

VIEKING NORMAND



JANVIER - FÉVRIER 2020

SOMMAIRE



CAS D'ICI ET D'AILLEURS

Effets indésirables médicamenteux dus à une rupture de stock



LITTÉRATURE

<u>Troubles de la pigmentation sous chimiothérapies anticancéreuses</u>

Neuropathie périphérique avec hypervitaminose B6 par automédication

Hyperkaliémie et troubles du rythme cardiaque sous suxamethonium en réanimation



Suspension de l'AMM du Picato (mébutate d'ingénol) en raison d'un risque potentiel de cancer de la peau

Singulair (montelukast) et risque d'effets neuropsychiatriques

Tramadol, durée de prescription limitée à 3 mois au lieu de 12

Risque d'erreurs médicamenteuses et révision des indications de la Mitomycine c

Risques liés aux vasoconstricteurs

Gabapentinoïdes et dépression respiratoire



Cas d'Ici et d'Ailleurs

EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX DUS À UNE RUPTURE DE STOCK Réseau français des CRPV

Des ruptures de stocks de médicaments sont régulièrement constatées. Les professionnels de santé en sont informés par l'ANSM, mais les alternatives, lorsqu'elles existent, ne sont pas toujours satisfaisantes.

Une rupture de stock peut conduire, selon le cas, à un changement de substance médicamenteuse, de forme galénique, de voie d'administration, de dosage, de présentation, etc...

Malgré les précautions prises, ces modifications peuvent parfois induire des erreurs de pratique par les professionnels de santé ou des erreurs de prise par les patients. Par ailleurs, ces changements peuvent s'accompagner d'effets indésirables, d'interactions, voire d'une inefficacité du médicament.

C'est pourquoi, le réseau des CRPV a souhaité mettre en place une étude spécifique CIRUPT et vous invite à préciser dans vos déclarations de pharmacovigilance si l'effet indésirable ou l'erreur médicamenteuse s'est produit dans un contexte de rupture de stock ou de tension d'approvisionnement.

Tous acteurs! Tous vigilants!





Conséquence latrogène d'une RUPTure de stock

Quel est le but ?

 Recueillir les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, les erreurs médicamenteuses induites par une rupture de stock.

Qui est concerné?

 Tous les professionnels de santé et les patients qui les observent peuvent déclarer.

Pendant combien de temps?

1 an, du 01/01/2020 au 31/12/2020.

Qui réalise cette étude ?

Les Centres Régionaux de PharmacoVigilance (CRPV)

ALORS PENSEZ À DECLARER À VOTRE CRPV!



TROUBLES DE LA PIGMENTATION SOUS CHIMIOTHÉRAPIES ANTICANCÉREUSES M. Sassier - CRPV Caen

La pigmentation d'origine médicamenteuse représente 10 à 20% de l'ensemble des cas d'hyperpigmentation acquise. Plusieurs classes médicamenteuses sont concernées mais les chimiothérapies anticancéreuses sont le plus fréquemment impliquées.

Bléomycine, cyclophosphamide, méthotrexate ou 5 - Fluorouracile (5FU) sont le plus souvent en cause¹.



La physiopathologie n'est pas totalement élucidée mais pourrait impliquer différents mécanismes : l'hypersécrétion d'hormone stimulant les mélanocytes, la formation de complexes médicament-mélanine stables, les changements des facteurs de croissance locaux, l'hyperpigmentation post-inflammatoire ou un effet toxique direct sur les mélanocytes qui conduit à une augmentation de la production de mélanine².

Ces hyperpigmentations sont diffuses ou localisées et semblent réversibles à l'arrêt du traitement.

