



## Bulletin d'Information des Régions Grand-Est et Bourgogne/Franche-Comté

## Echos de Pharmacovigilance n°43

Janvier 2024

HAPPY NEW YEAR

### Chers lecteurs,

Tout d'abord, nous vous souhaitons à tous une très bonne année 2024 !

L'hiver est installé et les symptômes de rhume aussi, mais il faut éviter les médicaments vasoconstricteurs par voie orale!

Le traitement du rhume est purement symptomatique et repose sur un lavage des fosses nasales avec une solution de sérum physiologique et la prise de paracétamol lors de fièvre, de myalgies. Une bonne hydratation et l'aération de l'environnement sont recommandées.

Les médicaments contenant des vasoconstricteurs décongestionnants de la sphère ORL sont largement utilisés et banalisés dans cette indication depuis de très nombreuses années.

L'ANSM alerte à nouveau sur le risque d'effets indésirables possiblement graves avec ces médicaments, tels qu'infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, mais aussi syndrome d'encéphalopathie réversible postérieure et syndromes de vasoconstriction cérébrale diffuse rapportés chez des patients n'ayant aucun antécédent médical notable ni facteur de risque. Ce risque est soulevé, depuis plusieurs années, par les centres régionaux de pharmacovigilance.

Le risque d'effets indésirables est aggravé en cas d'utilisation simultanée d'un vasoconstricteur administré par voie orale (non soumis à prescription médicale) et d'un vasoconstricteur administré par voie nasale (nécessitant une prescription médicale).

L'ANSM recommande avec les représentants des professionnels de santé Français, médecins et pharmaciens, de ne pas utiliser les formes orales des médicaments vasoconstricteurs pour soulager les symptômes du rhume, qui guérit spontanément en 7 à 10 jours.

Vous trouverez outre la synthèse des dernières alertes sanitaires, un article sur le risque de pancréatite sous Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion, un article sur l'hypertension intracrânienne idiopathique après exposition aux fluoroquinolones. Le cas clinique concerne la survenue de troubles de la conduction chez un patient sous vérapamil dans un contexte d'algie vasculaire de la face

Bonne lecture !

CRPV de Strasbourg

### Dans ce Numéro :

Alertes des Autorités de Santé

2

IEC : attention au pancréas !

4

Hypertension intracrânienne idiopathique après exposition aux fluoroquinolones : données françaises de pharmacovigilance.

5

Verapamil dans le traitement de l'algie vasculaire de la face. Attention à la toxicité cardiaque

7

Le Centre de Pharmacovigilance de votre territoire d'intervention (correspondant aux anciennes régions) :

- répond à vos questions sur le médicament (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),

- recueille et expertise les suspicions d'effet indésirable médicamenteux.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse ainsi que les effets indésirables liés à une exposition professionnelle doivent être notifiés à votre CRPV.

Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.



## Alertes

### Colchicine : une nouvelle posologie plus faible de la prise en charge de la goutte et un message d'alerte sur les boîtes pour réduire le risque de surdosage

En raison du nombre toujours trop important d'intoxications à la colchicine, l'ANSM a demandé que la posologie utilisée en traitement curatif ou préventif de la goutte soit diminuée en conformité avec les recommandations des sociétés savantes, European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) et Société Française de Rhumatologie (SFR).

En cas de diarrhée, nausée ou vomissements, signes de surdosage potentiel en colchicine, le traitement par la colchicine doit être réduit ou arrêté.

A la demande de l'ANSM, un message d'alerte a été apposé sur les boîtes de COLCHICINE OPOCALCIUM® et COLCHIMAX® depuis le 1er juillet 2023.



**En cas d'apparitions de diarrhée, nausées, vomissements, consultez rapidement votre médecin**

A noter que la spécialité COLCHIMAX® contient de la poudre d'opium pouvant masquer la diarrhée.

