

# LETTRE D'INFORMATION N°2

## Avril-Mai-Juin 2016

CENTRES RÉGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE, PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE  
ET INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT



VOS QUESTIONS AUX CRPV .....	1
L'interaction Selincro®-méthadone est-elle fréquente ? .....	1
VOS NOTIFICATIONS AUX CRPV .....	2
Erythrodermie bulleuse, à propos de 2 cas .....	2
POINT LITTÉRATURE .....	4
Inhibiteurs de Pompe à Protons et complications au long cours.....	4
INFORMATIONS ANSM .....	5
Attention au « purple drank ».....	5

### VOS QUESTIONS AU CRPV

#### L'interaction Selincro®-méthadone est-elle fréquente ?

Le Selincro® (nalméfène) a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en février 2013 et est commercialisé en France depuis septembre 2014. Il est indiqué pour réduire la consommation d'alcool chez les adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé (> 60 g/jour chez les hommes et > 40 g par jour chez les femmes).

#### PHARMACOLOGIE

Le nalméfène présente une structure chimique proche de la naltrexone, également indiquée comme aide au maintien de l'abstinence chez les patients alcoolodépendants. Les données animales suggèrent que le nalméfène possède des **propriétés pharmacologiques in vivo similaires à celles de la naltrexone et de la naloxone**. Du point de vue pharmacologique, le nalméfène est un modulateur du système opioïde, **antagoniste des récepteurs opioïdes  $\delta$  et  $\mu$  et agoniste partiel des récepteurs  $\kappa$** . Il est **sélectif des récepteurs  $\mu$**  et plusieurs études ont montré qu'une dose de 20 mg de nalméfène occupait 60 à 90 % des récepteurs  $\mu$  pendant 22 à 24h. Après 50h, l'occupation des récepteurs varie entre 49 et 72% alors que la concentration plasmatique est faible, indiquant **la lente dissociation du nalméfène pour les récepteurs  $\mu$** . Sa demi-vie moyenne d'élimination est aux alentours de 13h. Du fait de son mécanisme d'action, **il ne doit pas être utilisé avec les agonistes opioïdes [1]**.

#### DONNÉES RECENTES

En mars 2015, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du Selincro® a été renforcé après que plusieurs cas de syndrome de sevrage consécutifs à l'utilisation concomitante de Selincro® et de buprénorphine ont été signalés.

Depuis mars 2015, le RCP mentionne donc clairement qu'outre une **contre-indication avec les analgésiques opioïdes**, le nalméfène est également **contre indiqué** avec les **médicaments de substitution aux opiacés** de type

**agoniste (ex : méthadone) ou agoniste partiel (ex : buprénorphine).**

En décembre 2015, le **1er rapport du suivi national** de pharmacovigilance du Selincro® (période de septembre 2014 à août 2015) indiquait que **23 cas graves de syndrome de sevrage (dont 13 avec de la méthadone et 5 avec de la buprénorphine)** avaient été remontés au système de pharmacovigilance. Depuis le début de l'année 2016, le CRPV de Rennes a été destinataire de 3 cas de syndrome de sevrage à la méthadone suite à l'introduction de nalméfène. Ces cas témoignent de la **persistance de la co-prescription de ces deux classes thérapeutiques malgré le renforcement du RCP de Selincro®**. Ainsi, la communication sur la contre-indication du Selincro® avec les opiacés et les risques de syndrome de sevrage en cas de non-respect doit être renforcée auprès des professionnels de santé, des pharmaciens et des patients.

1 Soyka M. Nalmefene for the treatment of alcohol use disorders: recent data and clinical potential. *Expert Opin Pharmacother* 2016. DOI:10.1517/14656566.2016.1146689

- Bulletin des vigilances ANSM d'octobre 2015  
[http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKewi01N6\\_k6\\_NAhVgthoKHWzzAOYQFggghMAE&url=http%3A%2F%2Ffansm.sante.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F81901%2F1035675%2Fversion%2F2%2Ffile%2FANSM\\_Bulletin-des-vigilances-67\\_Octobre-2015.pdf&usq=AFQjCNFjNvk6HHjcXdR4C6AFBUT1cbEzPA&bvm=bv.124817099.d.d2s](http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKewi01N6_k6_NAhVgthoKHWzzAOYQFggghMAE&url=http%3A%2F%2Ffansm.sante.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F81901%2F1035675%2Fversion%2F2%2Ffile%2FANSM_Bulletin-des-vigilances-67_Octobre-2015.pdf&usq=AFQjCNFjNvk6HHjcXdR4C6AFBUT1cbEzPA&bvm=bv.124817099.d.d2s)