Exemple d'une hyperpigmentation localisée sous 5 FU³

Patiente de 53 ans traitée par FOLFOX (5FU + oxaliplatine) pour un cancer du côlon. Après 2 cures, la patiente a noté un assombrissement progressif de ses paumes de mains (figure A). Le reste de sa peau était normal. Deux mois après l'arrêt de la chimiothérapie, ses paumes avaient retrouvé un aspect proche de la normale (figure B).







figure B



Patient de 64 ans traité par ABVD (Adriamycine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine) pour un lymphome de Hodgkin. Il a présenté une coloration noirâtre de toute la peau et majoritairement les zones exposées au soleil (figure C) après 3 cures de chimiothérapies. Deux mois après l'arrêt des chimiothérapies, la coloration s'est normalisée (figure D).



figure C



figure D

¹ Auffret N. Chemotherapy cutaneous toxicity. La Lettre du Cancérologue - Vol. XVI - n° 9 - novembre 2007

² Hernández-Aragüés I, et al. Cutaneous drug Reactions: Chemotherapy-induced hyperpigmentation. Eur J Dermatol. 2017 Dec 1;27(6):679-680.

³ Schaefer JK, Ramnath N. Fluorouracil-Induced Hyperpigmentation. N Engl J Med. 2020 Jan 23;382(4):e6

⁴ Mishra K, et al. Bleomycin induced hyperpigmentation of skin. Rev Bras Hematol Hemoter. 2018 Jan - Mar;40(1):90-91.

NEUROPATHIE PÉRIPHÉRIQUE AVEC HYPERVITAMINOSE B6 PAR AUTOMÉDICATION C. Boulay - CRPV Rouen

La vitamine B6 ou pyridoxine est une vitamine hydrosoluble dont l'apport nutritionnel recommandé est de l'ordre de 2 mg/jour chez l'adulte. Cet apport est habituellement couvert par une alimentation normale.

Une supplémentation est indiquée dans des situations de carence avérée (troubles héréditaires du métabolisme, perturbations induites par des médicaments ou toxiques). De nombreux médicaments ou compléments alimentaires en vente libre contiennent de la vitamine B6 en quantité variable, parfois importante. Un apport élevé de pyridoxine peut conduire à des manifestations toxiques en particulier neurologiques.

Les auteurs d'un article publié dans la Revue de médecine interne¹ rapportent le cas d'une femme de 92 ans, hospitalisée pour chute suite à une perte de force musculaire des membres inférieurs (MI).

Cas clinique à l'entrée, la patiente présente des troubles de la marche avec une perte de force musculaire prédominante aux MI rendant impossible la station debout. Elle présente des troubles proprioceptifs associés et décrit des paresthésies à type de fourmillements des doigts et des MI avec sensation de pieds froids douloureux et une anesthésie en chaussette. L'examen neurologique conclut à une neuropathie périphérique avec déficit à la fois sensitif et moteur.

- Le bilan biologique est sans particularité, une neuropathie d'origine métabolique ou endocrinienne est écartée. L'imagerie ne met pas en évidence d'anomalie pouvant expliquer la symptomatologie.
- Un électro-neuromyogramme met en évidence des amplitudes effondrées aux quatre membres affectant à la fois les potentiels sensitifs et moteurs, avec un profil longueur dépendant et des latences motrices distales allongées. La neuropathie est mixte, de prédominance axonale.
- Les cliniciens évoquent une polyneuropathie nécessitant un bilan carentiel et auto-immun avec recherche d'anticorps anti-myelin-associated glycoprotein (MAG) à la vue des latences motrices très allongée.
- Le bilan vitaminique révèle un taux plasmatique de vitamine B6 très augmenté à 268 nmol/L (N : 15–73 nmol/L). Les concentrations de vitamines B1, B2, B12, B9 et D sont dans les valeurs normales. La recherche d'autoanticorps anti-MAG, anti-gangliosides, anti-sulfatides est négative.
- Outre le traitement médicamenteux habituel (carbonate de calcium et vitamine D), la patiente mentionne la prise régulière de MagneB6 (association de magnésium et de 5 mg vitamine B6 par comprimé) en automédication. Un lien entre la prise régulière de vitamine B6 sans le moindre contrôle médical et cette hypervitaminose B6 est établi. Le diagnostic de neuropathie iatrogène dû à un surdosage en vitamine B6 est alors posé.