Nouveau schéma posologique :

Accès aigu de goutte	
<b>Jour 1 :</b> Initier la colchicine le plus rapidement possible Dose de charge 1 mg suivie de 0,5 mg une heure plus tard	<b>A partir du jour 2 :</b> 0,5 mg 2 à 3 fois par jour

Prophylaxie des accès aigus de goutte chez le goutteux chronique notamment lors de l'instauration du traitement hypo-uricémiant :		
<b>Patients sans insuffisance rénale et/ou hépatique :</b> 0,5 mg à 1 mg par jour	<b>Patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique légère à modérée :</b> Commencer à 0,5 mg par jour	<b>En cas d'effet indésirable et d'insuffisance rénale modérée :</b> Réduire la posologie à 0,5 mg 1 jour sur 2

### Lamotrigine (LAMICTAL® et génériques) : rappel du bon usage afin de limiter le risque d'éruption cutanée grave en particulier au début du traitement

La lamotrigine (Lamictal® et génériques) est indiquée dans la prise en charge de l'épilepsie et des troubles bipolaires.

Parmi les effets indésirables rares connus de ce médicament, des éruptions cutanées graves, pouvant conduire au décès, peuvent survenir, généralement dans les deux premiers mois de traitement.

Il s'agit des syndromes de Stevens-Johnson, de Lyell (ou nécrolyse épidermique toxique) et du DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques).

Voici les principales recommandations permettant de réduire ce risque :

En monothérapie, respectez la titration nécessaire pendant les 4 premières semaines de traitement.

En cas d'association à l'acide valproïque ou ses dérivés (valpromide, divalproate), le risque d'éruption cutanée est augmenté compte tenu d'une interaction pharmacocinétique.

Dans ce cas, une titration très prudente est recommandée :

- Chez les adultes et adolescents à partir de 13 ans : la titration doit se faire sur 6 voire 10 semaines : la posologie initiale de lamotrigine doit être réduite de moitié (12,5 mg, soit 1 comprimé de 25 mg un jour sur deux pendant 2 semaines), puis être augmentée à 25 mg/jour pendant 2 semaines, puis, selon la réponse clinique, la posologie sera augmentée par paliers de 25 mg à 50 mg toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à atteindre la posologie d'entretien.

- Chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 12 ans : la posologie initiale de lamotrigine doit être réduite de moitié (0,15 mg/kg/jour pendant 2 semaines) puis être augmentée à 0,3 mg/kg/jour pendant 2 semaines, puis, selon la réponse clinique, la posologie sera augmentée par paliers de 0,3 mg/kg/jour toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à atteindre la posologie d'entretien.

Tous les patients (adultes et enfants) qui développent une éruption cutanée sous lamotrigine doivent être rapidement évalués et la lamotrigine doit être arrêtée immédiatement si son imputabilité est suspectée.

Chez les patients ayant interrompu le traitement en raison d'une éruption cutanée, il est recommandé :

- de réaliser une évaluation spécialisée dermatologique et allergologique.

- de ne pas réintroduire la lamotrigine si le lien avec le produit a été confirmé.

Conseillez à vos patients de consulter immédiatement leur médecin ou un service d'urgence en cas d'apparition des symptômes suivants : éruption cutanée ou rougeur avec cloques et desquamation, fièvre, symptômes pseudo-grippaux, gonflement du visage, apparition de ganglions, ulcères de la bouche, de la gorge, du nez ou des organes génitaux, irritation de la bouche ou des yeux, bleus ou saignements inattendus, gorge douloureuse.

Une carte patient est disponible dans les boîtes de chaque médicament contenant de la lamotrigine pour alerter les patients sur le risque d'éruption cutanée grave associé à la lamotrigine. Ils doivent la conserver sur eux en permanence.

## Suite des Alertes...



### **FERROSTRANE® 0,68 pour cent, sirop (férédate de sodium) : risque d'erreur médicamenteuse chez les nourrissons de faible poids**

La pipette-doseuse fournie dans la boîte ne permet pas d'administrer la posologie adéquate aux plus petits : elle dispose de graduations de 0,5 en 0,5 mL, alors que dans certaines situations la posologie prescrite n'est pas un multiple de 0,5 mL (par exemple 0,3 mL, 0,7 mL ou 1,3 mL par jour). Par conséquent, la pipette-doseuse fournie dans la boîte doit être utilisée avec prudence dans ces situations.

