



L'opération  
Pangea X

P.2

Rappel sur le bon  
usage de certains  
médicaments  
pendant la grossesse

P.3

Attention aux  
réactions cutanées  
sévères avec les  
époétines  
recombinantes

P.4

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

 S'ABONNER

## Editorial

Pr Marie-Laure Laroche

Du 20 au 24 novembre 2017 a lieu la 7<sup>ième</sup> Semaine de la sécurité des patients, mise en place par le Ministère de la Santé, l'occasion de favoriser le dialogue entre les patients et les professionnels de santé sur la sécurité des soins. Nous avons donc choisi cette semaine pour vous proposer notre dernier bulletin d'information de Pharmacovigilance. Comme vous le verrez, l'information sur le risque des médicaments pendant la grossesse a été renforcée avec la mise en place de pictogrammes spécifiques sur les boîtes des médicaments. A l'étranger, cette initiative française est soulignée comme une avancée significative en termes d'information sur les risques pour les femmes enceintes. La communication destinée au grand public est de plus en plus présente et la population s'implique dans la gestion du risque comme en témoignent les nombreuses déclarations de pharmacovigilance concernant le MIRENA (dispositif intra-utérin au lévonorgestrel) ou le LEVOTHYROX (lévothyroxine) « nouvelle formule ».

Le Centre de Pharmacovigilance a décidé de profiter de cette semaine pour communiquer largement sur ses missions au travers d'articles dans la presse grand public et par la tenue d'un stand d'information au CHU de Limoges. Enfin, nous restons à votre disposition à tout moment de l'année, alors n'hésitez pas ! Nos coordonnées sont rappelées à la fin de ce bulletin.

## L'énigme du mois

Monsieur X, 52 ans a débuté il y a quelques jours, un traitement par amoxicilline 2g 3 fois jour, paracétamol 3g/j et SOLUPRED (prednisolone) 40 mg/j pour une sinusite aiguë récidivante.

Il se plaint d'un hoquet persistant depuis 48 h et insomniaant.

Qu'en pensez-vous ?

Dr Hélène Géniaux



Lucie B., pharmacien

# L'opération Pangea X : une vaste opération de lutte contre la vente illicite de médicaments sur internet

Dr Hélène Géniaux



**OPÉRATION PANGAEA X**

Opération internationale contre les réseaux de vente illicite de médicaments sur Internet

**SAISIES DOUANIÈRES EN FRANCE**  
Du 12 au 19 septembre, ce sont plus de 433 000 produits de santé illicites et 1,4 tonne de produits de santé en vrac qui ont été saisis.

**ASIE : POUR PLUS DE 70 % DES PRODUITS**  
Les produits proviennent principalement d'Inde et de Singapour. Il s'agit de produits sans autorisation de mise sur le marché, de médicaments détournés de leur usage : stupéfiants, produits dopants, crèmes éclaircissantes.

**130 ANALYSES SCIENTIFIQUES**  
Les analyses du Service commun des laboratoires Douane-DGCCRF ont porté principalement sur des produits dopants (22% des cas), des médicaments érectiles (14%), des psychotropes et stupéfiants (13%) et des médicaments variés (26%).

**174 SITES INTERNET ILLÉGAUX**  
Les services de Cyberdouane ont identifié les sites illégaux dans le cadre de 27 enquêtes portant sur des sites de revente de produits dopants, de produits en vrac.

**Les médicaments et les produits falsifiés constituent un réel danger pour la santé des consommateurs.**

Direction Générale des Douanes et Droits Indirects  
11 rue des Deux Communes - 93558 MONTREUIL CEDEX  
www.douane.gouv.fr  
Service communication - Infographie

EXPOSÉS À DES RISQUES RÉELS

La contrefaçon ne concerne pas que les sacs à main ou autres accessoires de mode, elle concerne également les médicaments et produits de santé, avec pour le consommateur des risques réels pour la santé.

Du 12 au 19 septembre 2017, s'est déroulée l'opération internationale « PANGAEA X », dans 123 pays du monde. Cette vaste opération Internet a donné lieu à un grand nombre d'arrestations et de constatations dans le monde entier, ainsi qu'à la saisie de milliers de médicaments potentiellement dangereux. Plus de 70 % des produits saisis provenait d'Asie (principalement d'Inde et de Singapour). 185 sites Internet illégaux de vente de faux médicaments ont été identifiés (1).

