

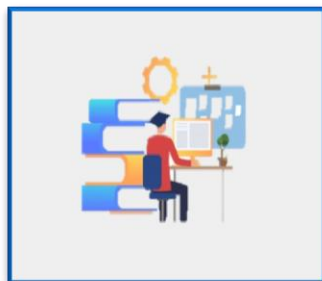
SOMMAIRE



CAS D'ICI ET D'AILLEURS

Clozapine et hémopathies malignes

Fluoroquinolones : effets indésirables invalidants, durables voire irréversibles



LITTÉRATURE

AINS dans le contexte de COVID-19

Risque hémorragique sous statines

INFOS DES AUTORITÉS DE SANTÉ

BCG Medac® et risque d'infection disséminée

Valproate et grossesse, une page dédiée et une fiche pratique pour les pharmaciens

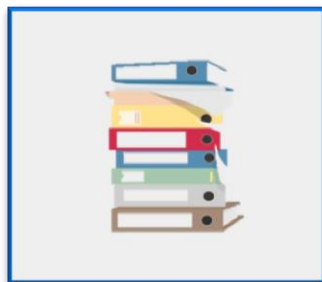
5-fluorouracile, capécitabine, tegafur et flucytosine - recherche du déficit en DPD

Atteinte auditive lors d'un traitement par vinca-alcaloïdes

Méthotrexate - Recommandations visant à éviter les erreurs de prise

Lévétiracétam et allongement de l'intervalle QT

Fiches « médicaments et rhume » pour l'officine



CLOZAPINE ET HÉMOPATHIES MALIGNES B. Chretien – CRPV Caen

Suite à un cas de leucémie sous clozapine déclaré au CRPV de Caen, nous avons initié une étude de pharmacoépidémiologie dans VigiBase®, la base de pharmacovigilance de l'OMS, qui nous a permis de retrouver une surdéclaration d'hémopathies malignes (lymphomes et leucémies) avec la clozapine par rapport aux autres anti-psychotiques¹.

Effet classe ou effet propre à la Clozapine ? Cette surdéclaration n'était pas retrouvée avec des médicaments structurellement proches de la clozapine tels que la loxapine, l'olanzapine et la quetiapine, faisant suspecter un **effet propre de la clozapine**.

Le délai médian de survenue des lymphomes et des leucémies associés à la clozapine était respectivement de 5,1 et de 2,5 ans.

Un effet dose-dépendant était retrouvé.

Bien que ces données issues de la pharmacovigilance soient à confirmer par des études plus robustes, il nous apparaît donc important que la balance bénéfice-risque de la clozapine soit bien ré-évaluée par les cliniciens, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque d'hémopathies malignes (immunodéficience, tabagisme, abus de substance, exposition aux radiations ionisantes, aux pesticides, au benzène ou autres solvants organiques...).

Cette étude confirme **l'importance de la surveillance régulière de la NFS chez les patients traités par clozapine**.

Dans tous les cas, conformément aux recommandations actuelles, la clozapine devrait être utilisée à la plus faible dose efficace.

¹CHRÉTIEN, Basile, LELONG-BOULOUARD, Véronique, CHANTEPIE, Sylvain, et al. Haematologic malignancies associated with clozapine v. all other antipsychotic agents: a pharmacovigilance study in VigiBase®. *Psychological Medicine*, 2020, p. 1-8



FLUOROQUINOLONES : EFFETS INDÉSIRABLES INVALIDANTS, DURABLES VOIRE IRRÉVERSIBLES m. Sassier – CRPV Caen

Le CRPV de Caen a reçu une déclaration d'un jeune patient de 35 ans qui a présenté des douleurs tendineuses, articulaires et neuropathiques, des céphalées et troubles visuels au décours de la **première prise de ciprofoxacine** (prise unique de 500mg et arrêtée ensuite) pour une prostatite récidivante. Ce patient était en très bon état général (seul antécédent notable : tendinites à répétition) mais suite à ces effets indésirables graves et invalidants, il a été alité puis en fauteuil roulant plusieurs mois et n'a commencé à remarcher que 10 mois plus tard mais est toujours plus d'un an après, très handicapé au quotidien.

Ces effets indésirables précoces, durables, invalidants, et potentiellement irréversibles, affectant principalement le système musculo-squelettique (douleurs articulaires, tendineuses, musculaires, tendinopathies, faiblesse musculaire) et le système nerveux (neuropathies périphériques) sont très rares et peu connus.