Une nouvelle présentation adaptée aux nourrissons est actuellement en cours de développement, avec notamment une pipette-doseuse aux graduations adaptées aux très petits volumes à administrer. Sa mise à disposition est prévue pour 2024.

Dans l'attente, la plus grande vigilance est requise :

- le volume à administrer doit être clairement indiqué sur l'ordonnance (xx mL/jour)
- si le volume ne peut pas être prélevé avec la pipette fournie dans la boîte, il convient que le pharmacien d'officine et/ou le prescripteur sensibilisent les parents sur les risques de sur/sous dosage et la meilleure façon de prélever le bon volume de médicament.

Des cas de surdosage ont été rapportés, en particulier chez l'enfant de moins de 2 ans en cas d'ingestion massive. La symptomatologie comporte des signes d'irritation intense ou de nécrose des muqueuses digestives entraînant douleurs abdominales, vomissements, diarrhées souvent sanglantes qui peuvent s'accompagner d'un état de choc avec insuffisance rénale aiguë, atteinte hépatique, coma souvent convulsif. A distance de l'intoxication, des sténoses digestives sont possibles. Le traitement doit intervenir le plus tôt possible : un lavage gastrique avec une solution de bicarbonate de sodium à 1 %. L'utilisation d'un agent chélateur est efficace, le plus spécifique étant la déféroxamine, lorsque la concentration en fer sérique est supérieure à 5 µg/ml. L'état de choc, la déshydratation et les anomalies acido-basiques sont traités de façon classique.

### **Esters éthyliques d'acides Oméga-3 (OMACOR® et génériques) : Risque accru et dose-dépendant de fibrillation auriculaire (ou atriale) chez des patients atteints de maladies cardiovasculaires ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaires.**

Les revues systématiques de la littérature et les méta-analyses d'essais cliniques contrôlés randomisés ont mis en évidence un risque accru et dose-dépendant de fibrillation auriculaire (ou atriale) chez des patients atteints de maladies cardiovasculaires ou présentant des facteurs de risques cardiovasculaires, et traités par des esters éthyliques d'acides Oméga-3, en comparaison de ceux sous placebo.

- Le risque de fibrillation auriculaire observé est plus élevé avec une dose de 4 g/jour.

- Les professionnels de santé doivent conseiller aux patients de consulter un médecin s'ils développent des symptômes évoquant une fibrillation auriculaire tels qu'une sensation de vertige, une asthénie, des palpitations ou un essoufflement.

- En cas de survenue de fibrillation auriculaire, le traitement doit être définitivement arrêté.

### **Chlorhexidine : attention au risque de réaction allergique immédiate grave**

La chlorhexidine entre dans la composition de nombreux produits. Elle s'utilise comme antiseptique, essentiellement en usage cutané ou sous forme de bains de bouche, de solutions pour pulvérisation buccale, de comprimés à sucer, de collyres, ou de gels urologiques. Enfin, elle est présente dans des produits d'hygiène (certains dentifrices par exemple) et dans certains cosmétiques (utilisée parfois comme conservateur).

Même si elles restent rares, il existe une augmentation constante du nombre de déclarations de réactions allergiques graves associées à la chlorhexidine.

Elles surviennent généralement dans l'heure qui suit l'utilisation de la chlorhexidine et se manifestent par de l'urticaire, un gonflement du visage et des difficultés respiratoires, voire un choc anaphylactique. Pour éviter ce risque de réactions allergiques immédiates et graves, nous rappelons les précautions à prendre.

La chlorhexidine n'est pas à utiliser comme premier désinfectant à domicile. En effet, le lavage à l'eau claire et au savon est le geste à effectuer en priorité pour nettoyer une plaie superficielle.

Si vous savez ou suspectez que votre patient est allergique à la chlorhexidine, vous pouvez utiliser ou lui proposer des alternatives. Selon le type de soin réalisé, la povidone iodée, les dérivés chlorés (hypochlorite de sodium) et l'alcool modifié font partie des alternatives à la chlorhexidine qui peuvent être proposées. Notez que l'utilisation de ces antiseptiques est également associée à un risque d'allergie.

