



Et si on se mettait enfin à déprescrire ?

P.2

IPP et et galactorrhée

P.3

IPP et colite microscopique

P.4

Allopurinol et fébuxostat : des patients à risques

P.5

Une crise des gabapentinoides ?

P.5

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

 S'ABONNER

L'énigme du mois

Une prise unique de Rispéridone peut-elle être à l'origine d'une élévation brutale de la prolactinémie 12h après ?

Dr Hélène Géniaux

e-PICIM

Pharmacovigilance | Contre-Indications | Interactions Médicamenteuses

Pharmaciens, Médecins, Internes en médecine et pharmacie, ... Vous souhaitez optimiser et sécuriser la dispensation ou vos prescriptions médicamenteuses, renforcer vos connaissances pharmacologiques pour garantir le bon usage du Médicament ?

Jetez-vous à l'eau ! Les candidatures au DU e-PICIM (3^e édition) sont ouvertes, formation majoritairement en e-learning incluant 2 séminaires présentiels, l'occasion d'échanges, d'ateliers et d'une conférence débat.

Ne tardez pas : Plus que 10 places disponibles !

Retrouvez toutes les informations ici : <https://ucloud.unilim.fr/public/epicim>

Et si on se mettait enfin à déprescrire ?

Pr Caroline Sirois, Faculté de Médecine de l'Université Laval, Réseau Canadien pour la Déprescription (ReCaD), Québec (Canada)

Pr Marie-Laure Laroche, Centre de Pharmacovigilance et d'information sur les médicaments de Limoges

Dans le vocabulaire médical est apparu ces dernières années le terme « déprescription ». Qu'est ce que cela veut dire et implique ?

La déprescription est définie comme un processus de réduction ou d'arrêt des médicaments qui ne sont plus bénéfiques ou qui peuvent être nuisibles, dans le but de réduire la polymédication et d'améliorer la qualité de vie.

En d'autres termes, un médicament prescrit ne l'est, sauf exception, jamais à vie. Au cours du vieillissement, de l'évolution des comorbidités et de l'introduction d'autres traitements, un médicament peut devenir inapproprié et doit alors être interrompu. La déprescription est une décision partagée, comme l'est la prescription. Les bénéfices et les risques de l'interruption d'un médicament doivent être présentés au malade. Globalement, les études évaluant l'impact de la déprescription ne montrent pas d'augmentation de la mortalité, mais une réduction de la survenue des effets indésirables médicamenteux, une amélioration de l'adhésion au traitement et une réduction des coûts. De même, la déprescription semble sécuritaire puisqu'il n'est pas observé une augmentation du risque d'un retour de la condition initiale ou d'apparition de symptômes de sevrage lorsque les processus de déprescription sont bien observés. Toutefois, ceci est possible à condition de réunir les meilleures conditions pour conduire une déprescription.

Aussi, 4 étapes sont à suivre pour envisager une déprescription :

- 1) Recueillir de façon exhaustive le nom des médicaments (y compris en auto-médication) et leur indication

Le pharmacien et l'infirmière peuvent être d'un grand recours pour aider le médecin dans l'établissement de la liste des médicaments du patient.

- 2) Evaluer le rapport bénéfice/risque de chacun des médicaments au regard des objectifs de soins

- *Quels médicaments sont à risque iatrogène important ?*
- *Le médicament a-t-il encore une indication ?*
- *Le médicament est-il adapté aux objectifs de soins (préventif, curatif, palliatif) ?*
- *Le médicament est-il encore utile au regard de l'espérance de vie du patient (time-to-benefit) ?*

- 3) Prioriser les médicaments à déprescrire

Il faut envisager de déprescrire les médicaments éligibles étape par étape, en concertation avec la préférence du malade.

- 4) Mettre en place et surveiller le processus de déprescription

Il faut communiquer entre professionnels qui prennent en charge le patient (médecin traitant, médecins spécialistes, pharmacien, infirmier(e)s) et avec l'entourage et les aidants. En effet, il faut que tout le monde soit dans la même démarche pour que le processus de déprescription fonctionne.

En cas d'apparition de signes de sevrage ou de retour à la condition initiale, on peut être amené à réintroduire ou à réajuster la dose du médicament.