Les patients doivent être informés d'arrêter le traitement et consulter leur médecin dès l'apparition de symptômes tels que des douleurs ou une faiblesse musculaire et des douleurs ou gonflements des articulations.

Le mécanisme physiopathologique n'étant pas bien élucidé, il n'existe malheureusement pas de prise en charge spécifique à l'heure actuelle.

Compte-tenu de la gravité de ces effets survenant chez des personnes initialement en bonne santé, toute décision de prescrire des fluoroquinolones ne doit être prise qu'après une évaluation individuelle approfondie de la balance bénéfice/risque pour chaque patient.

Les bénéfices et les risques associés à l'utilisation de tous les antibiotiques de la famille des quinolones et fluoroquinolones ainsi que leurs indications au sein de l'Union Européenne ont été réévalués, l'ANSM a transmis ces informations en avril 2019*.

Substances actives concernées en France : ciprofloxacine, lévofloxacine, loméfloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, fluméquine et ofloxacine.

RAPPEL : Les médicaments à base de fluoroquinolones ne doivent pas être prescrits :

- pour traiter des infections non sévères ou spontanément résolutives (par exemple : pharyngite, angine et bronchite aiguë) ;
- pour prévenir la diarrhée du voyageur ou les infections récidivantes des voies urinaires basses ;
- pour traiter des infections non bactériennes, par exemple la prostatite (chronique) non bactérienne ;
- pour traiter des infections de sévérité légère à modérée (notamment cystite non compliquée, exacerbation aiguë de la bronchite chronique et de la broncho-pneumopathie chronique obstructive [BPCO], rhino-sinusite bactérienne aiguë et otite moyenne aiguë), à moins que les autres antibiotiques habituellement recommandés pour ces infections soient jugés inappropriés ;
- chez des patients ayant déjà présenté des effets indésirables graves avec un antibiotique de la famille des quinolones ou fluoroquinolones.

AINS DANS LE CONTEXTE DE COVID-19 C. Boulay – CRPV Rouen

Nous vous en parlions l'an dernier, les cas rapportés conjugués aux données pharmacoépidémiologiques sont en faveur du **rôle aggravant de l'ibuprofène (et probablement du kétoprofène) pris pour la fièvre ou la douleur dans certaines infections bactériennes débutantes**.



L'ibuprofène augmente le risque de complication bactérienne grave **en abolissant, d'une part, les symptômes évocateurs de l'inflammation**, à l'origine d'un retard au diagnostic clinique d'infection, et par conséquent à une prise en charge thérapeutique adaptée ; d'autre part, par leur **effet immunomodulateur en altérant le recrutement des polynucléaires neutrophiles** au site de l'infection et en perturbant leurs fonctions.

Les manifestations cliniques précoces d'une infection à COVID-19 se traduisant notamment par de la fièvre, des céphalées, des douleurs musculaires, de la toux, avant de se compliquer d'une atteinte pulmonaire, cette information sur les risques liés à l'utilisation d'un AINS a été renouvelée au début de l'épidémie COVID-19.

Une expertise des déclarations de pharmacovigilance suspectant l'implication d'un AINS dans une forme plus grave qu'attendue de COVID-19 a été réalisée par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) de Tours et de Marseille en mai 2020.

Ce travail suggère que l'exposition à un AINS à la phase précoce de l'infection à Covid-19 pour des symptômes aspécifiques a pu contribuer à développer une forme grave d'infection à COVID-19.

D'un point de vue mécanistique et plausibilité pharmacologique, les mécanismes d'action des AINS contribuent à étayer cette hypothèse

- ☀ par blocage du processus normal d'inflammation, par les AINS pris à la phase initiale pour des symptômes aspécifiques de l'infection
- ☀ par une action sur l'ACE₂, qui sert de récepteurs au virus. Des données suggèrent que l'ibuprofène augmenterait l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE₂), qui semble être sa porte d'entrée dans l'organisme humain.