Après l'arrêt du traitement par vitamine B6, les troubles cliniques et fonctionnels neuropathiques ont régressé progressivement : six mois plus tard, évolution favorable marquée par une reprise de la marche de façon autonome sans chute avec une force motrice quasi normale. Le taux plasmatique de vitamine B6 est en baisse à 164 nmol/L, bien que toujours supérieur aux valeurs usuelles. L'EMG de contrôle montrait une nette amélioration des réponses motrices ainsi qu'une amélioration des amplitudes motrices au niveau des potentiels fibulaires.

NEUROPATHIE PÉRIPHÉRIQUE AVEC HYPERVITAMINOSE B6 PAR AUTOMÉDICATION C. Boulay - CRPV Rouen

Littérature controversée à ce sujet Alors que certaines études décrivent une neurotoxicité à partir de doses de Pyridoxine dépassant les 2 g/jour, d'autres observations ont rapporté une neurotoxicité à des doses plus faibles, à partir du 50 mg/jour, sur des périodes de traitement longues. Des auteurs suggèrent que le délai de survenue des troubles neurologiques est inversement proportionnel à la dose administrée. D'autres études encore n'ont pas retrouvé d'association entre une supplémentation en pyridoxine à dose faible et la survenue d'une neuropathie chez l'Homme³.

Le seuil d'exposition associé à cette toxicité de la pyridoxine n'est pas connu exactement à ce jour et les effets neurotoxiques de la pyridoxine semblent dépendre à la fois de la dose, de la durée d'exposition et du terrain propre du patient.

Dans son rapport de 2006, l'European Food Safety Authority (EFSA) a retenu une limite maximale de 25 mg/jour chez l'adulte en considérant l'ensemble des manifestations toxiques de la pyridoxine (neurologiques et non-neurologiques).

Le mécanisme de la neurotoxicité de la vitamine B6 n'est pas élucidé à ce jour. Des doses importantes de pyridoxine pourraient être à l'origine d'un état paradoxal de carence en phosphate de pyridoxal expliquant que les symptômes neurologiques observés sont similaires à ceux observés lors d'un déficit d'apport en pyridoxine par compétition entre la pyridoxine et le phosphate de pyridoxal⁴.

Il n'existe pas d'antidote connu pour prévenir ou traiter la neuropathie sensorielle provoquée par une forte intoxication par de la vitamine B6.

En cas de troubles neurologiques, le traitement doit être arrêté et le patient hospitalisé en milieu spécialisé si les symptômes sont sévères. Les manifestations sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement, avec une récupération lente dans les mois suivants l'arrêt du traitement et parfois incomplète.

- Les cliniciens doivent garder à l'esprit cette toxicité potentielle, considérer les suppléments vitaminiques lors de l'anamnèse médicamenteuse et réévaluer l'indication de toute supplémentation vitaminique.
- Les pharmaciens doivent être attentifs à la toxicité potentielle des suppléments vitaminiques disponibles sans ordonnance et informer des risques les patients qui ont une consommation importante de ces produits.
- L'apport nutritionnel en Vitamine B6 recommandé est de l'ordre de 2 mg/jour chez l'adulte.
- La dose maximale recommandée est de 25 mg/jour.

