



La consommation
médicamenteuse
en gériatrie

P.2

Information sur le
bon usage des
produits de
contraste
(chélates de
gadolinium) en IRM

P.2

Rappels sur les
modalités de
prise
hebdomadaire
du
Méthotrexate

P.3

Inhibiteurs de la
néprilysine et
risque
d'angioedème

P.3

COPD

P.4

Progresser à
la suite
d'erreurs !

P.4

Abonnez-vous à notre bulletin sur
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/bulletin-dinformation>

 S'ABONNER

Rentrée 2016, le DU PICIM fait peau neuve et devient l'e-PICIM

e-picim

Depuis plus de 20 ans, l'Université de Médecine et de Pharmacie de Limoges organise tous les deux ans, le diplôme d'université (DU) « Pharmacovigilance, Interactions et Contre-Indications Médicamenteuses ». Ce DU dont l'objectif est de sécuriser et améliorer la prescription et la dispensation médicamenteuse, se veut avant tout interprofessionnel et pratique.

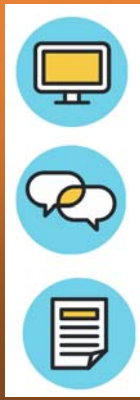
A l'ère des nouvelles technologies et du *e-learning*, le traditionnel DU s'est adapté, modernisé laissant place pour la rentrée 2016 au e-PICIM, affranchi des contraintes professionnelles, horaires comme géographiques. La formation sans perdre en qualité ni en pédagogie se fait principalement à distance par le biais de podcasts ou de classes virtuelles et s'articule autour de 3 grands axes : « médicaments et organes », « terrains particuliers » et « méthodologie ». La pédagogie et l'interactivité sont maintenues grâce à 3 séminaires présentiels à Limoges, associant ateliers, conférences et cas cliniques.

Médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, internes etparamédicaux, nous attendons vos candidatures, nombreuses et enthousiastes par mail au Centre Régional de Pharmacovigilance pharmacovigilance@chu-limoges.fr.

(Date limite d'inscription : 15 novembre 2016)

L'équipe pédagogique (Pr Laroche, Pr Picard et Dr Géniaux)

Informations disponibles sur : <https://ucloud.unilim.fr/public/epicim>



L'énigme du mois

Un enfant de 2 ans est traité pour épilepsie partielle centrale gauche depuis juin 2015 par SABRIL (vagabratrine) 250mg matin et soir et TEGRETOL (carbamazépine) 5 ml le matin et 7,5 mL le soir.

Après la réapparition des crises entre avril et mai 2016 à la suite d'une diminution de la posologie du SABRIL pour des troubles de l'endormissement, la posologie de TEGRETOL est augmentée à 8 mL le matin et 10 mL le soir.

Une somnolence de l'enfant est constatée lors des premières administrations d'un nouveau flacon de TEGRETOL. Cet effet réapparaît sur les premières prises de chaque nouveau flacon.

Quelles explications peuvent être avancées ?



Trop de médicaments chez les personnes âgées...et si on déprescrivait ?

Pr Marie-Laure Laroche

Considérant le nombre croissant de personnes âgées, souffrant de maladies chroniques, à l'espérance de vie allongée, consomment beaucoup de médicaments. Depuis les dernières données, datant de 2000, la situation ne s'est pas améliorée. Une récente étude fait un état des lieux des médicaments prescrits aux personnes âgées en France, en 2014, d'un point de vue descriptif et économique, en utilisant les données agrégées de l'Assurance Maladie [1]. [/sites/default/files/files/Morin_RevueGeriatric_medicaments_2016\(1\).pdf](/sites/default/files/files/Morin_RevueGeriatric_medicaments_2016(1).pdf)

Au total, **18,9 millions de personnes de 60 ans et plus** ont consommé **1,2 milliards de boîtes de médicaments remboursés**, soit une moyenne de **63,5 boîtes par consommant et par an**. Les classes de médicaments prescrites au plus grand nombre étaient les antalgiques (52 % des bénéficiaires), suivis des médicaments pour les troubles de l'acidité gastrique (34,8 %), des antibiotiques (33,8 %), des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (31,3 %). Comparé à la situation de 2000, la consommation des antidiabétiques a considérablement augmenté, tout comme celle des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, des hypolipémiants et des antithrombotiques. La consommation médicamenteuse des sujets âgés représentait, en 2014, un montant total de **13,4 milliards d'euros, dont 11,1 milliards d'euros remboursés par les différents régimes d'assurance maladie**. Cette dépense pour les personnes âgées représente **55,5 % de la dépense totale des médicaments remboursés en 2014**. Les médicaments innovants particulièrement coûteux engendrent des dépenses importantes pour un nombre réduit de personnes.