- Compte-rendu du Comité Technique de Pharmacovigilance du 15 décembre 2015  
[http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKewiMicGkIK\\_NAhVL2xoKHW66APIQFggghMAE&url=http%3A%2F%2Ffansm.sante.fr%2Fvar%2Ffansm\\_site%2Fstorage%2Foriginal%2Fapplication%2Fa3941c33e30274977d61bc5dccc4a23f.pdf&usq=AFQjCNGITQR4GX5U59rcl4fzmMRrFAgUA](http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKewiMicGkIK_NAhVL2xoKHW66APIQFggghMAE&url=http%3A%2F%2Ffansm.sante.fr%2Fvar%2Ffansm_site%2Fstorage%2Foriginal%2Fapplication%2Fa3941c33e30274977d61bc5dccc4a23f.pdf&usq=AFQjCNGITQR4GX5U59rcl4fzmMRrFAgUA)

## Erythrodermie bulleuse, à propos de 2 cas

Le premier cas concerne un homme de 62 ans traité par nivolumab (Opdivo®) en 2<sup>ème</sup> de ligne de traitement pour un adénocarcinome bronchique localement avancé. Dans les suites de sa 5<sup>ème</sup> cure (environ 12 jours), il a présenté une atteinte cutanée à type d'érythrodermie bulleuse (signe de Nikolsky positif) avec prurit généralisé et érosions buccales et génitales. Alors qu'un syndrome de Lyell avait été fortement suspecté, le diagnostic final retenu après biopsie cutanée était en faveur d'une érythrodermie lichénoïde d'origine médicamenteuse. L'évolution s'est révélée favorable sous corticothérapie avec une première phase de stabilisation des lésions puis une amélioration de l'atteinte cutanée 3 semaines après le début des premiers signes cutanés.

Le second cas concerne un patient âgé de 41 ans traité en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement dans le cadre d'un mélanome polymétastatique en échappement thérapeutique. Quatorze jours après sa 1<sup>ère</sup> injection de pembrolizumab (Keytruda®), il a présenté une toxidermie grave de type Stevens Johnson sur l'ensemble du corps associée à une atteinte muqueuse, avec hyperalgie et incapacité de se mouvoir, s'aggravant secondairement avec une extension des lésions à plus de 80 % du corps évoquant un syndrome de Lyell. Le patient a été pris en charge en réanimation où il a été placé sous sédation profonde et traité par corticoïdes, analgésiques, soins locaux et antibiothérapie probabiliste par amoxicilline en raison d'une leucopénie. La biopsie cutanée a confirmé une épidermolyse généralisée. Le patient est décédé près de 15 jours après le début des signes cutanés.

Ces deux observations nous ont permis de faire un point sur les effets indésirables cutanés de cette nouvelle classe médicamenteuse, les anti-PD1.

### RAPPEL SUR LES ANTI-PD1

Les anti-PD1 (Programmed cell Death-1) sont des anticorps monoclonaux humains (HuMAB) de type immunoglobuline G4 (IgG4). Ils **potentialisent les réponses des cellules T**, incluant les réponses antitumorales, par un blocage de la **liaison de PD-1 aux ligands PD-L1 et PD-L2 qui sont exprimés** par les cellules tumorales et autres cellules du micro-environnement (cf. figure 1) [1-3].

En France, 2 spécialités sont commercialisées : l'**Opdivo® (nivolumab)**, indiqué dans le traitement du mélanome et du cancer bronchique non à petites cellules et le **Keytruda® (pembrolizumab)**, indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).

### DONNEES DES ESSAIS CLINIQUES

Les **données de pharmacovigilance** concernant les anti-PD-1 sont **limitées**, Opdivo® ayant obtenu son AMM en juin 2015 et Keytruda® en juillet 2015. Le profil d'effets indésirables (EI) est principalement établi sur les données des essais cliniques.

Les EI indésirables liés à un processus dit « immunologique » concernent des **atteintes cutanées, gastro-intestinales, pulmonaires, endocriniennes, rénales et hépatiques** [4].

