

Centre Régional de
Pharmacovigilance Nord – Pas-de-
Calais et
Centre d'Addictovigilance des
Hauts-de-France

C.H.U. Lille

Place de Verdun

59037 Lille Cedex

Ligne directe : 03 20 96 18 18

Ligne CHU : 03 20 44 54 49

Fax : 03 20 44 56 87

E-mail : pharmacovigilance@chu-lille.fr

E-mail : pharmacodependance@chu-lille.fr

Site : <http://pharmacovigilance-npdc.fr>



@crpv_lille

SOMMAIRE

Editorial

Vasoconstricteurs
décongestionnants par voie orale :
on ne baisse pas la garde. 1

Question

L'ibrutinib peut-il être à l'origine
d'œdèmes périphériques tardifs ? 2

A suivre

Colchicine et modifications du
schéma posologique 2

Question

Ceftriaxone et lansoprazole : une
association à éviter ? 3

Littérature

Interactions entre plantes, aliments
et médicaments antiagrégants
plaquettaires ou anticoagulant. 4

Ont participé à la réalisation

de ce numéro : J. Béné, S. Bergeron,
R. Bordet, A-S. Caous, L. Carton, S.
Deheul, J. Dekemp, L. Gaboriau, S.
Gautier, S. Lhost, C. Potey, J. Pamart,
C. Serre



Brèves de PHARMACO-ADDICTOVIGILANCE

Numéro 79 : Octobre – Décembre 2023

EDITORIAL - Vasoconstricteurs décongestionnants par voie orale : on ne baisse pas la garde.

Cet automne, vous n'aurez pas manqué la communication de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM) sur les vasoconstricteurs décongestionnants à base de pseudoéphédrine par voie orale, recommandant de les éviter en cas de rhume (1).

Cela fait plus de 20 ans que les Centres Régionaux de Pharmacovigilance alertent et remontent des cas graves d'effets indésirables avec ces médicaments, utilisés par voie orale et par voie nasale : infarctus du myocarde, crises hypertensives, accidents vasculaires cérébraux..., qui continuent à être déclarés au fil des années malgré les nombreuses mesures de prévention du risque mises en place (contre-indications, déremboursement, listage pour les formes nasales, interdiction de publicité grand public, documents de bon usage, communications...). Dernièrement, des cas de syndromes d'encéphalopathie réversible postérieure (PRES) et de syndromes de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS) chez des personnes ayant utilisé des médicaments contenant de la pseudoéphédrine ont été identifiés, amenant l'ANSM à demander en février 2023 une réévaluation de la balance bénéfique/risque (B/R) des vasoconstricteurs par voie orale au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).

En retour, le PRAC a recommandé l'ajout de nouvelles contre-indications et mises en garde dans les notices et Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments (2). Cette recommandation, si elle prend bien en compte les nouveaux risques, ne fait que renforcer des mesures de prévention qui se sont révélées, depuis des années, inutiles à réduire le risque, au moins en France. Ce risque, même rare, à utiliser ces vasoconstricteurs, apparaît si ce n'est supérieur, a minima inutile, par rapport aux bénéfices purement symptomatiques qu'ils octroient et la question de la réévaluation de leur B/R, portée par les autorités françaises et le réseau des CRPV, est tout à fait légitime. Espérons que le CMPH (Comité des médicaments à usage humain) qui doit statuer sur le nouveau rapport bénéfice/risque de ces médicaments en regard des recommandations du PRAC en sera convaincu aussi !

En attendant, nous ne pouvons que rappeler que les vasoconstricteurs décongestionnants par voie orale (et nasale) n'ont pas leur place dans la prise en charge symptomatique du rhume.