Si vous souhaitez en savoir plus, vous pouvez écouter l'intervention à Limoges du Pr Caroline Sirois : <https://www.youtube.com/watch?v=FktbTBkapSQ>

Ou contacter le Centre de Pharmacovigilance de Limoges pour une télé-expertise : pharmacovigilance@chu-limoges.fr

Inhibiteurs de la pompe à protons et galactorrhée

Roxanne DESQUINES, interne - Hélène GENIAUX, praticien hospitalier

Le Centre régional de pharmacovigilance de Limoges a récemment été interrogé sur l'implication de l'oméprazole dans la survenue d'une galactorrhée. Il s'agit d'une jeune femme de 30 ans, nullipare qui prend comme seul traitement, de l'oméprazole de façon discontinue depuis un an. La patiente signale la survenue de « montées de lait » pendant 2 semaines, régressives à l'arrêt de l'oméprazole.

Actuellement en France, 5 inhibiteurs de la pompe à protons sont disponibles sur le marché : ésomeprazole, oméprazole, lansoprazole, pantoprazole et rabéprazole. Tous sont des benzimidazolés qui inhibent de façon réversible et dose-dépendante la pompe H⁺/K⁺ ATPase des cellules pariétales de l'estomac, responsable de la sécrétion de l'acide gastrique (1).

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés avec les IPP sont les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales, etc.), les céphalées, les réactions d'hypersensibilité (1). D'autres risques moins connus et parfois graves ont émergé : risque d'infections à Clostridium, de colites microscopiques (*cf.* article p.4), de pneumopathies, de fractures osseuses, d'hypomagnésémies parfois sévères, de néphrites interstitielles, d'hyponatrémies ou encore des cancers gastriques (1,2).

En ce qui concerne le cas de cette jeune femme, seule la survenue (très rare) de gynécomastie est rapportée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des IPP (1). Si la survenue d'une galactorrhée n'est pas spécifiée dans le RCP, il s'agit en revanche d'un effet déjà décrit avec 4 cas publiés de galactorrhée avec hyperprolactinémie sous IPP. Ces cas concernent 3 jeunes femmes (de 13 à 32 ans) et un jeune homme de 21 ans traité par oméprazole, ésomeprazole et lansoprazole (3-6). La galactorrhée apparaissait dans les 7 premiers jours de traitement pour les 3 patientes et après un an pour le jeune homme et régressait rapidement après l'arrêt du médicament, tout comme l'hyperprolactinémie associée. Pour deux de ces cas (4,5), la réintroduction du même IPP a entraîné la réapparition de l'effet et dans un cas, le switch pour du pantoprazole n'a pas été suivi de nouvel épisode de galactorrhée (4). Enfin, à ce jour, une vingtaine de cas où un IPP était suspect dans l'apparition d'une hyperprolactinémie et/ou d'une galactorrhée ont été signalés à la pharmacovigilance française. Dans l'une des observations, le lansoprazole a été remplacé par le rabéprazole sans réapparition des symptômes, suggérant que les réactions croisées ne sont pas systématiques.

Aucun mécanisme pharmacologique n'explique, à ce jour, la survenue d'une hyperprolactinémie ou d'une galactorrhée sous IPP (3). Des hypothèses ont été émises, notamment le caractère inhibiteur du CYP3A4 des IPP qui aurait pour conséquence une diminution du métabolisme des œstrogènes (3, 5). L'augmentation des concentrations circulantes d'estrogènes serait responsable d'une augmentation de la prolactine, hormone responsable de la sécrétion de lait. Mais ce mécanisme n'explique pas tout. Si seul ce mécanisme était impliqué dans l'apparition d'une galactorrhée, alors tous les inhibiteurs des CYP3A4 entraîneraient une galactorrhée (3). De plus, l'action inhibitrice des IPP sur le CYP3A4 n'a pas été retrouvée cliniquement (7). Pour Xue-Qing Li *et al.* c'est le pantoprazole qui posséderait la plus grande puissance d'inhibition sur le cytochrome 3A4, suivi de l'oméprazole, l'ésomeprazole, le rabéprazole et enfin le lansoprazole qui serait le moins inhibiteur (7). Or, le pantoprazole a été bien toléré dans le cas décrit par Pipaliya (4).

Au total, en cas de survenue d'une galactorrhée chez un malade sous IPP, l'arrêt du médicament est conseillé. Compte tenu du caractère non systématique de la récurrence avec un autre IPP, le remplacement par un autre IPP peut être proposé après s'être assuré de la nécessité d'un traitement antiacide (8). En cas de récurrence, il faudra alors envisager une autre classe pharmacologique, comme un anti H₂, tel que la ranitidine.