Les personnes âgées consomment donc beaucoup de médicaments avec un impact de plus en plus considérable sur le système de santé.

Plus troublant, une récente revue de la littérature démontre que **la déprescription médicamenteuse est faisable et sans conséquence néfaste** puisqu'il n'y a pas eu d'augmentation de la mortalité, d'aggravation de la qualité de vie ou d'aggravation des maladies [2]. Nous recommandons la lecture de ce travail et invitons à engager une réflexion, non pas la démarche de prescription, mais sur celle de déprescription, en particulier au regard de l'espérance de vie des malades.

[1] Morin L, Laroche ML. Medication use in adults aged 60 years and older in France: a population-level study using national health insurance data. *Rev Geriatr* 2016 ; 41: 335-49.

[2] Page AT, et al. The feasibility and effect of deprescribing in older adults on mortality and health: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016 ;82:583-623.

Information sur le bon usage des produits de contraste (chélates de gadolinium) en IRM

Dr Marie-Paule Boncoeur (service Neuroradiologie) et Pr Marie-Laure Laroche

Les chélates de gadolinium sont des produits de contraste administrés au patient par voie intraveineuse au cours de la réalisation d'une IRM pour analyse des organes ou des tissus.

Le gadolinium est un métal lourd, toxique, éliminé par les reins. La forme ionisée libre peut se déposer dans certains tissus comme le rein, le foie, la peau, l'os, les muscles et le cerveau.

La FDA et l'EMA investiguent actuellement le risque de dépôts cérébraux de gadolinium à la suite d'injections répétées pour des IRM. C'est un effet dose-dépendant survenant même chez des patients ayant une fonction rénale normale.

Même si aucun effet particulier lié à ces dépôts neuronaux n'a pour le moment été démontré, nous rappelons que des cas de fibrose systémique néphrogénique (fibrose cutanée et de certains organes internes) et de choc anaphylactique sont encore régulièrement rapportés.

Quelques règles de sécurité avant de réaliser un examen d'imagerie avec injection de chélate de gadolinium sont donc rappelées :

- Avoir recours à l'IRM avec injection de gadolinium uniquement en cas de stricte nécessité
- Éviter la répétition trop fréquente et trop rapprochée des IRM injectées, en particulier chez les sujets jeunes ou chez les sujets ayant une insuffisance rénale légère à modérée
- Contre-indiquer les injections de chélate de gadolinium chez les patients :
 - ayant une clairance de la créatinine < 30 mL/minute
 - ayant eu ou qui vont avoir une transplantation hépatique
- Respecter la posologie, ne pas injecter de double ou triple dose
- Respecter les indications de l'AMM

Rappels sur les modalités de prise hebdomadaire du Méthotrexate par voie orale

Dr Claire Filloux

Des erreurs de prise de Méthotrexate par voie orale (Novatrex®, Méthotrexate Bellon® et Imeth®) se produisent encore régulièrement. On observe toujours des administrations quotidiennes du médicament alors que celles-ci doivent se faire en **une seule prise par semaine** dans les indications **polyarthrite rhumatoïde, psoriasis de l'adulte et traitement d'entretien de certaines formes de leucémies**. Des effets indésirables graves pouvant aller jusqu'au décès du patient sont rapportés en raison de la toxicité hématologique et digestive du Méthotrexate en cas de surdosage.