¹ Malet et Al. Neuropathie périphérique avec hypervitaminose B6 provoquée par l'automédication. La Revue de Médecine Interne. Volume 41, Issue 2, February 2020

² Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A, Vick N, Rasmus S, Pleasure D, et al. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. A new megavitamin syndrome. NEngl J Med 1983

³ Brush MG, Bennett T, Hansen K. Pyridoxine in the treatment of premens-trual syndrome: a retrospective survey in 630 patients. Br J Clin Pract1988;42:448–52

⁴ Vrolijk MF and Al. The vitamin B6 paradox: Supplementation with high concentrations of pyridoxine leads to decreased vitamin B6 function. Toxicology in Vitro. October 201

HYPERKALIÉMIE ET TROUBLES DU RYTHME CARDIAQUE SOUS SUXAMETHONIUM EN RÉANIMATION S. Fedrizzi - CRPV Caen, avec

l'aimable relecture du Dr X. Valette, réanimateur au CHU de Caen

Cas clinique AF Plane et al. ont rapporté le cas d'un patient de 58 ans hospitalisé en réanimation pour un syndrome de détresse respiratoire aiguë sévère dans un contexte de grippe AH1N1¹. Après 31 jours de ventilation mécanique et un sevrage ventilatoire progressif, le patient a été extubé avec un relais par ventilation non invasive. Le lendemain et devant une aggravation respiratoire, le patient a dû être ré-intubé en urgence après une induction en séquence rapide par ETOMIDATE IV (0,3 mg/kg) et SUXAMETHONIUM IV (1 mg/kg).

Immédiatement après l'induction, le patient a présenté un arrêt cardiaque sur des troubles du rythme ventriculaire induits par une hyperkaliémie au SUXAMETHONIUM (kaliémie (N : 3,6-4,8 mM) passant de 3,5 mM à 9,6 mM au décours immédiat de l'injection de suxaméthonium). La réanimation cardiopulmonaire a été initiée avec traitement de l'hyperkaliémie permettant la correction de cette dernière et un retour en rythme sinusal.

Quelques données de pharmacologie Le suxaméthonium, ou succinylcholine, est constitué de deux molécules d'acétylcholine (Ach). Il agit comme agoniste non compétitif de l'Ach en se liant aux récepteurs nicotiniques de la plaque motrice. Cette liaison provoque une activation temporaire du canal transmembranaire entrainant ainsi une dépolarisation musculaire anarchique responsable de fasciculation clinique diffuse. Ainsi, l'activation du récepteur nicotinique par le suxaméthonium est responsable d'une libération d'ions potassium à l'origine d'une augmentation de la kaliémie qui peut être significative chez les patients présentant une fragilité de la membrane musculaire (myopathie) ou une augmentation du nombre de récepteurs post-synaptiques (=dérégulation haute). La variation de la kaliémie peut alors être de plusieurs mEq/l et entrainer des modifications du rythme cardiaque pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque. Certaines situations pathologiques sont associées à une dérégulation haute comme les brûlures étendues, les traumatismes musculaires graves, les paraplégies ou hémiplégies, le tétanos, l'immobilisation prolongée ou la neuromyopathie de réanimation (NMR) dans lesquelles l'utilisation de suxaméthonium est contre-indiquée.

Dans le cas présent et malgré une ventilation mécanique prolongée, le patient ne présentait pas les critères permettant de retenir le diagnostic de NMR avec un score MRC à plus de 48/60. Il n'avait donc pas de contre-indication théorique au suxaméthonium.

En conséquence, l'utilisation de Suxaméthonium chez les patients nécessitant une réintubation après une ventilation mécanique prolongée doit être très prudente même en l'absence de neuromyopathie de réanimation et l'utilisation préférentielle de Rocuronium pourrait être proposée dans ces situations².



¹ Plane AF, Marsan PE, du Cheyron D, Valette X. Rapidly changing ECG in hyperkalaemia after succinylcholine. Lancet. 2019 May 11;393(10184):1983 ² Plane AF, Marsan PE, du Cheyron D, Valette X. Life-threatening hyperkalaemia after succinylcholine - Authors' reply. Lancet. 2020 Jan 18;395(10219):e10

SUSPENSION AMM DU PICATO (MÉBUTATE D'INGÉNOL) EN RAISON D'UN RISQUE DE CANCER DE LA PEAU M. Raynal -CRPV Rouen

Le Picato (mébutate d'ingénol) est utilisé pour le traitement des kératoses actiniques en application topique.