Les EI cutanés constituent les EI les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques pivots. **Les rashes et prurits sont les plus rapportés** : dans des essais sur le traitement du

cancer avancé bronchique non à petites cellules, versus docétaxel, les rashes étaient rapportés chez **9% à 10% des patients traités par nivolumab et par pembrolizumab, les prurits chez 8% à 10% de ces mêmes patients** [5-7] ; cela pouvait atteindre **14 à 15% des patients traités par pembrolizumab dans un essai sur le mélanome** [8] ; d'autres atteintes cutanées dont des atteintes graves ont également été exceptionnellement rapportées : **dermatite, dermatite exfoliative, érythème polymorphe, érythro-dysesthésie palmoplantaire, réaction de photosensibilité ou encore syndrome de Steven-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET)** [1,2].

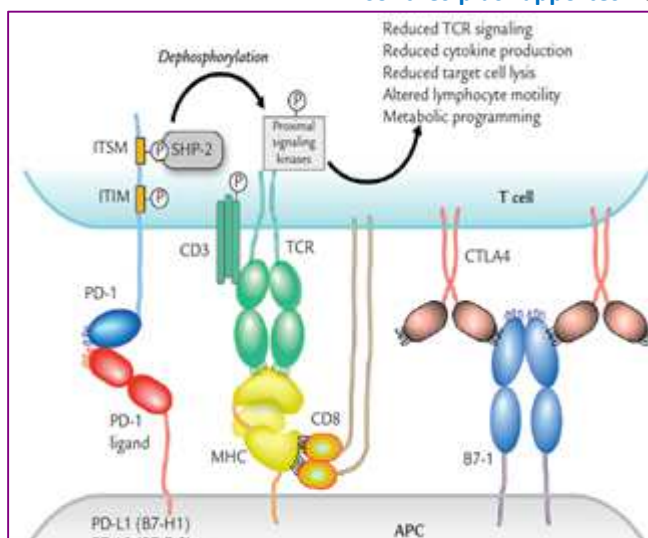


Figure 1. The interaction of PD-1 and PD-L1 reduces T-lymphocyte function. APC = antigen presenting cell; CTLA= cytotoxic T-lymphocyte antigen; ITIM = immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif; ITSM = immunoreceptor tyrosine-based switch motif; MHC = major histocompatibility complex; P = phosphorylation site; PD = programmed cell death protein; SHP = Src homology2 domain-

Dans les essais cliniques, le **temps médian de survenue** d'un EI cutané (tous types et toutes gravités confondus) variait entre **4 et 8 semaines pour le nivolumab et 23 semaines pour le pembrolizumab**. La plupart des patients étaient traités par **corticothérapie topique**, à l'exception des patients avec mélanome recevant des corticoïdes systémiques. **L'arrêt temporaire ou permanent des anti-PD1 a rarement été nécessaire** et concernait souvent les réactions cutanées de grade 3-4 où une corticothérapie systémique pouvait être ajoutée.

A côté de ces atteintes cutanées, le profil d'effets indésirables de type immunologique des anti-PD1 associe des **atteintes gastro-intestinales (diarrhées, colites), pulmonaires (pneumopathie dont pneumopathies interstitielles), endocriniennes (hypo- ou hyperthyroïdie, thyroïdite...), rénales (augmentation de la créatinémie, oligurie, troubles électrolytiques...)** (figure 2) [9].

## DONNEES EN POST-AMM

Depuis leur commercialisation, la revue de la littérature fait apparaître d'exceptionnels cas d'atteinte cutanée grave sous anti-PD1 mais **aucun cas de réaction bulleuse**.

On recense néanmoins le cas, chez un patient de 42 ans, d'une **pemphigoïde bulleuse-like reaction** étendue et d'apparition progressive 8 mois après l'introduction de pembrolizumab pour un mélanome métastatique ; une corticothérapie au long cours a permis une amélioration de l'état cutané [10].