Pour limiter ce risque, il est indispensable de **renforcer la surveillance à tous les stades du circuit du médicament**. La prescription médicale doit être relue, la dispensation à la pharmacie vigilante et contrôlée et enfin l'administration au patient par un tiers ou lui-même, particulièrement attentive. L'ANSM recommande à tous les professionnels de santé d'insister sur la **prise unique hebdomadaire** du Méthotrexate par voie orale. Un document a été rédigé afin d'informer les patients sur les modalités particulières de prise des comprimés de Méthotrexate. Pensez à le télécharger :

http://ansm.sante.fr/content/download/48549/624344/version/2/file/merhotrexate_feuillet_patient.pdf

Inhibiteurs de la néprilysine et risque d'angioedème

Dr Hélène Géniaux

La **néprilysine** est une endopeptidase (neutral endopeptidase ou NEP), responsable de la dégradation des peptides natriurétiques (et de nombreux peptides vasoactifs), mais aussi du glucagon, de la bradykinine et des enképhalines. L'inhibition de la dégradation des peptides natriurétiques est à l'origine d'une vasodilatation, d'une diurèse avec natriurèse, d'une augmentation de la filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal, d'une inhibition de la libération de rénine et d'aldostérone ainsi que d'une diminution de l'activité sympathique.

En 2004, un premier essai clinique avait étudié l'association d'un inhibiteur de la néprilysine, l'omapatrilat et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) dans le traitement de l'HTA : le nombre d'angioedèmes alors observé s'était révélé trop élevé (RR 3,2 IC95% [2,52-3,14]) pour permettre une utilisation clinique [1]. Par la suite, l'étude PARADIGM-HF a comparé l'association du valsartan et d'un autre inhibiteur de la néprilysine, le sacubitril, par rapport à l'énalapril dans l'insuffisance cardiaque [2]. L'essai est arrêté prématurément devant un effet bénéfique de l'association. Le **médicament ENTRESTO** (valsartan/sacubitril) obtient en 2015 une AMM en France chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.

Si les **cas d'angioedèmes** apparaissent moins nombreux qu'avec le premier inhibiteur de néprilysine, ces derniers **restent néanmoins bien décrits** avec l'association sacubitril/valsartan [2]. Dans PARADIGM-HF, des angioedèmes ont été rapportés chez 0,5 % des patients traités par l'association valsartan/sacubitril vs 0,2 % des patients traités par énalapril. Une incidence plus élevée des angioedèmes a été observée chez les patients noirs traités par l'association valsartan/sacubitril (2,4 %) et énalapril (0,5 %).

Enfin, plusieurs cas d'angioedème ont été décrits avec **un autre inhibiteur de la néprilysine**, indiqué dans le traitement des diarrhées aiguës : le **tiopran**, métabolite actif du racécadotril (TIORFAN), notamment lorsqu'il est associé à un IEC [4]. Le blocage de la NEP par le racécadotril pourrait être un facteur déclenchant d'un épisode d'angioedème. L'utilisation de **racécadotril**, et donc du **TIORFAN**, est de ce fait **déconseillée chez les patients sous IEC et contre-indiquée en cas d'antécédent d'angioedème sous IEC** [5].

Au total, chez un **malade sous inhibiteur de néprilysine** (sacubitril ou racécadotril), le **risque de survenue d'un angioedème est à prendre en compte**. Le cas échéant, la prise du médicament doit être interrompue, une surveillance et un traitement approprié doivent être mis en place jusqu'à la disparition des symptômes et le médicament ne doit pas être réadministré.

Références

- (1) Kostis JB et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens*. 2004;17:103-111.
- (2) McMurray JJ. et al. Neprilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances. *Eur J Heart Fail*. 2015 ;17 : 242-7
- (3) ANSM. Groupe de travail Interactions Médicamenteuses. Séance du 13 avril 2015
- (4) ANSM. Thésaurus des Interactions Médicamenteuses. Janvier 2016

Nouvelle association indacatérol/glycopyrronium dans la BPCO : qu'en penser ?

Pr Louis Merle

Un article récent publié dans le N Engl J Med rapporte les résultats d'un grand essai multicentrique chez des malades ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive [1]. Deux traitements donnés par inhalation sont comparés : l'association **indacatérol/glycopyrronium** et l'association **salmétérol/fluticasone**. L'objectif était de montrer que l'association testée : **bêta stimulant/atropinique** n'était pas inférieure en efficacité à l'association reconnue **bêta stimulant/corticoïde** et pouvait même réduire le nombre de poussées. C'est effectivement le résultat qui a été obtenu.