Plusieurs études ont montré un risque plus élevé de tumeurs cutanées secondaires (carcinomes épidermoïdes et basocellulaires, maladie de Bowen) après l'application du Picato pour kératose actinique, comparé à un traitement par Imiguimod, ou aucun traitement.



La Commission européenne a décidé sur recommandation de l'agence européenne des médicaments (EMA), de suspendre, par mesure de précaution, l'autorisation de mise sur le marché européenne du médicament Picato gel.

En pratique ... Les professionnels de santé doivent cesser la prescription du Picato et opter pour d'autres traitements des kératoses actiniques : Imiquimod (Aldara), 5-FU (Efudix 5%), cryothérapie ou photothérapie dynamique. Un rappel de tous les lots de Picato a eu lieu le 27/01/2020.

Picato (mébutate d'ingénol) - Suspension de l'autorisation de mise sur le marché en raison d'un risque potentiel de cancer de la peau - Lettre aux professionnels de santé. ANSM. 27/01/2020

SINGULAIR (MONTELUKAST) ET RISQUE D'EFFETS NEUROPSYCHIATRIQUES C. Boulay - CRPV Rouen

Le montélukast (Singulair et génériques) est indiqué en traitement additif pour les patients présentant un asthme léger à modéré insuffisamment contrôlé par une corticothérapie.

Des cas avec des effets neuropsychiatriques identifiés comme pouvant être liés à l'utilisation du montélukast tardivement ont été rapportés. Ces cas ont conduit à un délai important dans la réévaluation de la poursuite ou non du traitement par montélukast.

Les effets indésirables neuropsychiatriques liés au Montélukast sont connus et figurent déjà dans le RCP du médicament : troubles du sommeil (rêves anormaux avec cauchemars, insomnie, somnambulisme), hallucinations, anxiété, agitation, dépression, idées suicidaires, hyperactivité psychomotrice, désorientation, troubles de l'attention, de la mémoire, tic, symptômes obsessionnels compulsifs, dysphémie.

- * Ces effets régressent généralement après l'arrêt du traitement.
- 🌞 Le lien de causalité peut être difficile à établir et se faire tardivement.



Les autorités de santé souhaitent rappeler l'existence de ces troubles aux prescripteurs qui doivent, en cas de survenue de ces troubles, réévaluer l'intérêt de la poursuite du traitement par Montélukast et instaurer un suivi adapté le cas échéant.

Montélukast (Singulair et génériques) indiqué dans le traitement de l'asthme : l'ANSM rappelle les risques de survenue d'effets indésirables neuropsychiatriques - Point d'information. ANSM. 24/02/2020



TRAMADOL, DURÉE DE PRESCRIPTION LIMITÉE À 3 MOIS AU LIEU DE 12 H. Richard - interne CRPV Caen

Le tramadol est un analgésique opioïde à action centrale. Il s'agit d'un agoniste pur et non sélectif des récepteurs morphiniques μ , δ , et κ , avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ . D'autres mécanismes contribuent aux effets analgésiques du produit : inhibition de la recapture neuronale de la noradrénaline et augmentation de la libération de la sérotonine. Son métabolisme par les cytochromes P450 et la formation d'un métabolite actif expliquent la grande variabilité de réponse à ce traitement.

Des effets indésirables Hormis les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés liés au traitement (constipation, somnolence, nausées et vomissements, difficultés respiratoires, maux de tête, confusion, effets dysphoriques, sécheresse buccale), une dose trop élevée de tramadol se manifeste par une dépression du système nerveux central, une dépression respiratoire et un myosis. Ce surdosage peut entraîner le décès du patient. Ce risque est majoré lors de la prise concomitante d'alcool et de médicaments sédatifs.