<https://ansm.sante.fr/actualites/en-cas-de-rhume-evitez-les-medicaments-vasoconstricteurs-par-voie-orale>

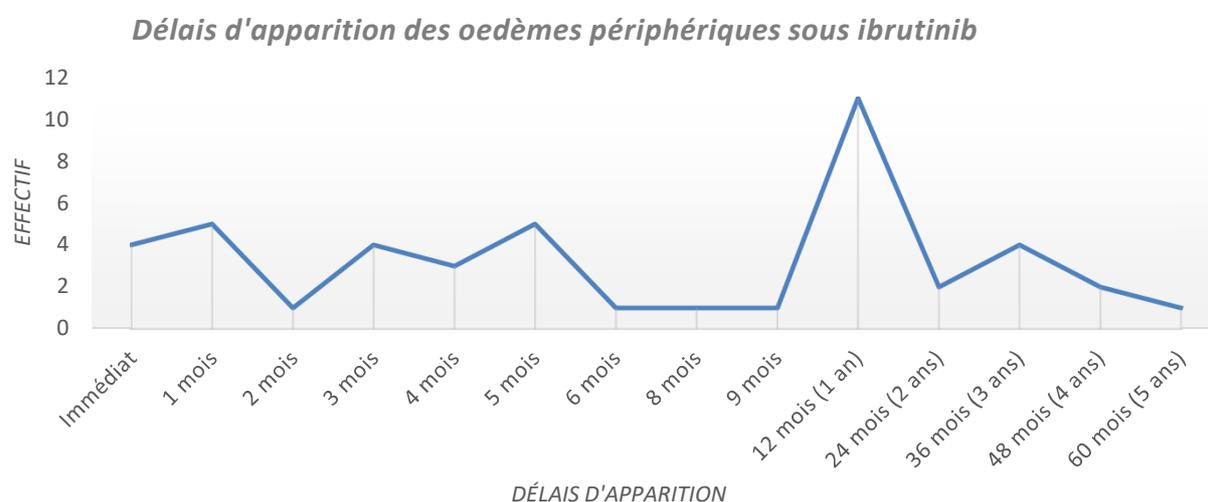
<https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-decembre-2023-27-au-30-novembre-2023>

***Le CRPV de Lille vous souhaite de
bonnes fêtes de fin d'année et ses
meilleurs vœux pour l'année 2024.***

Vos questions : l'ibrutinib peut-il être à l'origine d'œdèmes périphériques tardifs ?

En novembre 2023, nous avons été interrogés à propos du cas d'un patient de plus de 80 ans traité par ibrutinib depuis 14 mois pour un lymphome du manteau. Les doses ont été administrées par paliers décroissants jusqu'à 140mg/j. Onze mois après l'introduction de ce traitement, le patient rapporte des œdèmes des membres supérieurs au niveau des avant-bras. Le bilan avait permis d'éliminer les causes compressives (TDM thoracique et échodoppler veineux normaux). Le rôle de l'ibrutinib est évoqué mais il est maintenu, la réponse hématologique étant bonne et la gêne provoquée par ces œdèmes limitée.

Les monographies, française et nord-américaine, de l'ibrutinib indiquent un risque très fréquent d'œdèmes périphériques, mais dans la littérature, aucune donnée ne précise leurs délais de survenue. Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, nous retrouvons 10 cas d'œdèmes périphériques impliquant l'ibrutinib dont 8 cas dans lesquels il est le seul médicament suspecté. Les patients sont âgés de 58 à 86 ans et les délais de survenue varient entre 5 jours et 2 ans après le début du traitement. La Base Internationale de Pharmacovigilance (VigiLyze®) contient quant à elle 683 cas d'œdèmes périphériques dans lesquels l'ibrutinib est le seul traitement suspecté. Le délai de survenue médian (IQ1-IQ3; min-max) des œdèmes est de 7 (3,25-21 ; 0-60) mois, parmi les 45 cas dans lesquels le délai était précisé. La répartition des effectifs selon le délai de survenue est présentée dans le graphique ci-dessous, sur lequel on observe un pic à un an d'initiation du traitement, cohérent avec le délai observé dans le cas de notre patient.



A suivre : Colchicine et modifications du schéma posologique

En raison d'intoxications graves, parfois fatales, avec la colchicine, rapportées en pharmacovigilance de façon encore trop fréquente, une nouvelle communication a été émise en octobre 2023 (1).

Pour rappel, la colchicine, médicament à marge thérapeutique étroite, utilisé entre autres dans la goutte et la péricardite, présente une toxicité digestive en cas de surdosage, dont les premiers symptômes se manifestent par des diarrhées et vomissements. Afin de minimiser ce risque, un message d'alerte a été ajouté sur les boîtes des médicaments à base de colchicine, destiné à informer les patients des premiers signes d'intoxication et de l'importance de les identifier rapidement.