En cas de réaction allergique au décours d'une intervention chirurgicale, nous vous recommandons d'inclure la chlorhexidine dans la batterie de tests réalisés pour identifier la cause de l'allergie du patient.

# IEC : attention au pancréas !

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou IEC font partie du traitement de première ligne de l'hypertension artérielle. Ils agissent en inhibant la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, et en inhibant la dégradation de la bradykinine en peptides inactifs. L'accumulation de bradykinine est à l'origine de deux de leurs effets indésirables bien connus : la toux et les œdèmes bradykiniques. Moins connues, les pancréatites font également partie des effets indésirables décrits avec ces médicaments.

Les pancréatites sous IEC sont de type aigu. Elles sont généralement bénignes, mais des formes fulminantes, parfois fatales, ont également été rapportées. Elles peuvent survenir à n'importe quel moment du traitement, avec toutefois une prédominance pendant les six premiers mois de traitement<sup>(1)</sup>, et peuvent concerner tous les IEC. A noter que plusieurs observations mentionnent une survenue des symptômes moins d'une heure après la prise de l'IEC, rendant le lien chronologique d'autant plus probable. L'arrêt de l'IEC permet habituellement la régression totale de la pancréatite. A noter que des cas de récurrence de pancréatite lors de la reprise du traitement et/ou lors de traitements au long cours par IEC ont été rapportés.

Trois études à grande échelle sur le risque de pancréatite sous IEC sont disponibles dans la littérature scientifique. Ces publications présentent toutefois des résultats variables. Une étude de cohorte canadienne sur plus de 174 000 patients âgés sous IEC ne note pas de risque significatif de pancréatite aiguë comparativement à la warfarine (contrôle négatif, RR=1,35 [0,93-1,93])<sup>(2)</sup>. A l'inverse une étude cas-témoin sur plus de 824 patients européens<sup>(1)</sup> met en évidence un risque modeste mais significatif de pancréatite aiguë sous IEC (OR=1,5 [1,1-2,2]), en particulier durant les six premiers mois de traitement. Les résultats de cette étude révèlent que les fortes posologies journalières d'IEC majorent également le risque. Des résultats similaires ont été rapportés dans une autre étude cas-témoin finlandaise sur 4966 patients sous IEC (OR=1,76 [1,59-1,95]), à l'exception de la dose-dépendance<sup>(3)</sup>. A noter que cette étude identifie également un risque majoré de pancréatite aiguë, quel que soit le moment de l'exposition à l'IEC (récente, i.e. de moins de 4 ans, plus ancienne, ou révolue, i.e. arrêtée depuis plus de 6 mois).

Le mécanisme de survenue de ces pancréatites n'est pas connu avec précision. Cependant, l'hypothèse suggérée est que l'accumulation de la bradykinine intra-tissulaire pourrait induire une augmentation de la perméabilité vasculaire avec obstruction du canal pancréatique secondaire à l'œdème localisé, comme lors d'un œdème bradykinique localisé. Toutefois d'autres pistes ont été évoquées, comme l'altération du système kallibréine-kinine avec accumulation de kallibréine entraînant une inflammation focale, une surproduction d'enzymes pancréatiques (amylase, lipase), la formation d'auto-anticorps dirigés contre les cellules pancréatiques et/ou l'induction d'une hypoperfusion pancréatique via l'effet hypotenseur.

L'existence d'un mécanisme physiopathologique probablement en lien avec le mécanisme pharmacologique des IEC pose la question du risque de pancréatite sous sartans, aussi appelés inhibiteurs du récepteur à l'angiotensine II (ARA2). A l'heure actuelle, quelques cas de pancréatite sous ARA2 sont décrits dans la littérature scientifique mais une étude à plus grande échelle suggère que le risque serait moindre par rapport aux IEC<sup>(4)</sup>. Ceci pourrait notamment s'expliquer par l'absence d'effet des sartans sur le système kallibréine-kinine et sur les concentrations de bradykinine.