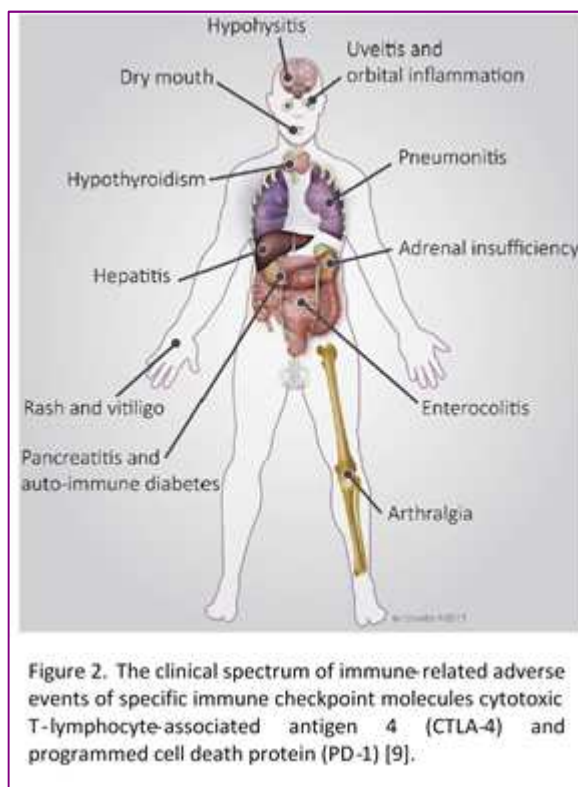
A noter également 3 cas de réaction granulomateuse, **sarcoïdose-like chez des patients traités par nivolumab ou pembrolizumab** [11-13].

Notre requête dans la **base nationale de pharmacovigilance (BNPV)** fait état de 2 cas d'atteinte cutanée bulleuse avec le nivolumab.

Dans un cas, la survenue d'un **érythème polymorphe** est décrite **2 jours après la 2<sup>ème</sup> cure de nivolumab** avec érosion génitale, et avec l'apparition de bulles au centre des cocardes à 7 jours de la cure ; **l'évolution** s'était révélée favorable. Une 3<sup>ème</sup> cure avait été administrée et semblait avoir été bien tolérée ; en revanche la 4<sup>ème</sup> cure avait été associée à une **récidive majeure** de l'érythème polymorphe **contre-indiquant définitivement le nivolumab**.

Dans le 2<sup>ème</sup> cas, il s'agit d'une **éruption lichénoïde** (papules fermes millimétriques érythémateuses, groupées au niveau de la face postérieure du poignet droit, plus dispersées sur le reste du corps et prurit important ; petite bordure lichénoïde de la muqueuse jugale droite, pas d'atteinte génitale) survenant chez une patiente de 39 ans, dans les suites de sa **2<sup>ème</sup> cure de nivolumab et récidivant après chaque réadministration** ; devant une nette aggravation après la 4<sup>ème</sup> cure, une corticothérapie associée à des anti-histaminiques a été instaurée limitant l'extension de l'éruption cutanée et du prurit au cours des 6<sup>ème</sup> et 7<sup>ème</sup> cures. **L'arrêt de traitement ne semblait pas être envisagé** dans l'observation.

Une requête identique réalisée dans la BNPV avec le pembrolizumab n'a recensé aucune observation.



## Conclusion

Le **recul quant au profil d'effets indésirables en vie réelle des anti-PD1 est faible**, le nivolumab et le pembrolizumab ayant obtenu leur AMM à l'été 2015.

Selon les données actuellement disponibles, la survenue d'effets indésirables cutanés est fréquemment rapportée avec les anti-PD1. Toutefois, **la survenue d'une éruption bulleuse est rare et doit être signalée aux CRPV**.

- Résumé des caractéristiques du produit du KEYTRUDA® disponible à : [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150717132284/anx\\_132284\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150717132284/anx_132284_fr.pdf)
- Résumé des caractéristiques du produit d'OPDIVO® disponibles à [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160511134836/anx\\_134836\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160511134836/anx_134836_fr.pdf)
- Mahoney KM, Freeman GJ and McDermott DM. The next immune-check point inhibitors: PD-1/PD-L1 blockade in melanoma. Clin Ther. 2015 Apr 1;37(4):764-82.
- Eigentler TK, Hassel JC et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions on anti-PD1 antibody therapy. Cancer Treat Rev. 2016 Apr;45:7-18.
- Borghaei H, Paz-Ares L et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 Oct 22;373(17):1627-39.
- Garon EB, Rizvi NA et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015 May 21;372(21):2018-28.
- Herbst RS, Baas P et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50.
- Robert C, Schachter J et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2015;372:2521-32.
- Michot JM, Bigenwald C et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. Eur J Cancer. 2016 Feb;54:139-48.
- Parakh S, Nguyen r et al. Late presentation of generalised bullous pemphigoid-like reaction in a patient treated with pembrolizumab for metastatic melanoma. Australas J Dermatol. 2016 May 11. doi: 10.1111/ajd.12488. [Epub ahead of print]
- Danlos FX, Pagès C et al. Nivolumab-Induced Sarcoid-Like Granulomatous Reaction in a Patient With Advanced Melanoma. Chest. 2016 May;149(5):e133-6.
- Montaudié H, Pradelli J et al. Pulmonary sarcoid-like granulomatosis induced by nivolumab. Br J Dermatol. 2016 Jun 13. [Epub ahead of print]
- Cousin S, Toulmonde M et al. Pulmonary sarcoidosis induced by the anti-PD1 monoclonal antibody pembrolizumab. Ann Oncol. 2016 Jun;27(6):1178-9.