En France, l'opération a permis la saisie de plus de 433 000 produits de santé illicites et 1,4 tonnes de produits de santé en vrac. La majorité était constituée de médicaments dépourvus d'AMM, de médicaments détournés de leur usage et utilisés comme stupéfiants, de produits dopants (stéroïdes, hormones de croissance, etc.), de crèmes éclaircissantes pour la peau, ainsi que de principes actifs pharmaceutiques en vrac. Le Service Commun des Laboratoires du ministère des finances a effectué près de 130 analyses scientifiques et retrouvait notamment des produits dopants (22 %) des médicaments érectiles (14 %),

Par ailleurs, dans un contexte international de recrudescence du trafic et de la consommation récréative de fentanylloïdes depuis environ cinq ans et de plusieurs cas d'overdoses en France ces dernières années, l'opération PANGAEA X s'est axée sur le fentanyl et ses dérivés. Ces opioïdes 100 fois (à 10 000 fois pour certains dérivés) plus puissants que la morphine exposent à un risque très élevé de dépendance, overdose, décès par dépression respiratoire. Vingt-sept analogues du fentanyl sont classés comme stupéfiants dont 16 depuis le 5 septembre 2017 (3).

Pour rappel, la mise en vente de produits de santé sur Internet est réglementée : seuls les pharmacies d'officine et leurs sites autorisés pour la vente en ligne de médicaments, régulièrement contrôlés par les autorités sanitaires, apportent des garanties sur la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments achetés. Le Conseil de l'Ordre National des Pharmaciens met à disposition du public, une liste actualisée des sites internet des officines de pharmacie autorisés par les Agences régionales de santé (4).

## Références

- (1) Résultats français de l'opération PANGAEA X contre les réseaux de vente illicite de médicaments et de produits de santé - Communiqué <http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Résultats-français-de-l-opération-PANGAEA-X-contre-les-réseaux-de-vente-illicite-de-médicaments-et-de-produits-de-santé-Communiqué>
- (2) Nouveaux produits de synthèse : zoom sur les fentanylloïdes. Bulletin de l'association des Centres d'addictovigilance. Septembre 2017 <http://ghparis10.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/103/files/2017/09/Bulletin-addictovigilance-n5-fentanylloïdes.pdf>
- (3) Ordre National des Pharmaciens. Rechercher un site autorisé pour la vente en ligne de médicaments <http://www.ordre.pharmacien.fr/ecommerce/search>

# Rappel sur le bon usage de certains médicaments pendant la grossesse

Dr Anne Coubret et Pr Marie-Laure Laroche

Les laboratoires pharmaceutiques ont dorénavant l'obligation d'apposer un pictogramme spécifique sur le conditionnement extérieur des médicaments tératogènes ou fœtotoxiques (informations mentionnées dans le RCP) bénéficiant d'une AMM en France. Sont aussi concernés les médicaments hospitaliers, ceux destinés aux enfants, aux hommes ou aux femmes ménopausées ainsi que ceux pour lesquels la tératogénicité n'est mentionnée que chez l'animal. Les médicaments faisant l'objet d'un enregistrement ou d'une autorisation temporaire d'utilisation, ainsi que les préparations, ne sont pas soumis à cette obligation. Leur étiquetage peut cependant comporter un tel pictogramme le cas échéant, à l'initiative du titulaire de l'autorisation ou de l'enregistrement concerné (1-3).

Deux modèles de pictogramme sont disponibles :

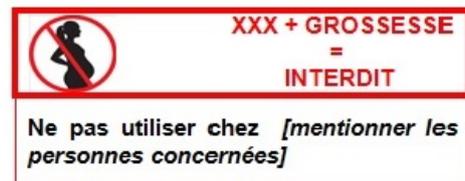
## - un pictogramme « danger »

Ce pictogramme signale aux patientes que le médicament doit être utilisé uniquement s'il n'y a pas d'autre médicament disponible.



## - un pictogramme « interdit »

Ce pictogramme signale aux patientes que le médicament ne doit pas être utilisé.



En fonction de chaque médicament concerné, le pictogramme retenu mentionne :

- XXX = « nom du médicament » ou « ce médicament »
- les personnes concernées :
  - l'adolescente ou la femme en âge de procréer, et sans contraception efficace ;
  - la femme enceinte durant toute la période de la grossesse ou durant une période de la grossesse précisée sur la boîte du médicament.