En conclusion, la survenue d'une pancréatite chez un patient traité par IEC doit faire rechercher la possibilité d'une étiologie iatrogène, même en cas de traitement au long cours. En cas d'imputabilité médicamenteuse confirmée, l'arrêt du traitement est recommandé devant la possibilité de récurrence de l'atteinte pancréatique, notamment sous forme de pancréatite fulminante.

1. Eland LA, Sundström A, Velo GP, Andersen M, Sturkenboom MCJM, Langman MJS, et al. Antihypertensive medication and the risk of acute pancreatitis: The European case-control study on drug-induced acute pancreatitis (EDIP). *Scand J Gastroenterol.* 1 janv 2006;41(12):1484-90.
2. Cheng RM, Mamdani M, Jackevicius CA, Tu K. Association between ACE Inhibitors and Acute Pancreatitis in the Elderly. *Ann Pharmacother.* 1 juill 2003;37(7-8):994-8.
3. Kuoppala J, Enlund H, Pulkkinen J, Kastarinen H, Jyrkkä J, Happonen P, et al. ACE inhibitors and the risk of acute pancreatitis—a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(7):853-7.
4. Bexelius TS, Ljung R, Mattsson F, Lu Y, Lindblad M. Angiotensin II receptor blockers and risk of acute pancreatitis - a population based case-control study in Sweden. *BMC Gastroenterol.* 7 mars 2017;17(1):36.

## Hypertension intracrânienne idiopathique après exposition aux fluoroquinolones : données françaises de pharmacovigilance.

L'hypertension intracrânienne idiopathique (HTICI, appelée aussi pseudotumeur cérébrale) est une pathologie rare, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elle est caractérisée par une pression intracrânienne élevée en dehors de toute lésion cérébrale. Les symptômes annonciateurs sont principalement des céphalées, des nausées, des vomissements et des troubles visuels. Un coma peut survenir dans les cas les plus sévères<sup>(1,2)</sup>. En cas de retard de diagnostic et/ou de prise en charge, l'HTICI peut entraîner une perte de vision partielle ou permanente. Les femmes en âge de procréer, obèses, représentent la population de prédilection<sup>(3)</sup>. De nombreux médicaments ont été décrits comme pouvant entraîner une HTICI comme la vitamine A, les rétinoïdes, l'amiodarone, la phénytoïne, le danazol, la nitrofurantoïne, la trinitrine, la cyclosporine, le lithium, les tétracyclines et les fluoroquinolones (FQ)<sup>(4)</sup>. Si plusieurs cas d'HTICI après exposition aux FQ ont été publiés dans la littérature<sup>(5-9)</sup>, une seule étude épidémiologique s'est intéressée à cette problématique<sup>(10)</sup>. Dans ce contexte, nous avons investigué les données de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV).

Dix-sept notifications spontanées d'HTIC après exposition aux FQ ont été enregistrées dans la BNPV entre 1985 et juillet 2023. Toutes étaient conformes avec un diagnostic d'HTICI. La totalité des cas était considérée comme grave du fait de l'hospitalisation des patients. L'âge moyen des patients était de 27 ans (7 – 77 ans), aucun sexe n'était prédominant (9 femmes, 8 hommes). Cinq patients étaient âgés de moins de 15 ans. Un patient était en surpoids et deux avaient un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>. Les FQ impliquées étaient la ciprofloxacine (n=7), la péfloxacine (n=3), la lévofloxacine (n=2), l'ofloxacine (n=2), la norfloxacine (n=2) et la moxifloxacine (n=1). Les indications thérapeutiques (renseignées dans 13/17 cas) étaient l'infection urinaire (n=4), le sepsis post-opératoire (n=2), l'ostéite/ostéomyélite (n=2), la pneumonie (n=1), les abcès cérébraux (n=1), le cholestéatome (n=1), la neutropénie fébrile (n=1) et la tuberculose multirésistante (n=1). Le délai médian de survenue de l'HTICI était de 14 jours (1 jour - 1 an). Outre les céphalées et les nausées/vomissements, des troubles visuels (n=4), des troubles du comportement (n=2) et des crises convulsives (n=2) ont été observés. Un œdème papillaire était mentionné pour 7 patients. Une évolution rapidement favorable était observée pour 11 patients après arrêt de la FQ et prise en charge adaptée par acétazolamide et/ou drainage du liquide cérébrospinal. Un cas s'est compliqué d'une atrophie du nerf optique et d'une cécité. Il s'agissait d'un enfant de 12 ans traité par péfloxacine. Le délai d'apparition des symptômes était de 3 jours mais le diagnostic et la prise en charge de l'HTICI étaient réalisés au 14<sup>ème</sup> jour. Nous recensons 1 cas de forme fulminante avec issue fatale chez une patiente de 31 ans.