... Au mésusage Les usages problématiques observés avec le tramadol sont notamment une dépendance avec un sevrage survenant même à dose recommandée et sur une courte période entraînant une prise persistante par des patients qui ne présentent plus de douleurs. L'usage détourné du tramadol dans un contexte de polytoxicomanie avec recherche d'effets psychoactifs est également en augmentation.

Bien que le tramadol présente un intérêt majeur et incontestable dans la prise en charge de la douleur, plusieurs enquêtes issues du réseau des centres d'addictovigilance¹ ont mis en évidence une augmentation des complications graves liées à son usage ou à son mésusage.

Il s'agit du **ler antalgique impliqué dans les décès liés à la prise d'antalgique**, devant la morphine (enquête DTA Décès Toxiques par Antalgiques) et du ler antalgique opioïde consommé (étude DANTE "une Décennie D'ANTalgiques En France").

Il représente le **2e antalgique le plus fréquemment retrouvé sur les ordonnances falsifiées** présentées en pharmacie, derrière la codéine (enquête OSIAP : Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possibles).

Ces données ont conduit l'ANSM à réduire la durée maximale de prescription du tramadol par voie orale passant de 12 à 3 mois à partir du 15/04/2020².

- Il est rappelé aux professionnels de santé de rester vigilants lors de la prescription ou la délivrance des médicaments contenant du tramadol : il est indiqué uniquement dans le traitement des douleurs modérées à intenses, mais ne doit pas être prescrit dans le traitement de la migraine.
- * Pour limiter le risque de dépendance, le tramadol doit être prescrit pendant la durée la plus courte possible.
- 拳 Pour éviter un syndrome de sevrage, la posologie doit être diminuée progressivement avant l'arrêt du traitement.
- 🌞 Le tramadol doit être délivré dans les plus petits conditionnements possibles, adaptés à la prescription..



¹ Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France - Point d'Information. ANSM. 20/02/2019

² TRAMADOL : une mesure pour limiter le mésusage en France - Point d'information. ANSM. 16/01/2020

RISQUE D'ERREURS MÉDICAMENTEUSES ET RÉVISION DES INDICATIONS DE LA MITOMYCINE C M. Rouault - interne CRPV Rouen

Les difficultés d'approvisionnement en MITOMYCINE C se sont accentuées suite à une rupture de stock de durée indéterminée des spécialités AMETYCINE (10mg et 40mg) et un rappel de lot en octobre 2019 relatif à des manquements aux bonnes pratiques avec risque de contamination microbienne.

Pour compenser, l'ANSM *viα* le laboratoire Kyowa Kirin Pharma met à disposition à titre exceptionnel et transitoire trois spécialités importées avec mise en place d'un contingentement. Pour toute commande, il est demandé aux hôpitaux de fournir une ordonnance nominative afin de permettre une certaine équité nationale. Chaque unité distribuée proposera un contre-étiquetage en Français.

Du fait de la **coexistence de plusieurs spécialités**, l'ANSM rappelle aux professionnels de santé d'être **particulièrement vigilants** afin d'éviter toute erreur lors de la prescription, la dispensation, la reconstitution et l'administration de ces médicaments.