Références :

- (1) Bourne C *et al.* Effets indésirables émergents des inhibiteurs de la pompe à protons. *Presse Méd* 2013;42:e53-e62.
- (2) Base de données publique des médicaments
- (3) Duwicquet F *et al.* Hyperprolactinémie avec galactorrhée induites par le lansoprazole: à propos d'un cas. *Thérapie*. 2017 ; 72 : 691-693
- (4) Pipaliya N *et al.* Esomeprazole induced galactorrhea : a novel side effect. *Clin J Gastroentérol.* 2015 ; 9 : 13-16
- (5) Jabbar A *et al.* Hyperprolactinaemia induced by proton pump inhibitor. *J Pak Med Assoc.* 2010 ; 60 :689-690
- (6) Prieto I *et al.* Galactorrea inducida por lansoprazol. *Aten Primaria.* 2004 ; 34 : 325-326.
- (7) Xue-Qing Li *et al.* Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos.* 2004 ; 32 : 821-827
- (8) *Deprescribing.org.* Un Inhibiteur de la Pompe à Protons est-il toujours nécessaire ?
https://deprescribing.org/wp-content/uploads/2018/11/deprescribing-pamphlet-2018-ppi_Fr.pdf

Inhibiteurs de la pompe à protons et colite microscopique

Hélène GENIAUX, praticien hospitalier

Les colites microscopiques (CM) sont définies par l'association d'une diarrhée en général chronique, d'un aspect habituellement normal de la muqueuse colique en endoscopie et d'une inflammation particulière en microscopie dont le profil permet de classer la CM en 2 types anatomocliniques principaux : la colite collagène (CC) et la colite lymphocytaire (CL).

Les complications sont directement liées aux conséquences de la diarrhée (anomalies hydro-électrolytiques et métaboliques avec hypokaliémie, déshydratation, perte de poids, fatigue, carence vitaminique) auquel il faut ajouter un retentissement psychologique non négligeable. Ces complications sont également liées à un retard du diagnostic particulièrement fréquent dans les colites microscopiques, ce diagnostic n'étant généralement posé qu'après plusieurs mois ou années d'évolution.

L'origine des colites microscopiques reste encore obscure ; elle est probablement multifactorielle mais certains médicaments sont suspectés de pouvoir induire ou aggraver une CM : veinotoniques, inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, *etc* (1-6).

Dans une récente étude cas-témoins danoise (3) le risque de colite microscopique a été évalué pour chaque IPP ainsi que le risque global. Le risque est augmenté pour tous les IPP disponibles par rapport aux non utilisateurs.

- Le risque global (tous IPP confondus) est estimé à 6,98 (IC95% [6,45-7,55]) pour les colites à collagène et à 3,95 (IC95% [3,6-4,33]) pour les colites lymphocytaires.
- Ce risque semble particulièrement important avec le lansoprazole par rapport aux autres IPP que ce soit pour les colites à collagène ou lymphocytaires. Le risque est multiplié par 5 pour les colites à collagène et par 2,4 pour les colites lymphocytaires, comparé aux autres IPP.

	Numbers exposed		Crude OR (95% CI)	OR_adjusted (95% CI)
	Cases	Controls		
Collagenous colitis				
Nonlansoprazole PPI	758	4165	1.00 (ref)	1.00 (ref)
Lansoprazole	1712	1923	4.94 (4.24-5.76)	5.04 (4.31-5.90)
Lymphocytic colitis				
Nonlansoprazole PPI	608	2557	1.00 (ref)	1.00 (ref)
Lansoprazole	659	1234	2.26 (1.84-2.77)	2.38 (1.93-2.94)

Toujours dans l'étude danoise (3), les auteurs retrouvent une association plus importante en cas d'utilisation récente mais pas d'effet lié à la dose. Ainsi, en comparaison aux non utilisateurs, il existe un risque accru de colite microscopique (CC et CL) chez les patients en cours d'utilisation (<3 mois) et les utilisateurs récents (3 mois-1 an).

En ce qui concerne le mécanisme physiopathologique, il est encore obscur. Les pompes à protons sont présentes sur l'épithélium gastrique mais également sur l'épithélium du côlon.

L'inhibition des pompes à protons du côlon peut donc perturber l'équilibre électrolytique et compromettre l'acidification, qui peut affecter le système immunitaire de la muqueuse du côlon. (1). L'hypothèse d'une liaison au résidu 321 cystéine, propre au lansoprazole est aussi évoqué (3).

Dans une récente étude réalisée à partir des données de pharmacovigilance françaises (Agier *et al*, 2019) dans les cas rapportés de CM sous IPP, le délai médian de survenue était de 64 jours (20-365) après l'introduction de l'IPP et on observait une résolution complète en quelques jours après arrêt de l'IPP.

Aussi, en cas de symptômes évoquant une colite microscopique (diarrhée, perte de poids), l'arrêt de l'IPP doit être envisagé (2).