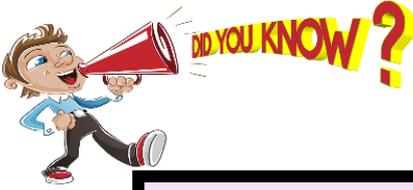
Dans la BNPV, l'HTICI est 2,6 fois plus notifiée avec les FQ comparativement aux autres médicaments. Cet excès de notification est statistiquement significatif (intervalle de confiance à 95% 1,6 – 4,2), ce qui constitue un signal de pharmacovigilance. Une étude cas-témoin canadienne publiée en 2017 avait mis en évidence une association statistiquement significative entre l'exposition aux FQ et le risque d'HTICI, l'odds ratio était de 5,6 (intervalle de confiance à 95% 2,7 – 11,8)<sup>(10)</sup>. D'autres études épidémiologiques confirmatoires sont nécessaires. Le mécanisme par lequel les FQ peuvent induire une HTICI n'a pas encore été élucidé.

L'emploi des FQ n'étant pas recommandé dans la population pédiatrique, nous sommes étonnés de la forte proportion d'enfants dans notre cohorte (env. un tiers). La plupart des cas publiés dans la littérature impliquait également la population pédiatrique<sup>(5,7-9)</sup>. Cette population pourrait présenter une sensibilité accrue à l'HTICI sous FQ.

Au total, l'HTICI après exposition aux FQ semble être un effet de classe. Bien que mentionné dans les Résumés des Caractéristiques des Produits, nous pensons que ce risque est méconnu de la communauté médicale. Les prescripteurs doivent garder à l'esprit que l'HTICI sous FQ peut être aiguë, voire fulminante et peut affecter des patients sans facteurs de risque établis. Les patients doivent être informés des symptômes annonciateurs d'HTIC afin de diagnostiquer et prendre en charge rapidement cet effet indésirable. L'arrêt des FQ associé à une prise en charge médicale et/ou chirurgicale entraînent une régression rapide des symptômes, mais le pronostic de l'HTICI peut être sévère en cas de diagnostic tardif et/ou de prise en charge tardive.

CRPV de Reims

1. Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology*. 24 sept 2013;81(13):1159-65.
2. Mollan SP, Davies B, Silver NC, Shaw S, Mallucci CL, Wakerley BR, et al. Idiopathic intracranial hypertension: consensus guidelines on management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. oct 2018;89(10):1088-100.
3. Chen J, Wall M. Epidemiology and risk factors for idiopathic intracranial hypertension. *Int Ophthalmol Clin*. 2014;54(1):1-11.
4. Tan MG, Worley B, Kim WB, Ten Hove M, Beecker J. Drug-Induced Intracranial Hypertension: A Systematic Review and Critical Assessment of Drug-Induced Causes. *Am J Clin Dermatol*. avr 2020;21(2):163-72.
5. Blanc P, Paupe A, Carbajal R, Lencen R, Olivier-Martin M. [Benign intracranial hypertension after treatment with pefloxacin]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. août 1998;5(8):930-1.
6. Getenet JC, Croisile B, Vighetto A, Grochowicki M, Goudable B, Aimard G, et al. Idiopathic intracranial hypertension after ofloxacin treatment. *Acta Neurol Scand*. juin 1993;87(6):503-4.
7. Lardižabal DV. Intracranial hypertension and levofloxacin: a case report. *Headache*. févr 2009;49(2):300-1.
8. Maffei L, Dilena R, Guez S, Menni F, Bana C, Osnaghi S, et al. Pseudotumor cerebri associated with mycoplasma pneumoniae infection and treatment with levofloxacin: a case report. *BMC Pediatr*. 5 janv 2019;19:4.
9. Winrow AP, Supramaniam G. Benign intracranial hypertension after ciprofloxacin administration. *Arch Dis Child*. oct 1990;65(10):1165-6.
10. Sodhi M, Sheldan CA, Carleton B, Etmnan M. Oral fluoroquinolones and risk of secondary pseudotumor cerebri syndrome: Nested case-control study. *Neurology*. 22 août 2017;89(8):792-5.