## Inhibiteurs de Pompe à Protons et complications au long cours

Les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) commercialisés en France sont l'oméprazole et un de ses isomères l'ésoméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole, et le rabéprazole.

Les IPP constituent le traitement de référence de l'oesophagite et des troubles dyspeptiques fréquents et persistants liés à un reflux gastro-oesophagien et des ulcères gastroduodénaux, en association avec des antibiotiques.

### CONTEXTE

Depuis 2012, plusieurs signaux de complications possiblement liées à la prise au long cours d'IPP ont été discutés au niveau européen, dont le risque de démence et le risque cardiaque.

De récentes études de pharmacoépidémiologie, évoquées dans un point littérature lors du Comité Technique de Pharmacovigilance de mai 2016, ont été publiées sur IPP et insuffisance rénale chronique (IRC) [1] et IPP et risque de démence [2]. Un autre article récemment publié évoquait quant à lui un risque accru d'infarctus du myocarde (IDM) [3].

### IPP ET RISQUE D'IRC

Le risque a été évalué dans 2 cohortes : une cohorte de 10 000 patients (cohorte ARIC, créé autour du risque d'athérosclérose) et une cohorte de 250 000 patients d'un réseau de soins nord-américain (assurance santé de type HMO-Health Maintenance Organizations) [1]. Les résultats de ces cohortes prospectives, portant sur les 260 000 patients suivis pendant 6 à 14 ans, indiquent que la prise d'IPP est associée à une augmentation statistiquement significative de 24% [IC95% 1,2-1,88] à 35% [IC95% 1,17-1,55] du risque de développer une IRC.

L'augmentation du risque d'IRC persistait après ajustement sur des critères démographiques, socio-économiques, des mesures cliniques (indice de masse corporelle, Débit de Filtration Glomérulaire-DFG- avant inclusion, ...), les comorbidités (diabète, maladie cardiovasculaire, ...) ou les traitements concomitants (traitement antihypertenseur, anticoagulants, ...).

La comparaison entre les personnes prenant des IPP et celles prenant des antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine (anti-H2) a confirmé cette aggravation du risque, avec une augmentation de 39% [IC95% 1,01-1,91].

Les ajustements ont permis de s'affranchir d'un certain nombre de biais, même si l'étude offre encore quelques limites. Tout d'abord, les patients traités par IPP sont plus souvent obèses, hypertendus et polymédiqués : des ajustements ont été faits sur ces possibles facteurs de confusion, sans perte de l'effet observé entre prise d'IPP et IRC. Ensuite, un biais de détection est possible du fait que la population traitée par IPP est plus surveillée sur le plan de la fonction rénale : après prise en compte des facteurs prédictifs d'une surveillance médicale accrue via le statut d'assuré et les co-morbidités sous-jacentes, l'association IPP-IRC persiste. Une troisième limite est la faible sensibilité des codes diagnostiques d'IRC extraits des comptes-rendus de sortie dans l'étude ARIC ; cependant, les résultats de cette étude ont été confirmés dans la cohorte HMO, dans laquelle l'IRC a été définie par

des mesures biologiques (DFG). Enfin, les IPP et les anti-H2 étant disponibles sans ordonnance aux USA, leur consommation a pu être sous-estimée via uniquement les prescriptions médicales.

### IPP ET RISQUE DE DEMENCE

Dans une étude de cohorte prospective constituée de patients affiliés à l'assurance maladie AOK (comprenant 1/3 de la population allemande et au moins 50% de personnes âgées), une équipe a trouvé une association statistiquement significative (HR 1,44 [IC95% 1,36- 1,52]) entre la consommation d'IPP dans une population de patients âgés et l'augmentation du risque de démence [2].