AINS DANS LE CONTEXTE DE COVID-19 C. Boulay – CRPV Rouen

La société française de pharmacologie et de thérapeutique a répertorié et publié sur [son site](#) les questions concernant la prise de médicaments dans ce contexte d'épidémie de Covid-19. Concernant les AINS, voici un récapitulatif des questions/réponses issues d'un consensus d'experts :

Je souhaite prendre un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) pour la fièvre, la toux ou les myalgies, que dois-je faire ?	Il est préférable de ne pas le prendre ou si vous l'avez commencé, de l'arrêter.
Je prends de l'aspirine dans les suites d'un problème de circulation de sang (infarctus, attaque cérébrale, artérite des membres inférieures, stent, ...), dois-je arrêter ?	Non, poursuite de l'aspirine pour éviter le risque d'évènements cardiovasculaires .
Je souffre de migraines. Puis-je prendre un anti-inflammatoire en cas de crise ? Qu'en est-il de mes traitements de fond ? Puis-je les poursuivre?	En l'absence de symptôme d'infection virale respiratoire (fièvre, toux, difficultés respiratoires, rhinite, angine), poursuite du traitement de crise habituel en privilégiant les triptans et en limitant les AINS aux crises sévères rebelles aux triptans pris seuls. Les antalgiques (paracétamol ou antalgiques opiacés) peuvent être utilisés si besoin. En cas de symptômes d'infection virale respiratoire (fièvre, toux, difficultés respiratoire, rhinite, angine) : stopper tous les AINS jusqu'à la guérison.
Je souhaite prendre un traitement contre la douleur (douleur de règles, entorse, ...). Est-ce contre-indiqué pendant l'épidémie de COVID-19 ?	En cas de douleur aiguë, privilégier en première intention le paracétamol. En cas de douleur plus intense ou résistante au paracétamol, et en l'absence de symptômes respiratoires, il n'y a pas de contre-indication en lien avec le COVID-19 aux antalgiques plus puissants (paracétamol + codéine, tramadol, opium, ...) prescrits.

Les AINS habituellement utilisés pour la douleur (ibuprofène, kétoprofène,...) doivent être évités pendant l'épidémie de COVID-19, au même titre que l'aspirine à dose anti-inflammatoire ou antalgique (> 500 mg / prise).

En cas de suspicion d'infection au COVID-19 (syndrome grippal, fièvre, douleurs musculaires, toux,...) ou d'infection au COVID-19 confirmée, il ne faut pas prendre d'AINS ni d'aspirine à dose anti-inflammatoire ou antalgique (> 500 mg / prise).

En cas de douleur résistante au paracétamol et en l'absence de symptômes infectieux (fièvre, toux, douleurs musculaires, maux de gorge, ...), il est possible de recourir à un AINS, mais uniquement pour une durée brève et en respectant les contre-indications des AINS.



RISQUE HÉMORRAGIQUE SOUS STATINES : UN EFFET INDÉSIRABLE À CONNAÎTRE m. Raynal – CRPV Rouen

Si les effets indésirables des statines, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sont aujourd'hui bien connus, tels que le risque d'effets indésirables musculaires ou hépatiques, leur **risque hémorragique** est lui moins bien identifié. Les monographies françaises des statines ne mentionnent d'ailleurs pas ce risque.

Le Centre de Pharmacovigilance de Lille a mené une étude à partir de la Base nationale de pharmacovigilance et de la revue de la littérature¹, sur le risque hémorragique, hors hémorragies cérébrales, sous statines en ne retenant que les cas où la statine était le seul médicament suspect.

Étude sur la BNPV

Au total, **67 cas d'hémorragies sous statines** ont été recensés, avec un **âge médian de 60 ans** (écart-type de 18 à 91 ans). Les statines imputées étaient : **atorvastatine** (n=24), **simvastatine** (n=17), **rosuvastatine** (n=9), **pravastatine** (n=9), **fluvastatine** (n=6) et **cérvastatine** (n=2). Les hémorragies observées comprenaient majoritairement des **purpuras** (n=37), des **épistaxis** (n=9), des **saignements digestifs** (n=7), des **hématuries** (n=3), des **ecchymoses** (n=3), des **hématomes** (n=2), un épanchement pleural hémorragique, une hémorragie musculaire, une métrorragie, une pancréatite hémorragique, un saignement pénien et une hémorragie conjonctivale. Parmi ces 67 cas, **le délai médian de survenue était de 28 jours** (écart-type 1 jour à 10 ans), et **26 cas** présentaient des **critères de gravité** (38.8%).

Revue de la littérature

379 références d'hémorragies sous statines, dont 18 articles retenus après exclusion des cas d'hémorragies cérébrales. Ces études ont montré un **sur-risque hémorragique sous statine**, notamment dans la première année d'utilisation, mais aussi chez les utilisateurs de warfarine (effet inhibiteur du CYP3A4 de la statine). On note cependant des données parfois discordantes, avec notamment une étude retrouvant moins de métrorragies chez les patientes sous statines.