Par ailleurs, la posologie de la colchicine dans la prise en charge de la goutte a été nettement diminuée, que ce soit en traitement préventif ou curatif. Ainsi, le schéma posologique d'attaque dans les accès aigus de goutte (3 mg le 1^{er} jour, puis 2 mg/jour pendant 1 à 2 jours puis 1 mg/jour ensuite) a été abandonné et remplacé par 1 mg (dose de charge) puis 0,5 mg 1h plus tard à J1, et 0,5 mg x 2 à 3/jour à partir de J2.

Enfin, une attention particulière doit être portée à la prescription chez les patients insuffisants rénaux et/ou hépatiques, ainsi qu'au risque d'interactions médicamenteuses (2).

(1) <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/prise-en-charge-par-colchicine-de-la-goutte-une-nouvelle-posologie-plus-faible-et-un-message-dalerte-sur-les-boites-pour-reduire-le-risque-de-surdosage>

(2) [tableau-interactions-colchicine.pdf. https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2018/01/tableau-interactions-colchicine.pdf](https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2018/01/tableau-interactions-colchicine.pdf)

Question : Ceftriaxone et lansoprazole : une association à éviter ?

Analyse d'un article récemment publié dans JAMA Network

Nous avons été interrogés sur la réalité de l'interaction entre ceftriaxone et lansoprazole au niveau de l'intervalle QT. Cette question faisait suite à une publication récente (octobre 2023) de *Bai et al (1)*.

Pour rappel, selon Crediblemeds (2), le lansoprazole est effectivement reconnu comme médicament potentiellement à risque de torsade de pointes sous certaines conditions et la ceftriaxone n'est pas reconnue comme un médicament à risque d'allongement du QT ou de torsade de pointes.

L'étude de Bai et al. a été imaginée à partir des résultats d'une étude de 2016, qui montrait un allongement du QT chez les patients traités par lansoprazole et ceftriaxone (10 ms en moyenne) (3), comparativement aux patients traités par l'un ou l'autre des médicaments seul, et confirmé par des tests électrophysiologiques (patch-clamp sur cellule unique) et un modèle informatique simulant un potentiel d'action. Les conséquences cliniques potentielles de cet allongement n'étaient pas étudiées. L'impact de certains inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sur le QT a été confirmé in vitro et dans une cohorte de vétérans, montrant une augmentation du QT par le pantoprazole et le lansoprazole, passant par l'inhibition des canaux HERG⁴. Bai et al. cherchaient donc à démontrer les conséquences cliniques de l'interaction ceftriaxone / lansoprazole.

Les auteurs ont analysé, dans une large étude de cohorte rétrospective, multicentrique versus un groupe comparateur (un cas pour 7 témoins), le risque d'arythmie ventriculaire, d'arrêt cardiaque ou de décès chez 31 152 patients (3 747 patients sous lansoprazole +/- un autre IPP) et ceftriaxone versus 27 405 patients sous un autre IPP seul et ceftriaxone). Ils ont conclu que le groupe sous lansoprazole et ceftriaxone (groupe 1) était à plus haut risque d'arythmie ventriculaire ou d'arrêt cardiaque que le groupe sous un autre IPP (groupe 2), soit respectivement 3,4 % vs 1,2 % ($p < 0,001$). Les auteurs n'ont néanmoins pas pu établir un lien entre ces événements et un allongement de QT (puisque'ils n'ont pas eu accès aux ECG), ni même que les traitements étaient bien pris au moment de l'évènement (cas rétrospectifs, imprécis sur la chronologie des traitements reçus à l'hospitalisation et notamment quand les événements survenaient dans les 48 heures qui suivaient l'hospitalisation). D'autre part, les deux groupes n'apparaissent pas comparables et les différences démontrent une population du groupe 1 certainement plus fragile et plus comorbide, ce qui va dans le sens naturel d'une augmentation des événements à type d'arythmie cardiaque ou de situations favorisant les arythmies cardiaques (traitements associés). Les résultats ne sont pas ajustés formellement sur ces points, mais sur un score de propension, ce qui les rend discutables.