## Verapamil dans le traitement de l'algie vasculaire de la face. Attention à la toxicité cardiaque !

L'algie vasculaire de la face (AVF) concerne 1 personne sur 1000. A prévalence plutôt masculine, cette céphalée invalidante évolue par crises courtes (15 à 180 minutes), très intenses et strictement unilatérales. Les mécanismes de l'AVF ne sont pas totalement élucidés. Le verapamil est considéré comme le traitement de fond de première intention dans la prophylaxie de l'AVF. Il est proposé de débiter à 240 mg/j mais des doses allant jusqu'à 1200 mg/j ont pu être retrouvées.<sup>(1;2)</sup>

Nous rapportons le cas d'un surdosage en verapamil en traitement prophylactique de l'AVF. Il s'agit d'un patient adulte dont les principaux antécédents médicaux sont représentés par un tabagisme actif, un syndrome d'apnée du sommeil appareillé, ainsi que des AVF depuis plusieurs années.

Pour ses AVF, il bénéficie d'un traitement prophylactique par verapamil (ISOPTINE LP® 240 mg) à raison de 3 comprimés par jour soit 720 mg/j, zolmitriptan et oxygénothérapie haut débit en cas de crise. Devant une majoration des céphalées ainsi qu'une asthénie importante, il consulte son médecin traitant, qui lui conseille de doubler sa dose d'ISOPTINE®.

La dose réelle prise par le patient n'est pas connue mais une semaine après, il se présente aux urgences pour céphalée, dyspnée, altération de l'état général. A l'admission, il est bradycarde avec un pouls à 40 bpm, pour une tension artérielle normale et une saturation en O<sub>2</sub> à 98 %. Il présente une douleur épigastrique sans douleur thoracique. A la biologie, le patient présente une troponine à 12 ng/mL et un ProBNP à 935 pg/mL. Un ECG est réalisé et retrouve une bradycardie sinusale à 46 bpm avec bloc auriculo-ventriculaire 1er degré et bloc de branche gauche.

Un traitement par ISUPREL® à 0,3 mg/h en décroissance est mis en place et le patient est pris en charge en réanimation. Il est conclu à un probable surdosage en ISOPTINE® responsable de troubles de la conduction et d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë. L'évolution sera progressivement favorable.

Le verapamil fait partie de la classe des inhibiteurs calciques. Il bénéficie d'une sélectivité cardiaque prépondérante. Il est indiqué dans le traitement de l'angor, des tachycardies paroxystiques supraventriculaires, de l'HTA mais également en traitement prophylactique de l'AVF. Le verapamil de par ses propriétés inotrope, dromotrope et bathmotrope négatives, peut être responsable de bradycardies, de troubles sévères de la conduction, d'insuffisance cardiaque voire de choc cardiogénique.