Références :

- (1) D. Keszthelyi *et al*. Proton pump inhibitor use is associated with an increased risk for microscopic colitis: a case-control study. *Alimentary Pharmacology and therapeutics*. 2010;32:1124.
- (2) Bases de données publiques des médicaments
- (3) Ole K. Bonderup *et al*. Significant association between the use of different proton pump inhibitors and microscopic colitis : a nationwide Danish case-control study. *Aliment Pharmacol.ther.*2018;1:8
- (4) Alfredo J. Lucendo Drug exposure and the risk of microscopic colitis: a critical update. *Drug R D* 2017; 17:79-89
- (5) Masaru Murasawa *et al*. Collagenous colitis associated with rabeprazole in peritoneal dialysis patient *Perit Dial Int*. 2015 35 : 588-590.
- (6) Nilesh Chande *et al*. Microscopic colitis associated with lansoprazole : report of two cases and a review of littérature. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2007;42:530

Allopurinol et fébuxostat : des patients à risques

Claire FILLoux, praticien attaché

L'allopurinol (ZYLORIC et génériques) et le fébuxostat (ADENURIC et génériques), bien que de structure chimique différente, sont tous deux des inhibiteurs de la xanthine oxydase indiqués dans le traitement de fond des hyperuricémies chroniques avec manifestations cliniques et chez les patients atteints de goutte.

L'allopurinol peut être à l'origine de syndromes d'hypersensibilité (chez 10 à 15 % des patients) et de réactions cutanées le plus souvent bénignes (éruptions maculopapuleuses, prurit, *etc.*), mais aussi parfois de toxidermies bulleuses graves telles que des syndromes de Lyell, de Stevens-Johnson et des DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms). Ces manifestations peuvent être sévères voire fatales, en particulier chez les insuffisants rénaux et/ou chez les patients recevant des diurétiques thiazidiques concomitants. Une atteinte hépatique est également présente chez 40 % des patients. Les signes surviennent le plus souvent dans les 2 à 5 semaines après le début du traitement (1)(2)(3)(4). Des réactions graves d'hypersensibilité associées à des lésions cutanées ou des muqueuses, mais aussi de la fièvre, des anomalies du bilan sanguin telles qu'une thrombocytopenie ou l'atteinte d'un ou plusieurs organes (foie avec élévation des transaminases >3N, reins incluant une néphrite tubulo-interstitielle) ont été rapportées avec le fébuxostat. Dans la plupart des cas, les symptômes sont survenus au cours du premier mois de traitement. Certains patients présentaient un antécédent d'hypersensibilité à l'allopurinol et/ou une insuffisance rénale (1)(2)(3). Des auteurs ont émis l'hypothèse d'une possible réaction croisée entre l'allopurinol et le fébuxostat, d'origine non immunologique et qui affecterait l'inhibition de la xanthine oxydase (5).

Lors de l'instauration d'un traitement par allopurinol ou fébuxostat, il est recommandé d'informer les patients qu'ils doivent, avant même la consultation chez le médecin, arrêter immédiatement le traitement en cas de survenue d'une éruption cutanée ou d'autres signes d'hypersensibilité (atteinte des muqueuses oculaire, buccale ou génitale, fièvre, adénopathies, érosion cutanée) (1)(2)(3). Un arrêt précoce du traitement est associé à un meilleur pronostic.

Par ailleurs, une étude clinique de phase IV (étude CARES) qui a inclus plus de 6000 patients, a montré un risque accru de mortalité chez les patients traités par fébuxostat et qui présentaient des antécédents de maladie cardiovasculaire majeure (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou angor instable) (2)(6). En effet, le taux de décès de cause cardiovasculaire était significativement plus élevé chez les patients traités par fébuxostat que chez les patients traités par allopurinol (4,3% *versus* 3,2%; HR 1,34 IC95% (1,03-1.73)(2)(6). C'est la raison pour laquelle le traitement par fébuxostat doit être évité chez les patients à risque cardiovasculaire majeur, sauf si aucune autre thérapeutique n'est appropriée (en particulier réponse inadéquate à une dose maximale d'allopurinol, intolérance à l'allopurinol)(2).

Références :

- (1) Base de données publique des médicaments
- (2) https://www.uptodate.com/contents/febuxostat-drug-information?source=history_widget
- (3) Meyler's, Side Effects of Drugs, 15th Ed. Amsterdam: Elsevier, 2006.
- (4) <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Allopurinol-et-risques-de-survenue-d-atteintes-cutanees-graves-rappels-des-precautions-d-emploi-et-des-regles-de-bon-usage-Point-d-information>
- (5) Lien YH, Logan JL. Cross-Reactions Between Allopurinol and Febuxostat. *Am J Med.* 2017 ;130 :e67-e68.
- (6) <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Febuxostat-risque-accru-chez-les-patients-traites-par-febuxostat-et-presentant-des-antecedents-de-maladie-cardiovasculaire-majeure-de-mortalite-cardiovasculaire-et-de-mortalite-toutes-causes-confondues-etude-CARES-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Une crise des gabapentinoïdes ?