Le suivi a concerné 73 679 patients, âgés de 75 ans ou plus, sans problème de démence à l'inclusion, sur une période de 7 ans. Les 2 950 patients recevant un traitement par IPP (âge 83,8 +/- 5,4 ans, 77% de femmes) avaient un risque significativement majoré de voir se développer une démence par rapport aux 70 729 patients non traités par IPP.

La dépression et l'accident vasculaire cérébral étaient les plus fortement associés à la survenue de démence, avec respectivement un HR à 1,28 [IC95% 1,24-1,32] et 1,37 [IC95% 1,29-1,46]. D'autres facteurs, comme le sexe féminin, le diabète ou la polymédication (≥ 5 médicaments en plus de l'IPP) ont été associés à une élévation modérée mais significative du risque. Les patients victimes d'un accident cardiaque ischémique montraient, en revanche, une petite réduction de leur risque de démence (HR 0,93 [IC95% 0,91-0,95]). Les auteurs attribuent ce résultat à la prise d'antihypertenseurs par ces patients, antihypertenseurs ayant montré une action protectrice dans la survenue de démence.

Les auteurs se sont aussi penchés sur l'effet de la durée de prescription des IPP et ont montré qu'un usage occasionnel était associé à un risque de démence moins élevé qu'un usage continu (HR 1,16 [IC95% 1,13-1,19]).

Le risque de démence était du même ordre de grandeur pour l'oméprazole (HR 1,51 [IC95% 1,40-1,64]) et le pantoprazole (HR 1,58 [IC95% 1,40-1,79]), mais légèrement plus élevé pour l'ésoméprazole (HR 2,12 [IC95% 1,82-2,47]).

Parmi les limites de l'étude, les auteurs reconnaissent l'absence de données sur le statut Apo E4 (Apolipoprotéine E4) des sujets inclus (l'apolipoprotéine est une protéine du métabolisme lipidique dont une variante du gène la codant est fortement liée à la maladie d'Alzheimer) et surtout sur leur niveau d'éducation – données qui ne figurent pas dans les registres de l'assureur. A noter que le détail des traitements concomitants pris en compte

pour les ajustements n'est **pas précisé** (on ne peut pas déterminer si les résultats ont été ajustés sur des molécules comme les benzodiazépines avec lesquelles un sur-risque de démence a été évoqué).

## LE RISQUE D'IDM

Une analyse « big data » à partir de **2 entrepôts de données aux Etats-Unis**, HER et STRIDE qui portent sur **2,9 millions de personnes** (la base STRIDE regroupant à elle seule des informations sur 1,8 millions de personnes) montre un lien statistiquement significatif entre la prise d'IPP dans une population traitée pour un reflux gastro-œsophagien (RGO) et un risque d'infarctus du myocarde (IDM) [3].

L'analyse a montré que les patients avec **un RGO et prenant des IPP ont un risque d'IDM multiplié par 1,16 (entrepôt HER, [IC95% 1,09-1,24]) et 1,19 (entrepôt STRIDE, [IC95% 1,09-1,30])**. Ce risque existe quelle que soit la base de données utilisée. **Il est indépendant de la prise de clopidogrel** puisqu'après exclusion dans STRIDE des moins de 6% de patients en consommant, le sur-risque s'était maintenu à 1,14 [IC95% 1,06 - 1,24]. Il est **indépendant d'un âge avancé** puisqu'il a été retrouvé à 1,25 chez les moins de 55 ans [IC95% 1,10 - 1,41].

L'analyse dans STRIDE **en fonction de chaque IPP a montré de légères variations**, allant d'un risque multiplié par 1,08 pour l'ésoméprazole ([IC95% 1,09-1,24]) à 1,34 pour le pantoprazole (IC95% 1,16-1,55). Aucune élévation du risque d'IDM n'a en revanche été associée à la prise d'anti-H2 (Adjusted Odds Ratio-AOR 0,93 [IC95% 0,86-1,02]).

L'étude n'est pas sans limites, parmi lesquelles l'existence de **nombreux facteurs de confusion**. La prise d'IPP pourrait en effet être révélatrice d'un moins bon état de santé de cette population. **L'obésité et l'insulino-résistance n'ont pu être identifiées**. De même, il n'est pas impossible que **certaines personnes se soient vues prescrire des IPP pour des douleurs angineuses, parfois difficiles à distinguer de celles d'un RGO**. Enfin, l'étude ne tient pas compte de la disponibilité des IPP en vente libre, ni de leur dosage.