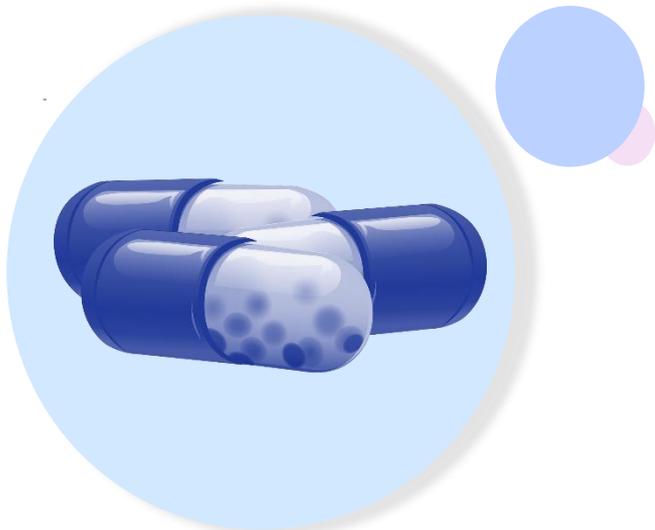
Dans l'indication d'AVF, le verapamil est prescrit à très fortes doses allant jusqu'à 1200 mg/j (posologie bien supérieure aux doses recommandées pour les indications cardiaques). A ces fortes doses, il perd sa sélectivité cardiaque et va exercer des effets vasculaires significatifs mais conserve des effets cardiaques qui sont majorés. Des recommandations de surveillance cardiaque sont d'ailleurs bien mentionnées dans le RCP dans cette indication et notamment dans les 7 à 10 jours après chaque augmentation de dose.

L'AVF peut être à l'origine de douleurs difficilement soutenables pour le patient qui peut être tenté d'augmenter les doses, prenant alors un risque vital. Ce risque doit être pris en compte chez tout patient traité pour AVF et il est nécessaire d'accompagner toute prescription, d'information sur les signes cardiaques de surdosage et d'assurer le monitoring adéquate.

CRPV de Besançon

1. Donnet A, Demarquay G, Ducros A, Geraud G, Giraud P, Guegan-Massardier E, et al. Recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'algie vasculaire de la face. *Revue Neurologique*. nov 2014;170(11):653-70.

2. RCP verapamil



*Vous pouvez nous faire parvenir vos signalements de pharmacovigilance en lien avec des effets indésirables, une erreur médicamenteuse ou une interaction médicamenteuse. Nous pouvons également réaliser des enquêtes médicamenteuses :*

#### **Besançon**

Tél. : 03-81-66-84-74

Fax : 03-81-66-55-58

pharmacovigilance@chu-besancon.fr  
<http://www.pharmacovigilance-bfc.fr>

#### **Dijon**

Tél. : 03-80-29-37-42

Fax : 03-80-29-37-23

pharmacovigilance@chu-dijon.fr  
<http://www.pharmacovigilance-bfc.fr>

#### **Nancy**

Tél. : 03-83-65-60-85

Fax : 03-83-65-61-33

crpv@chru-nancy.fr  
<https://www.rfcrpv.fr>

#### **Reims**

Tél. : 03-26-78-77-80

Fax : 03-26-83-23-79

pharmacovigilance@chu-reims.fr  
<https://www.pharmacovigilance-reims.fr/>

#### **Strasbourg**

Tél. : 03-88-11-64-80

Fax : 03-88-11-67-26

pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr

#### **Comité de Rédaction :**

Dr GAIFFE Anaïs, Dr COMBRET Sandrine, Dr AZZOUZ Brahim, Dr LAMBERT Aude, Dr FRESSE Audrey

#### **Comité de Relecture :**

Dr GAIFFE Anaïs, Dr VALNET-RABIER M-Blanche, Dr PILLER Claude-Axel, DESCALIS Mélanie, Dr AZZOUZ Brahim, Dr COMBRET Sandrine, Dr DAUTRICHE Anne, Dr GRANDVUILLEMIN Aurélie, Dr TEBACHER-ALT Martine, Dr FRESSE Audrey, Dr GILLET Pierre, Dr YELEHE Mélissa, Dr SWIEGOT Dominique, Dr PRONTSKUS Viktoryia, Dr HERLEM Emmanuelle, Dr MOREL Aurore,

#### **Mise en Page :**

Mélanie DESCALIS

Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance



Suivez-nous sur  : @reseau\_crpv