En conclusion, la survenue d'un évènement hémorragique sous statine doit faire évoquer son imputabilité, tout particulièrement lors de sa 1^{ère} année d'introduction, avec ou sans traitement anti-coagulant associé.

¹ *Étude du risque de saignements, hors hémorragies cérébrales, sous statines à partir de la Base nationale de pharmacovigilance et de la revue systématique de la littérature ; J.Béné et al. ; La Revue de médecine interne 2019*

FIÈVRE APRÈS UNE INSTILLATION DE BCG MEDAC® : PENSEZ AU RISQUE D'INFECTION DISSÉMINÉE ! C. Boulay –CRPV Rouen

Le BCG Medac® est une immunothérapie composée de bactéries Bacilles de Calmette et Guérin (*Mycobacterium bovis*), indiquée dans le traitement du carcinome urothélial non-invasif de la vessie, en traitement curatif du carcinome in situ ou en traitement prophylactique de la récurrence du carcinome urothélial in situ.

Le BCG Medac® stimule le système immunitaire et a une activité antitumorale. Des études indiquent que le BCG agit comme un immunostimulant non-spécifique, avec plusieurs actions impliquant les cellules du système immunitaire. Le BCG a un effet stimulateur sur la rate, il majore la fonction des macrophages dans la rate et active les cellules NK (cellules tueuses naturelles). L'instillation du BCG stimule le taux des granulocytes, monocytes/macrophages et de lymphocytes T, ce qui indique une activation locale du système immunitaire. Les cytokines IL1, IL2, IL6 et TNF α sont également augmentées.

La consultation d'un spécialiste des maladies infectieuses est recommandée en cas de dissémination du BCG, car l'évolution de la maladie est similaire aux infections à *Mycobacterium tuberculosis*. En revanche, le BCG-MEDAC® (bactéries *Mycobacterium bovis* atténuées) étant beaucoup moins pathogène pour l'Homme que *Mycobacterium tuberculosis*, il n'est pas nécessaire d'isoler le patient dès qu'une infection systémique est diagnostiquée.

En dehors d'une « réaction systémique au BCG transitoire » [qui associe fièvre < 38,5 °C, syndrome pseudo-grippal incluant malaise, fièvre, frissons, inconfort général, myalgies], des complications infectieuses sont possibles car il s'agit d'une bactérie vivante.

Il s'agit d'infections locales mais également systémiques quelques fois sévères voire plus rarement d'une infection d'implant (greffon aortique, défibrillateur cardiaque, prothèse de hanche ou de genou) et exceptionnellement d'infections latentes au BCG qui peuvent resurgir des années après l'infection initiale. Certains cas ont eu une issue fatale.

Ces infections systémiques au BCG sont difficiles à diagnostiquer, et peuvent entraîner un retard de prise en charge.

Avant la première instillation avec BCG-MEDAC®, le patient doit être informé des symptômes d'une infection systémique sévère et **une carte doit lui être remise et complétée avec les coordonnées du patient et celles de l'urologue**. Celle-ci a pour but d'informer sur le risque d'infections systémiques sévères au BCG potentiellement fatales.

Les patients doivent toujours l'avoir sur eux et la remettre à tout médecin qu'ils seraient amenés à consulter (médecins généralistes, spécialistes et praticiens hospitaliers) afin de garantir un traitement approprié des infections systémiques.

La carte d'alerte comprend une brève description des symptômes d'une infection systémique, une information sur le BCG et le risque de réactivation d'une infection latente au BCG afin que les médecins qui ne sont pas directement impliqués dans le traitement par BCG-MEDAC® (généralistes, spécialistes et praticiens hospitaliers), soient informés de la survenue possible d'une telle complication.

VALPROATE ET GROSSESSE, UNE PAGE DÉDIÉE ET UNE FICHE PRATIQUE POUR LES PHARMACIENS S. Fedrizzi - CRPV Caen

Depuis juin 2018, le **valproate est contre-indiqué au cours de la grossesse et chez les filles et femmes en âge de procréer**¹. Afin de limiter l'exposition de l'enfant à naître au valproate, l'Agence du médicament renforce l'information à destination des filles et des femmes en âge de procréer avec une page dédiée sur son site internet².