En mai 2015, les conditions de prescription et de délivrance des médicaments contenant du valproate avaient été renforcées.

A partir de juillet 2017, DEPAKOTE et DEPAMIDE indiqués dans les troubles bipolaires ont été contre-indiqués chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace

En octobre 2017, le bilan réalisé par l'ANSM et la CNAMTS a montré que le niveau global de respect des conditions de prescription et délivrance restait très insuffisant, passant de 31% en 2016 à 47% en 2017.

Pour rappel :

- Dans l'épilepsie, pas de valproate chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer ou enceintes, sauf en cas d'échec des autres traitements : pictogramme « grossesse = danger ».
- Dans les troubles bipolaires, le valproate est contre indiqué chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace : pictogramme « grossesse = interdit ».
- La prescription initiale annuelle de valproate est réservée aux neurologues, psychiatres et pédiatres et doit faire l'objet d'un [accord de soins](#) entre le médecin spécialiste et la patiente et/ou son représentant légal. Le renouvellement de la prescription au cours de l'année reste possible par tout médecin.

En octobre 2017, l'ANSM a rappelé que les IEC et ARA II ne doivent jamais être utilisés au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de grossesse et qu'ils sont déconseillés au 1<sup>er</sup> trimestre. Malgré cette contre-indication, des cas d'exposition à un IEC ou à un ARA II au cours des 2<sup>e</sup> et/ou 3<sup>e</sup> trimestres de grossesse continuent d'être régulièrement déclarés. Ces expositions ont, pour certaines, eu des conséquences graves, voire fatales, pour le fœtus ou le nouveau-né.

Pour mémoire, le centre de pharmacovigilance de Limoges peut être contacté pour toute question concernant une exposition aux médicaments au cours ou en prévision d'une grossesse

#### Références

- (1) [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/(offset)/0)
- (2) <http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Médicaments-contenant-du-valproate-le-niveau-d-application-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-est-insuffisant-Communiqué>
- (3) <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/médicaments/le-bon-usage-des-médicaments/gr-pictogramme-grossesse>
- (4) <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rappel-IEC-ARA-II-et-grossesse-ne-jamais-utiliser-au-cours-des-2eme-et-3eme-trimestres-de-grossesse-deconseille-au-1er-trimestre-Point-d-information>

## Attention aux réactions cutanées sévères avec les époétines recombinantes humaines

Dr Claire Filloux

Les époétines sont des facteurs de croissance érythrocytaire analogues de l'érythropoïétine naturelle et diffèrent simplement par leur glycosylation. On obtient alors les époétines alfa (ARANESP®, EPREX®, BINOCRIT®), époétine bêta (NEORECORMON®), époétine Thêta (EPORATIO®), *etc.* Toutes les époétines recombinantes humaines ont une efficacité semblable et possèdent un profil d'effets indésirables similaire. Ceux-ci bien connus, se manifestent essentiellement par des hypertensions artérielles avec risque d'encéphalopathies hypertensives et de crises convulsives, des thromboses artérielles et veineuses, des AVC, des infarctus du myocarde, *etc.* Mais en post-commercialisation de certaines époétines recombinantes humaines, il a été rapporté des cas de réactions cutanées graves avec exfoliation et desquamation de la peau semblable à une brûlure sévère. Parmi ces atteintes cutanées, ont été signalés des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de syndrome de Lyell (SL) ou nécrolyse épidermique toxique. Leur survenue est heureusement très rare mais impose un arrêt définitif du traitement. Il s'agit d'un effet de classe de toutes les époétines recombinantes humaines.

Compte tenu de la gravité de ces réactions cutanées, il est recommandé d'informer les patients des signes et symptômes évocateurs de SSJ ou de SL et cela dès la mise en place du traitement par une époétine. Les patients doivent par conséquent signaler le plus rapidement possible au prescripteur toute éruption cutanée étendue avec rougeurs, bulles au niveau de la peau ou des muqueuses, en particulier si elle est précédée de symptômes pseudo-grippaux incluant fièvre, fatigue, douleurs musculaires et articulaires.