L'indacatérol, comme le salmétérol, sont des bêta-2 stimulants à longue durée d'action (12 à 14 h) ; le glycopyrronium est un bloquant des récepteurs muscariniques à longue durée d'action (24 h) ; la fluticasone est un glucocorticoïde.

Bien que ces médicaments soient inhalés, on sait qu'ils peuvent exercer des effets systémiques. Avec les bêta-2 stimulants, on peut observer notamment des céphalées, des tremblements, une tachycardie. Avec l'atropinique, on peut observer une sensation de bouche sèche, une gêne à la miction. Le corticoïde quant à lui peut favoriser la survenue d'infections pulmonaires.

Dans l'étude, l'incidence de **pneumonies** a été plus grande dans le groupe traité par **fluticasone**. En revanche, **il n'est pas mentionné la survenue d'effets systémiques bêta-2, ni d'effets atropiniques**. Pour évaluer le retentissement sur la surrénale, une mesure du rapport cortisol sur créatinine urinaires a été effectuée. Ce rapport est abaissé après 52 semaines de traitement dans le groupe sous fluticasone alors qu'il a légèrement tendance à s'élever dans le groupe recevant l'atropinique, ce qui montre que le traitement corticoïde a tendance à freiner la surrénale. Ceci n'est pas commenté par les auteurs. Il faut mentionner que la partie effets indésirables comporte seulement 16 lignes et un tableau dans un article de 13 pages comprenant une annexe sur internet de 51 pages. On remarquera aussi qu'un laboratoire pharmaceutique a financé ce travail ; cinq de ses membres figurent parmi les dix auteurs. Si cet article est intéressant, s'il est publié dans une revue de qualité, il faut cependant considérer qu'il ne présente que le bon versant des choses. Un pharmacovigilant reste sur sa faim. L'âge moyen des malades est de 65 ans, avec plus de 1200 hommes dans chacun des groupes. Il est **étonnant qu'aucune dysurie** ne soit survenue, **qu'aucune sensation de bouche sèche** n'ait été signalée avec l'emploi de l'atropinique alors que le corticoïde a élevé le risque d'infection bactérienne du tractus respiratoire supérieur d'un facteur de 1,3 et augmenté le risque de survenue de candidose buccale. Si ceci s'avère confirmé, cela montre que le corticoïde a plus d'effets systémiques que l'atropinique, est donc plus absorbé, ce qui est à prendre en compte sur l'emploi à long terme. **L'article est plutôt critique vis-à-vis du corticoïde pour démontrer l'intérêt de la nouvelle association indacatérol/glycopyrronium !**

1 - J A Wedzicha et al - Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD - N Engl J Med 2016; 374, 2222-34.

Progresser à la suite d'erreurs !

Dr Claire Filloux

Des signalements d'erreurs médicamenteuses sont régulièrement enregistrés par l'ANSM. Il s'agit parfois d'incidents sans conséquence pour la santé du patient, mais dans certains cas, ces erreurs sont à l'origine d'effets indésirables qui peuvent être graves.

Il est donc **nécessaire de déclarer tout évènement de type erreur médicamenteuse ou même de risque d'erreur**. Cela permet **d'entreprendre des mesures correctives adaptées pour minimiser les risques**.

Deux cas récents illustrent les actions menées afin d'assurer une meilleure prise en charge médicamenteuse des patients.

Des signalements de confusion liée à la couleur identique des gélules de Duloxétine Mylan 60 mg (générique de CYMBALTA) et DOLIPRANE 500 mg ont été rapportés à l'ANSM. **Désormais les gélules du générique Mylan sont de taille et de couleur proches de la spécialité de référence**. Une photographie des gélules figure sur le conditionnement extérieur du nouveau générique.

Des erreurs liées à des modalités de reconstitution ou d'administration incorrecte de la spécialité ELIGARD (acétate de leuproréline) ont conduit à un manque d'efficacité clinique. **Les conditions de prescription et de délivrance ont par conséquent été modifiées**. Un dosage de la testostéronémie doit être réalisé tous les 3 mois et le prescripteur doit préciser sur l'ordonnance de renouvellement que le dosage a été fait.