Spécialités importées

- MITOMYCIN MEDAC utilisable en intravésicale ou injectable. La présence d'urée dans cette spécialité est compatible avec l'injection IV. En l'absence de données permettant d'exclure sa toxicité par voie ophtalmique, il n'est pas recommandé d'utiliser MITOMYCINE MEDAC pour les préparations ophtalmiques. L'utilisation d'un flacon doit être optimisée : il peut ainsi être réparti dans plusieurs préparations destinées à différents patients (ex : cancer localement avancé du canal anal, CHIP ou CIAH). La solution doit être utilisée immédiatement après reconstitution.
- MITOCIN (Substipharm)
- MITOMYCIN ACCORD
- MITOSOL, ATU nominative disponible depuis fin novembre 2019: sous forme de poudre et solvant pour solution à usage ophtalmique. Il est mis à disposition sous forme d'un kit à reconstituer au bloc/extemporanément.
 - * Début Janvier 2020, suite à l'augmentation de signalement d'erreurs médicamenteuses en lien avec la reconstitution de MITOMYCIN MEDAC, l'ANSM, en collaboration étroite avec les sociétés savantes concernées, renouvelle sa demande de précaution vis-à-vis des reconstitutions et les indications prioritaires ont été réactualisées précisant la ou les spécialités à utiliser dans chaque situation.
 - 🌞 L'ANSM rappelle ainsi que dans certaines indications en oncologie et en onco-ophtalmologie, d'autres médicaments peuvent être utilisés.
 - Une attention particulière est demandée pour la MITOMYCIN MEDAC 1 mg/mL présentée sous forme de 40 mg de poudre dans un flacon de 50 mL. Après reconstitution avec 40 mL de solvant, la concentration de la solution est de 1 mg/mL (comme avec AMETYCINE 40 mg), alors qu'avec l'AMETYCINE 10 mg présentée dans un flacon de 25 mL, la concentration est de 0,4 mg/mL après reconstitution.



RISQUES LIÉS AUX VASOCONSTRICTEURS M. Aroux-Pavard- CRPV Rouen

Les vasoconstricteurs oraux sont des médicaments couramment utilisés, notamment en période hivernale pour traiter les symptômes d'un rhume.

Le rhume guérit spontanément en 7 à 10 jours sans traitement par simples mesures d'hygiène. En cas de non soulagement des symptômes, un traitement par un vasoconstricteur peut être utilisé en 2^{nde} intention. Disponibles sans ordonnance, les vasoconstricteurs restent facile d'accès, et leur forme par comprimé et à base de pseudoéphédrine particulièrement utilisée.

Cependant, de mauvais usages sont, encore à ce jour, constatés : utilisation prolongée au-delà de 5 jours, association concomitante de 2 vasoconstricteurs (par voie orale et par voie nasale) ainsi que le non-respect des contre-indications.

Afin de sécuriser l'utilisation des vasoconstricteurs, une fiche d'aide à la dispensation pour les pharmaciens ainsi qu'un document d'information pour les patients vont être mis à disposition dans les officines. Ces fiches restent complémentaires à la notice du médicament et au résumé des caractéristiques du produit (RCP) et permettent de renforcer l'information sur le bon usage.

Pour rappel ...

... les effets indésirables rares mais graves

hypertension artérielle, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique, convulsions, troubles du comportement, colite ischémique, réactions cutanées graves

- ... le bon usage
- Ne jamais dépasser la posologie recommandée
- Ne pas dépasser la durée maximum de 5 jours de traitement
- * Ne jamais prendre le même jour plusieurs vasoconstricteurs, notamment sous formes orale et nasale
- 🗼 🏶 💮 Ne pas associer du paracétamol, de l'ibuprofène ou de la cétirizine à un vasoconstricteur qui en contiendrait déjà.
 - Enfants de moins de 15 ans,
 - Femmes enceintes ou allaitantes,
 - Antécédents cardiovasculaires ou neurologiques, hypertension artérielle, glaucome ou rétention urinaire,
 - Avis médical nécessaire en cas d'hyperthyroïdie et de diabète, de même si le patient est traité par un alcaloïde de l'ergot de seigle ou un IMAO-A sélectif.

... les contre-indications



GABAPENTINOÏDES ET DÉPRESSION RESPIRATOIRE B. Chretien - CRPV Caen

Les Gabapentinoïdes, à savoir la Gabapentine (NEURONTIN®) et la Prégabaline (LYRICA®), sont des médicaments indiqués dans l'épilepsie et les douleurs neuropathiques périphériques, ainsi que dans les troubles anxieux généralisés pour la Prégabaline.

Leur mécanisme d'action est expliqué par une liaison à la sous-unité $\alpha_2\delta$ (alpha-2-delta) des canaux calciques voltage-dépendants, qui participerait à la diminution de l'excitabilité des neurones.