Références :

- (1) <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Epoetines-recombinantes-humaines-Nouvelles-mises-en-garde-sur-des-reactions-cutanees-severes-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
- (2) Rédaction Prescrire Patients sous époétine La revue Prescrire mars 2017 : 101

## REPONSE A

### QUESTION :

Un patient de 30 ans atteint de schizophrénie est traité et équilibré avec RISPERDAL (rispéridone) orodispersible et PARKINANE LP 5 mg depuis plusieurs mois. RISPERDAL est relayé par XEPLION (palipéridone) à raison d'une injection intramusculaire par mois. Un soir il se présente aux urgences pour un priapisme veineux douloureux évoluant depuis 36 heures. Qu'en pensez-vous ?

Dr Claire Filloux



### REPONSE :

La survenue d'un priapisme a été rapportée lors de traitements par antipsychotiques ayant des propriétés alpha-bloquantes adrénergiques, et plus spécifiquement lors de traitements par palipéridone (1-5). Il s'agit d'un effet indésirable rare, mais potentiellement grave et lourd de conséquences (1-5). On retrouve dans la littérature de nombreux cas décrits de priapisme survenus lors de traitements par rispéridone. La palipéridone étant le principal métabolite actif de la rispéridone (6), les conclusions tirées de ces différentes études semblent pouvoir être appliquées aux cas de priapisme sous palipéridone. Il semblerait qu'un priapisme puisse survenir dès l'initiation d'un traitement par rispéridone et jusqu'à deux ans après celle-ci (7). La survenue d'un priapisme sous antipsychotiques serait le fait d'un antagonisme des récepteurs  $\alpha_1$  adrénergiques (3,8). En conditions physiologiques, l'action de la noradrénaline sur les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques permet le retour à un état flaccide de la verge en limitant l'afflux sanguin aux corps caverneux (par vasoconstriction des artères péniennes). Lorsqu'il y a blocage des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques, la détumescence ne peut avoir lieu, ce qui comprime les veines péniennes et empêche l'efflux sanguin entraînant une stase sanguine puis une ischémie pénienne (7). Bien qu'il y ait peu de données disponibles à ce sujet, il semblerait préférable de prescrire des antipsychotiques à faible affinité pour les récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques chez les sujets à haut risque de priapisme (association de plusieurs médicaments susceptibles de causer cet effet indésirable, sujet drépanocytaire, antécédents de priapisme, etc) (7, 8).

Les antipsychotiques ayant une faible affinité pour les récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques sont les suivants (par ordre décroissant d'affinité) : halopéridol, dropéridol, aripiprazole, loxapine, olanzapine, pimozide. La quétiapine en revanche, présente une forte affinité pour les récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques et semble donc ici déconseillée (8).

Le délai de survenue du priapisme est compatible avec la responsabilité du médicament. Chez ce patient, il est préconisé de s'orienter vers des molécules antipsychotiques à faible affinité pour les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques, sans garantir la non récurrence du priapisme.

De façon plus générale, les patients traités par antipsychotiques antagonistes des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques doivent être informés de la nécessité de consulter en urgence si une érection douloureuse persiste plus de quatre heures (1). En effet, le risque de séquelles (dysfonction érectile) augmente considérablement avec le retard de prise en charge (7).

#### Références :

- (1) RCP XEPLION 150 mg LP
- (2) Brayfield A. Martindale: The Complete Drug Reference. 38th Revised edition. Pharmaceutical Press; 2014. 4160 p
- (3) Aronson JK. Meyler's Side Effects of Drugs. Amsterdam; Boston; 2006.
- (4) Micromedex 2.0. 2017 Truven Health Analytics Inc
- (5) Up-to-Date
- (6) Mannens G. et al. Absorption, metabolism, and excretion of risperidone in humans. Drug Metab Dispos. 1993;21:1134-41.
- (7) Paklet L. et al . Priapism associated with risperidone: a case report, literature review and review of the South London and Maudsley hospital patients' database. Ther Adv Psychopharmacol. 2013;33-13.

Déclarez-nous vos effets indésirables sur  
[www.pharmacovigilance-limoges.fr](http://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](mailto:pharmacovigilance@chu-limoges.fr)

NOTRE SITE INTERNET : [www.pharmacovigilance-limoges.fr](http://www.pharmacovigilance-limoges.fr)