antigéniques.

On peut donc logiquement penser que des produits possédant un ou plusieurs **groupements « ammoniums substitués » peuvent aussi induire une sensibilisation croisée**.

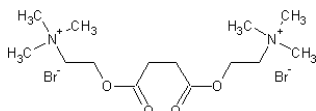
Aucune preuve n'est actuellement disponible sur le lien entre un choc anaphylactique aux curares en cours d'anesthésie et une prise antérieure de sirop antitussif à base de pholcodine (Biocalyptol®, Dimétane®, Hexapneumine®, Poléry®). Cependant une équipe de recherche scandinave a observé un effet stimulant de l'ingestion de sirop antitussif (avec de la pholcodine) sur la production d'IgE totales et d'IgE spécifiques vis-à-vis de la pholcodine, de la morphine et du suxaméthonium (curare myorelaxant d'action périphérique). Cette même équipe a remarqué une diminution du nombre de cas de choc anaphylactique aux curares lors des anesthésies depuis les retraits de la pholcodine en 1989 en Suède et en 2007 en Norvège.



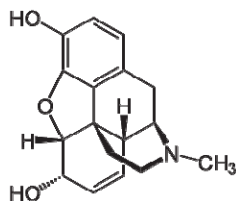
En France, il a été noté une augmentation de 25% des cas de choc anaphylactique aux curares entre 2003 et 2009 alors que la consommation de pholcodine avait augmenté de 9% au cours de la même période. En **mai 2011**, pour limiter cette utilisation, il a été décidé de délivrer les spécialités à base de pholcodine **uniquement sur prescription médicale**.

Une **étude française multicentrique** baptisée **ALPHO** (AnaphYLaxie aux curares et exposition à la PHOLcodine-Etude cas-témoin) dont l'objectif est de rechercher s'il existe une association entre l'exposition à la pholcodine et le risque de réaction anaphylactique aux curares au cours d'une anesthésie, se déroule entre décembre 2013 et décembre 2016.

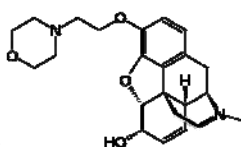
Il est prévu de solliciter les pharmaciens d'officine pour obtenir l'historique médicamenteux couvrant la période d'un an avant la date de l'anesthésie des patients inclus dans cette étude. Nous vous remercions par avance de bien vouloir transmettre les informations si vous êtes contactés.



Curare



Morphine



Pholcodine

Retrouver notre sélection d'alertes de l'ANSM sur notre site web : www.sante-limousin.fr/pharmacovigilance « Rubrique Actualités »

Réponse au dernier petit problème de pharmacovigilance

Dr Anne COUBRET

Question : *Un homme jeune est traité au long cours par méthotrexate pour une spondylarthrite ankylosante. Il doit subir dans un délai très court une orchidectomie unilatérale qui sera suivie d'une chimiothérapie anticancéreuse.*

Doit-on réaliser une autoconservation de sperme avant cette prise en charge thérapeutique ?

Réponse :

En raison de la prise de **méthotrexate**, antimétabolite, **antagoniste de l'acide folique et mutagène**, il serait prudent de réaliser une **fenêtre thérapeutique de 6 mois, correspondant à 2 cycles de spermatogenèse** avant d'envisager une conception. Dans le cas présent, il est impossible de respecter ce délai devant l'urgence de la situation. L'autoconservation de sperme aurait dû être réalisée avant la mise en place du traitement par méthotrexate.

Cependant, bien que les RCP des différentes spécialités de méthotrexate incitent fortement les hommes à ne pas concevoir d'enfant lors d'une exposition au méthotrexate, il n'a pas été retrouvé à l'heure actuelle une augmentation du nombre de malformations dans la descendance des pères traités par méthotrexate au cours de la conception.

La réponse est donc « non ».

Nouveau petit problème de pharmacovigilance

Dr Yves NOUAILLE et Aurélie REY (interne en Pharmacie)

La demande de renseignement suivante nous a été récemment adressée

Un adolescent de 16 ans a déjà été victime de plusieurs arrêts cardiaques à la suite de l'administration de médicaments allongeant l'espace QT. Il a chaque fois miraculeusement réchappé.

La perspective d'un grand déplacement motorisé lui fait craindre le mal des transports.

Quel médicament préventif lui prescrire ou quel antiémétique lui administrer pendant le voyage en cas de nécessité sans l'exposer à un nouveau risque cardiaque ?

**Centre Régional de
Pharmacovigilance et d'information
sur les médicaments de Limoges**
Hôpital Dupuytren - C.H.U.
2, avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex
Téléphone :
05 55 05 67 43
Télécopie :
05 55 05 62 98
Adresse de messagerie :
pharmacovigilance@chu-limoges.fr

Le Centre de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments a pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011).