## UN MECANISME SOUS-JACENT ?

Une étude *in vitro* conduite par une équipe américaine a montré que l'**ésoméprazole** (seul IPP testé), en **exposition chronique, accélère le vieillissement endothélial**. Les IPP réduisent l'acidité dans les lysosomes des cellules

endothéliales entraînant une altération de l'homéostasie protéique. L'accumulation d'agrégats de protéines est associée à une augmentation du stress oxydatif, à une dysfonction endothéliale et au vieillissement endothélial. Le vieillissement de l'endothélium vasculaire pourrait constituer un **mécanisme commun sous-jacent au risque de démence, d'IRC, de morbidité et mortalité cardiovasculaires**. L'ésoméprazole ne semble pas affecter les fonctions endothéliales à court terme [4].

Les auteurs évoquaient comme **limites** à cette étude le fait qu'ils n'aient **testé que l'ésoméprazole** et pas l'ensemble des IPP, qu'ils n'aient **pas déterminé la façon dont les IPP modifient le pH lysosomal** (leur hypothèse est qu'ils se lient aux pompes à proton des cellules lysosomales).

Concernant le **risque de démence**, avant que l'hypothèse de la dysfonction endothéliale ne soit proposée, des études sur modèles cellulaires et chez les souris avaient suggéré que les **IPP favoriseraient l'accumulation dans le système nerveux central de substance  $\beta$  amyloïde** [5], à la fois par majoration de sa production et réduction de sa dégradation. Ces 2 hypothèses pourraient être liées par le fait qu'une part de l'altération endothéliale serait provoquée par les dépôts de substance  $\beta$  amyloïde. A aussi été évoqué le **rôle du déficit en vitamine B12 induit par la prise d'IPP au long cours, déficit en lien avec les troubles cognitifs** [6].

**L'ensemble de ces arguments doit conduire à la prudence et à une réflexion plus approfondie sur la prescription de ces médicaments, dont l'usage s'est largement banalisé ces dernières années en France et ailleurs.**

- 1.Lazarus B et al. Proton Pump Inhibitor use and the risk of Chronic Kidney Disease. JAMA Intern Med 2016 ; 176(2):238-46.
- 2.Gomm W et al. Association of Proton Pump Inhibitors with risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. JAMA Neurol 2016;73(4):410-6.
- 3.Shah NH et al. Proton Pump Inhibitor use and the Risk of myocardial infarction in the general population. Plos One 2015;10(6): e0124653.
- 4.Yepuri G et al. Proton Pump Inhibitor accelerate endothelial senescence. Circ Res 2016;118(12):e36-42.
- 5.Badiola N et al. The proton pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. PLOS One 2013; 8:e58837.
- 6.Akter S et al Cognitive impact after short term exposure to different proton pump inhibitors: assessment using CANTAB software. Alzheimers Res Ther 2015;7:79

## INFORMATIONS ANSM

### Attention au « purple drank »

*Popularisé aux États-Unis dans les années 1990, ce cocktail associant un sirop antitussif (de couleur violette - à base de codéine et de prométhazine) à du soda, fait l'objet de nombreux abus notamment chez les jeunes et constitue actuellement un réel problème de santé publique.*

## QUELQUES RAPPELS

Les **effets psychiatriques de la codéine** sont notamment de type **euphorie et délire**. Pour **masquer certains effets indésirables** de la codéine (vomissements, réaction

cutanée allergique, prurit en cas de surdosage), certains adolescents ou jeunes adultes en quête de sensations, **associent des antihistaminiques accessibles sans ordonnance (comme la prométhazine)**, à la codéine pour confectionner une **boisson excitante**.

## DONNEES FRANÇAISES

La **prométhazine** est indiquée dans les manifestations allergiques ainsi que dans l'insomnie occasionnelle et transitoire. **A forte dose**, son activité antimuscarinique (atropinique) est responsable de **délires et d'hallucinations**. De plus, des effets paradoxaux à type d'hyperexcitabilité ont été observés chez l'enfant. **Chez l'animal**, des **effets psychostimulants** ainsi qu'une **augmentation de la transmission dopaminergique dans le circuit de la récompense** ont été mis en évidence avec plusieurs antihistaminiques H1 qui, comme la prométhazine, traversent la barrière hémato-encéphalique [1].

La **toxicité de la codéine** est une toxicité opiacée, avec une **dépression du système nerveux central**, une **bradypnée voire des apnées et d'éventuelles répercussions hémodynamiques**.