Néanmoins, une autre étude rétrospective incluant 24 512 patients admis aux soins intensifs a analysé le rôle des IPP, et de leur association avec d'autres médicaments, sur l'allongement du QT versus d'autres traitements comme les anti-H2 versus des patients sans aucun traitement anti-acide. Les auteurs concluaient que les IPP allongeaient le QT de façon significative et indépendante des autres facteurs de risque connus d'allongement du QT (OR : 1,66, IC95% [1,36 – 2,03] vs anti-H2 et OR : 1,54, IC95% [1,31 – 1,82] vs témoins). L'allongement du QT était plus important avec le pantoprazole (OR : 2,14, IC95% [1,52 – 3,03] ; S) qu'avec le lansoprazole (OR : 1,80, IC95% [1,18 – 2,76], NS) vs les autres IPP. L'association de l'IPP avec les macrolides, les quinolones, l'amiodarone ou les diurétiques majorait ce risque chez les patients en soins intensifs.

Par ailleurs, nous retrouvons un cas clinique qui détaille le cas d'un patient admis pour pneumonie et montrant initialement un intervalle QT normal (QTc à 422 ms). Après la mise sous ceftriaxone (2 g/j), un second ECG fut réalisé trois jours plus tard et ne démontrait pas de changement notable avec un QTc à 417 ms. Du lansoprazole (30 mg/j) a été ajouté pour une épigastralgie. Un nouvel ECG fut réalisé 2 jours après l'introduction de lansoprazole et démontrait un allongement du QTc à 475 ms, sans autre anomalie détectée à l'ECG ou l'échographie. Deux jours après l'arrêt du lansoprazole, le QTc se normalisait.

Enfin, un dernier article (étude préclinique) investiguait les possibles allongements du QT des associations lansoprazole/ceftriaxone et ésomeprazole/céfazoline sur des cœurs de lapin isolés ($n=26$). Aucune association n'entraînait de prolongation du QT. À l'inverse, l'addition des céphalosporines aux IPP diminuait le QT et la durée du potentiel d'action.

À ce jour, la Base Nationale de Pharmacovigilance ne recense aucun cas d'interaction entre les seuls ceftriaxone et lansoprazole. Dans la Base Mondiale de Pharmacovigilance de l'OMS (VigiLyze®), aucun cas d'allongement du QT associant ceftriaxone et lansoprazole en seuls suspects n'est enregistré, en dehors du cas publié de Lazzerini et al (6).

Ainsi, au vu des informations retrouvées, nous n'avons pas à ce jour d'éléments suffisants pour déconseiller particulièrement l'association du lansoprazole et de la ceftriaxone. On aurait plutôt envie de suggérer une attention plus générale sur le risque à allonger le QT du lansoprazole (mais aussi du pantoprazole ?), info qui n'apparaît pas dans le RCP.

(1) Bai, A. D., & al (2023). JAMA Network Open, 6(10), e2339893-e2339893

(2) AZCERT (s.d.), & al (2021). Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology, 14(7), e010042.

(4) Lazzerini, P. E., & al (2017). Journal of the American College of Cardiology, 69(14), 1876-1877.

(5) Fan, W., & al (2023). Cardiovascular Drugs and Therapy, 1-9.

(5) Wolfes, J., & al (2020). Cardiovascular toxicology, 20, 531-538

Littérature : Interactions entre plantes, aliments et médicaments antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants :

A partir des Echos de Pharmacovigilance, bulletin n°34 – Octobre 2021, CRPV de Nancy

L'intérêt grandissant pour les médecines « naturelles » ou la phytothérapie peut amener des patients traités par antiagrégants ou anticoagulants à consommer des plantes, pensant que « c'est bio, ça ne peut pas faire de mal ». Rappelons que de nombreux médicaments très actifs dérivent initialement des plantes, comme l'aspirine du saule blanc, la digoxine de la digitale, la quinine du quinquina, la morphine de l'opium, les taxoïdes de l'if, le cyanure (noyaux de certains fruits), les curares (lianes), ...