La prégabaline (LYRICA et génériques) est indiquée chez l'adulte, dans le traitement de l'épilepsie, des douleurs neuropathiques et du trouble anxieux généralisé. Elle appartient avec la gabapentine (NEURONTIN et génériques), à la classe des gabapentinoïdes. Depuis quelques années, on assiste à une augmentation des cas d'abus et d'usage détourné de prégabaline (LYRICA et ses génériques) et des complications induites par ces usages. Nous vous invitons à consulter les résultats clefs du dernier [rapport d'enquête](#) sur ce médicament publié par le Réseau Français d'Addictovigilance. Vous y trouverez les dernières données sur les comportements d'usages problématiques en France, sur l'évaluation du potentiel d'abus de la prégabaline mais aussi les données du contexte international.

La déclaration des situations cliniques d'abus avec la prégabaline et des ordonnances suspectes a été un élément essentiel pour alimenter ce rapport d'enquête. De façon générale, n'oubliez pas de déclarer les cas d'abus, d'usage détourné et de dépendance avec les substances psychoactives dont vous avez connaissance à votre [Centre d'addictovigilance](#).

REPONSE A

QUESTION :

Une patiente de 71 ans avec des antécédents de diabète, angor et hypertension artérielle (HTA) est traitée par VOTRIENT® (pazopanib) pour un cancer du rein avec métastases pulmonaires et osseuses. Deux mois et demi après le début du traitement, elle présente une HTA de grade 3 et fait un accident vasculaire cérébral (AVC).

Qu'en pensez-vous ?

Dr Claire Filloux



REPONSE :

Le pazopanib est un agent antinéoplasique inhibiteur de protéine tyrosine-kinase puissant (ITK) visant plusieurs cibles dont des récepteurs du facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3), des récepteurs du facteur plaquettaire (PDGFR α et PDGFR β) et le récepteur du facteur de cellule souche (c-kit). (1) Le pazopanib limite la croissance tumorale par inhibition de l'angiogenèse et peut alors être à l'origine d'une toxicité cardiovasculaire par ce mécanisme d'action, notamment vis-à-vis du VEGF. Cette atteinte cardiovasculaire peut se manifester par une hypertension (HTA), une bradycardie ou une insuffisance cardiaque. L'HTA, très fréquente (40 % à 42 %) survient généralement en début du traitement, chez 40 % des patients avant le 9^e jour et dans 90 % des cas dans les 18 premières semaines de traitement [dans le cas présent au 70^e jour]. (2) L'HTA est un facteur de risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique et hémorragique, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale chronique, de déclin cognitif et de décès. L'HTA est responsable d'au moins 45 % des décès par maladies cardiaques et de 51 % des décès par AVC. (3) La prise en charge de l'HTA repose sur des mesures hygiéno-diététiques généralement associées à un traitement pharmacologique. Une surveillance de la pression artérielle est donc nécessaire avant l'instauration d'un traitement par pazopanib, puis une semaine après le début du traitement puis très régulièrement. Une modification de la dose de pazopanib (interruption et réintroduction du traitement à une dose réduite) voire un arrêt définitif peut être nécessaire. (1) Une surveillance de la fonction cardiaque (ECG) et des électrolytes doit aussi être proposée régulièrement. A noter que les autres ITK tels que le sunitinib (SUTENT®), sorafénib (NEXAVAR®), cabozantinib (CABOMETYX®) axitinib (INLYTA®), *etc.* présentent la même toxicité cardiovasculaire que le pazopanib.

Références :

- (1) Base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63803884>
- (2) https://www.uptodate.com/contents/search?search=pazopanib&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchCont%20rol=TOP_PULLDOWN&searchOffset=1&autoComplete=true&language=&max=0&index=0-1&autoCompleteTerm=pazopanib
- (3) https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche_memo_rapport_elaboration_hta_mel.pdf

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

NOTRE SITE INTERNET : www.pharmacovigilance-limoges.fr

Pour se désinscrire de la lettre d'information - www.pharmacovigilance-limoges.fr/se-desabonner

Conformément à loi Informatique et Liberté du 06/01/1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données vous concernant (Articles 39 et 40).

Ces droits peuvent être exercés à tout moment à l'adresse de messagerie suivante : pharmacovigilance@chu-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