Toutes les déclarations faites aux CRPV sont prises en compte et permettent une participation active des professionnels de santé à la lutte contre les erreurs médicamenteuses évitables.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Modification-de-la-couleur-des-gelules-de-Duloxetine-Mylan-30-mg-et-60-mg-Point-d-Information>

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Eligard-R-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable-acetate-de-leuproreline-reevaluation-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-realisation-d-un-dosage-de-la-testosteronemie-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

RÉPONSE A

QUESTION :

Une patiente de 47 ans est traitée pour une aspergillose pulmonaire par VFEND (voriconazole) et par ONBREZ Breezhaler (indacatérol), FLIXOTIDE (fluticasone), FORMOAIR (formotérol) et ésoméprazole à la suite d'une lobectomie du poumon.

Au mois de juin, elle voyage en voiture et vers midi, fait une pause de 15 minutes sur une aire d'autoroute, sous une lumière voilée. Elle porte des lunettes noires et un chapeau pour se protéger.

Le soir même à l'hôtel, elle se plaint de photophobie, d'une douleur oculaire, d'une sensation de brûlure intense au niveau du visage et présente une chéilite.

Qu'en pensez-vous ?

Dr Claire Filloux et Dr Hélène Géniaux

REPONSE :

Le voriconazole [1] est très probablement le médicament responsable des effets indésirables ressentis par la patiente. Les troubles visuels associés au voriconazole sont bien connus et parmi les effets indésirables les plus fréquemment décrits. Les **atteintes ophtalmiques** (photophobie, douleur oculaire comme chez la patiente, vision trouble, chromatopsie, scotome scintillant, défaut du champ visuel, *etc.*) sont **généralement transitoires et totalement réversibles**. Il semble que ces effets s'atténuent en cas d'administration répétée de voriconazole et que les atteintes visuelles soient alors d'intensité légère. Le voriconazole peut également occasionner des **réactions cutanées** très variées comme des exanthèmes maculopapuleux, des urticaires, des toxidermies bulleuses graves, *etc.*, mais aussi et surtout des **réactions de photosensibilité** [2]. Cette complication cutanée fréquente peut être associée à des cas de **photocarcinogénèse** (lésions précancéreuses voire même cancéreuses).

Le délai moyen d'apparition d'une réaction de photosensibilité est de **29 jours après le début du traitement par voriconazole**, avec des extrêmes allant de 7 jours à 3 ans. Dans 8% des cas les mesures de photoprotection ont échoué. Il est important de rappeler le risque de cancers secondaires [3] liés à une phototoxicité chronique chez des patients traités au long cours par ce médicament (durée de traitement supérieure à 180 jours). Des cas de chéilite avec un érythème du visage ont également été rapportés.

La survenue d'une réaction cutanée après exposition au soleil (même voilé) et malgré une protection physique, associée à des troubles visuels est compatible avec le profil de toxicité du voriconazole. Il est alors recommandé d'arrêter le voriconazole et de proposer une alternative thérapeutique pour la prise en charge de l'aspergillose pulmonaire.

[1] : Sweetman SC. Martindale. The complete Drug Reference, 38th ed. London : Pharmaceutical Press, 2014.

[2] : Johnson L et al. Voriconazole : a new triazole antifungal agent. Clin Infect Dis. 2003 ; 36 :630-7

[3] : ANSM. Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité VFEND® (voriconazole) février 2014.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/115e586bb013fca2e95dcdfa4ddf9121.pdf

Déclarez-nous vos effets indésirables sur
www.pharmacovigilance-limoges.fr



Centre régional de
PHARMACOVIGILANCE
de Limoges

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).

CONTACT

CRPV de Limoges - Hôpital Dupuytren - CHU -
Centre de Biologie et de Recherche en Santé
2, avenue Martin Luther King 87042 Limoges
Cedex

Tél. : 05 55 05 67 43

Fax : 05 55 05 62 98

Courriel :

pharmacovigilance@chu-limoges.fr

NOTRE SITE INTERNET : www.pharmacovigilance-limoges.fr