La **toxicité** redoutée avec la **prométhazine** est également une **dépression du système nerveux central**, avec d'éventuels **troubles de la vigilance voire un coma, des convulsions, ou un effet de dépression respiratoire**.

### SPECIALITES PHARMACEUTIQUES CONCERNEES

❖ La **prométhazine** entre dans la composition de spécialités antitussives à prescription médicale facultative indiquées en cas de toux gênante non productive à prédominance nocturne, en association avec d'autres substances : **Fluisédal® sirop**, **Tussisédal® sirop**, **Rhinathiol®**, **Prométhazine® sirop**, ou est retrouvée seule dans le **Phénergan®**.

❖ La **codéine**, outre son utilisation comme antalgique, entre dans la composition de nombreuses **spécialités antitussives (Padéryl®, Codédrill®, Néocodion®, Euphon® sirop, Polery®, Pulmosérum®, Tussipax®)** pouvant aussi être délivrées sans ordonnance par le pharmacien.

En France, **des signalements** concernant la consommation de ce mélange sont rapportés **depuis 2013**. La codéine et la prométhazine sont utilisées par des adolescents (dès 12 ans) ou des jeunes adultes à des fins « récréatives » ou de « défonce », parfois en association avec l'alcool. La consommation de « **Purple Drank** » est responsable **d'hospitalisations pour troubles de la vigilance, propos incohérents ou crises convulsives**.

Les **2 médicaments** se présentent sous différentes formes (comprimé, sirop et solution buvable), sont délivrés avec ou sans ordonnance et **peuvent faire l'objet de demandes dissociées dans des pharmacies différentes, rendant difficile l'identification d'un mésusage**.

Compte-tenu de l'augmentation rapide et de la persistance des signalements d'usage détourné avec ces médicaments par une population particulièrement vulnérable, **l'ANSM a diffusé une mise en garde aux professionnels impliqués dans la détection et la prévention de ces dérives** (pharmaciens d'officine, médecins généralistes, services de médecine scolaire et universitaire, ...) en leur demandant d'être particulièrement vigilants face à toute demande, attitude ou constatation d'usage qui leur semblerait suspecte émanant en particulier de jeunes adultes et adolescents. Cette consommation peut être une porte d'entrée dans l'addiction pour les jeunes.

1. Tanda G et al. Cocaine-like neurochemical effects of antihistaminic medications. *J Neurochem* 2008;106:147-157.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Usage-detourne-de-medicaments-antitussifs-et-antihistaminiques-chez-les-adolescents-et-les-jeunes-adultes-Point-d-Information>

Compte-rendu de la Commission des stupéfiants et psychotropes du 17 décembre 2015

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/28857ac19be3f230fd5a651db36c74f0.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/28857ac19be3f230fd5a651db36c74f0.pdf)

Compte-rendu du Comité technique des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance du 17 septembre 2015

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/65da663e2c365f71aa2ac21741f47603.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/65da663e2c365f71aa2ac21741f47603.pdf)

## PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

### Côtes d'Armor et Ille et Vilaine

Centre Régional de Pharmacovigilance, Pharmacologie et Information sur le Médicament  
CHU Pontchaillou  
2 rue Henri le Guilloux  
35033 RENNES Cedex 09  
Tel : 02.99.28.43.63 – Fax : 02.99.28.24.26

Courriel : [pharmacovigilance@chu-rennes.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-rennes.fr)

Déclaration aussi possible sur :

INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES

### Finistère et Morbihan

Centre Régional de Pharmacovigilance

CHU La Cavale Blanche  
Boulevard Tanguy Prigent  
29609 BREST Cedex  
Tel : 02.98.34.79.75 – Fax : 02.98.34.79.77

Courriel : [crpv.brest@chu-brest.fr](mailto:crpv.brest@chu-brest.fr)

Directeur de la publication : Madame Véronique ANATOLE-TOUZET, Directrice Générale du CHU Rennes

Comité de Rédaction : Romain BELLAY, Eric BELLISSANT, Karine BERQUET, Dominique CARHLANT-KOWALSKY, Loyal EL ARIDI, Corinne GUIHARD, Maud HARRY, Hélène JANTZEM, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Lucie-Marie SCAILTEUX, Louise TRIQUET.

Diffusion : Lettre envoyée aux professionnels de santé de Bretagne ISSN-Dépôt légal juin 2016.