Risque de dépression respiratoire Ces médicaments ont été associés à un risque de dépression respiratoire, en particulier chez les patients présentant certains facteurs de risque.

Ces facteurs de risque incluent en particulier la co-prescription de dépresseurs du système nerveux central (dont les opiacés, les anxiolytiques, antidépresseurs, anti-histaminiques).

D'autres facteurs de risque ont cependant été identifiés : certaines maladies comme la BPCO ou encore un âge avancé¹.

Mésusage II est intéressant de noter que ces médicaments sont de plus en plus mésusés, et que les propriétés pharmacocinétiques de la Prégabaline seraient en faveur d'un potentiel d'abus supérieur de celle-ci par rapport à la Gabapentine.

En effet l'absorption per os de la Prégabaline est plus rapide (Tmax de 1h vs 3-4h pour la Gabapentine) et dose-dépendante (alors qu'un effet plateau est retrouvé avec la Gabapentine²).

D'après une étude irlandaise, les cas de décès par intoxication à la Prégabaline seraient en forte augmentation ces dernières années, particulièrement chez les mésuseurs d'opiacés et chez les patients traités par d'autres dépresseurs du système nerveux central³. De plus, les prescriptions de Prégabaline augmentent en France⁴.

Il est donc recommandé pour les patients chez qui la prescription de Gabapentinoïdes s'avère indispensable

- 🏶 d'utiliser la posologie la plus faible possible,
- d'adapter la posologie à la fonction rénale,
- * et de monitorer les fonctions respiratoires en cas de co-prescription avec des dépresseurs du SNC.
- ¹ FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR). :9.
- ² Association des Centres d'Addictovigilance. Une crise des gabapentinoïdes? [Internet]. 2019 [cité 7 févr 2020]. Disponible sur:
- http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/bulletin_pregabaline.pdf
- ³ Lynn E, Cousins G, Lyons S, Bennett KE. A repeated cross-sectional study of factors associated with pregabalin-positive poisoning deaths in Ireland. Drug Alcohol Depend. 1 janv 2020;206:107741.
- 4 ameli.fr Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par classe ATC Séries labellisées [Internet]. [cité 7 févr 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medicaments-pharmacies-de-ville-par-classe-atc/medic-am-labellise-2013.php







La Pharmacovigilance en chantant <u>Take&Tell</u>

Comment poser une question ou déclarer un effet indésirable ?



Sur papier libre, *via* le formulaire Cerfa* ou en adressant une copie de compte-rendu d'hospitalisation/consultation aux adresses ci-dessous.

Vous pouvez également nous appeler ou nous rendre visite!

Vos questions et signalements d'effets indésirables sont indispensables pour identifier de nouveaux risques et prendre rapidement les mesures nécessaires pour assurer la sécurité d'emploi des médicaments après leur mise sur le marché

Comment s'inscrire à la liste de diffusion des informations de Pharmacovigilance?



En nous envoyant un e-mail précisant votre profession et votre adresse professionnelle.

Vos coordonnées et votre adresse mail resteront confidentielles et modifiables à tout moment.

Vos Centres Régionaux de Pharmacovigilance de Normandie



Institut de Biologie Clinique 2ème étage Hôpital Charles Nicolle 1 rue de Germont 76031 Rouen Cedex Tél: 02 32 88 90 79

Fax: 02 32 88 90 49

Mel : pharmacovigilance@chu-rouen.fr

Site : https://www.chu-rouen.fr/service/pharmacovigilance/

@CRPV Rouen

CAEN



Tour Côte de Nacre – Niveau 3, Service de Pharmacologie – CHU de Caen Avenue de la Côte de Nacre – CS 30001 14033 Caen Cedex 9

> Tél: 02 31 06 46 72 Fax: 02 31 06 46 73

Mel: <u>pharmacovigilance@chu-caen.fr</u>
Site: https://www.chu-caen.fr/pharmacologie.html

@PharmacoC