Certaines plantes ainsi que certains aliments végétaux (principalement des légumes) peuvent ainsi agir sur l'agrégation plaquettaire et/ou la coagulation, voire interagir avec des médicaments antiagrégants ou anticoagulants directs ou indirects. Pour mémoire, on parlera d'interaction pharmacodynamique si la plante a une action sur l'agrégation ou la coagulation, et d'interaction pharmacocinétique si la plante agit sur la pharmacocinétique du médicament (principalement l'absorption ou le métabolisme).

Interactions entre plantes, aliments végétaux et médicaments antiagrégants

Les principaux végétaux qui diminuent l'agrégation plaquettaire sont :

- Avec un risque bien établi : la camomille, le gingembre, le ginseng, le saule blanc et le millepertuis.
- Avec un risque restant à confirmer : la chirette verte, le curcuma (utilisé en cuisine ou pour ses vertus « anti arthrosiques »), le ginkgo, le marronnier d'Inde (hémorroïdes), le quinquina (Schweppes®) et la vigne rouge.

Ces plantes contiennent en effet des composés de type alcaloïdes, xanthones, coumarines, anthraquinones, flavonoïdes, stilbènes et naphtalènes qui influencent l'agrégation plaquettaire.

Le millepertuis, utilisé pour ses vertus dans la dépression, est inducteur enzymatique des cytochromes P450 CYP3A4 et CYP2C19. Il potentialise l'action antiagrégante du clopidogrel en augmentant sa transformation en métabolite actif, mais n'influence pas l'action de l'aspirine.

- Certains aliments ont également une action antiagrégante. Il s'agit de : l'ail (bien documenté), l'ail des ours, l'arachide, le cacao, le café, le kiwi (à raison de 2 à 3 fruits par jour), les oignons, les tomates et les aliments riches en acides gras polyinsaturés oméga-3 et oméga-6. Les régimes riches en polyphénols, dont le régime méditerranéen, recommandés chez les patients à risque cardiovasculaire diminuent également l'agrégation plaquettaire.

Interactions entre plantes, aliments végétaux et médicaments anticoagulants.

Le cas des aliments riches en vitamine K est certainement le plus documenté (chou, épinard, nattô pour le riz, foie gras et abats...). Il existe deux isoformes de vitamine K ayant la même action (K1 ou phylloquinone dans les végétaux et K2 ou ménaquinones, dans le soja et les produits animaux).

Il convient également de connaître :

- L'action inductrice des CYP du millepertuis qui réduira l'action des anticoagulants oraux directs (rivaroxaban, apixaban) en accélérant leur métabolisme.
- Le mélilot (herbe aux puces ou aux mouches, plante mellifère) riche en coumarines peut s'avérer un puissant anticoagulant, si la plante est mal conservée (c'est historiquement ce qui avait conduit à la découverte des coumariniques). Il en est de même pour la cannelle et la fève de tonka parfois utilisées en cuisine (huiles essentielles +++).
- La reine des prés, le ginkgo et le ginseng sibérien, déconseillés en cas de traitement AAP, sont également déconseillés chez les patients traités par anticoagulants.

Vous trouverez sur le document de référence de cet article, un document didactique en annexe reprenant toutes les interactions. Ainsi, les patients qui ont une prescription d'AAP ou d'anticoagulants doivent être informés des risques de potentialisation ou de diminution de l'effet du traitement associés à la consommation de certaines plantes ou de certains aliments. De même, lors de l'initiation d'un traitement et en cas de traitement AAP ou anticoagulant paraissant déséquilibré, ou s'il existe des manifestations cliniques hémorragiques inhabituelles, le questionnement sur la prise de plantes ou sur l'alimentation peut s'avérer pertinente (cuisine régionale, vegan, fermentée, voire ethnique (soja fermenté)), en parallèle du contrôle de l'observance. La base HEDRINE, peut également être utile dans la détection de ces interactions.

Echos de Pharmacovigilance. Régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand Est. Octobre 2021:Bulletin n°34:1-9

Si vous **observez un effet indésirable** grave et/ou inattendu ou si vous désirez un **renseignement sur un médicament,**

n'hésitez pas à nous contacter :

☎ : 03-20-96-18-18

📠 : 03-20-44-56-87

✉ : pharmacovigilance@chu-lille.fr

🐦 @crpv_lille