Au travers de questions/réponses, cette page délivre aux patientes des informations et des conseils personnalisés selon la pathologie pour laquelle le valproate leur a été prescrit (épilepsie ou épisodes maniaques du trouble bipolaire) et selon qu'elles sont en âge d'avoir des enfants, qu'elles ont un souhait de grossesse ou qu'elles sont enceintes. Elle sera également accessible via un QR code qui figurera sur les boîtes de tous les médicaments contenant du valproate ou l'un de ses dérivés (valpromide, divalproate de sodium) d'ici la fin de l'année 2020.

Une nouvelle fiche pratique³, élaborée en lien avec les représentants des pharmaciens, est mise à disposition des pharmaciens : elle rappelle les points à vérifier et les actions à mettre en place pour assurer une dispensation adéquate des médicaments à base de valproate de sodium ou de ses dérivés.

¹ Vigiking 2018 09-10

² Valproate et grossesse : l'ANSM renforce l'information des femmes - Point d'Information 18/08/2020

³ Valproate de sodium et dérivés : un nouvel outil pratique pour les pharmaciens et mise à jour des documents – Point d'information 04/11/2020

5-FLUOROURACILE (VOIE PARENTÉRALE), CAPÉCITABINE, TEGAFUR ET FLUCYTOSINE - RECOMMANDATIONS EUROPÉENNES CONCERNANT LA RECHERCHE DU DÉFICIT EN DIHYDROPYRIMIDINE DÉSHYDROGÉNASE (DPD) B. Chretien - CRPV Caen

Les résultats de la réévaluation européenne de ces médicaments demandée par l'ANSM, dont nous vous parlons dans le bulletin de mars-avril 2019, confirment les modalités de prescription, de dispensation et d'utilisation de ces médicaments en France, à savoir :

- Concernant les médicaments à base de 5-fluorouracile (5-FU), la capecitabine et le tegafur :
 - Le **dépistage du déficit en DPD est recommandé avant l'initiation de ces traitements**. En France, l'obtention du résultat du dépistage d'un déficit en DPD par la mesure de l'uracilémie (phénotypage) est nécessaire avant l'initiation d'un traitement par fluoropyrimidines et conditionne la prescription et la délivrance.
 - Leur **utilisation est contre-indiquée chez les patients présentant un déficit complet en DPD**.
 - Chez les patients avec un **déficit partiel en DPD, une dose initiale réduite** doit être envisagée.
- Concernant les médicaments à base de 5-FU : Un **suivi thérapeutique pharmacologique du 5-FU peut améliorer les résultats cliniques** chez les patients recevant des perfusions continues.
- Concernant les médicaments à base de flucytosine (une prodrogue de 5-FU utilisée pour les infections fongiques systémiques) :
 - L'**initiation du traitement par flucytosine ne doit pas être retardée, et un test préalable du déficit en DPD n'est pas recommandé**.
 - En cas de **survenue d'effet indésirable grave, un arrêt du traitement** par flucytosine doit être envisagé.

RISQUE DE SURVENUE D'ATTEINTE AUDITIVE LORS D'UN TRAITEMENT PAR VINCA-ALCALOÏDES I. Ferrando Tello - CRPV Caen

La vincristine, la vinblastine et la vinorelbine appartiennent à la classe des vinca-alcaloïdes.

Ce sont des inhibiteurs des fuseaux par induction d'une dépolarisation des microtubules existants, leur activité est donc antinéoplasique. Ils sont utilisés majoritairement comme anticancéreux¹.

La vincristine est connue pour donner une atteinte de la VIIIème paire de nerfs crâniens, à l'origine d'effets indésirables auditifs. Ces symptômes sont considérés comme rares mais graves.

Une recherche dans la Base Nationale de Pharmacovigilance a permis de détecter plus d'une dizaine de cas probants d'effets indésirables ototoxiques liés à des vinca-alcaloïdes.

De plus, une analyse de disproportionnalité réalisée dans la base de pharmacovigilance italienne montre une ototoxicité majorée pour la vincristine et la vinorelbine².

La propension de la vincristine à entraîner une surdité était déjà connue et mentionnée dans la rubrique des effets indésirables de son RCP.

Cependant, au vu des données extraites et étudiées, l'ANSM s'est prononcée en faveur de **l'ajout d'une mention sur le risque ototoxique de la vincristine, majoré par l'association avec d'autres agents ototoxiques**, dans la **rubrique des interactions médicamenteuses** de son RCP³.

Les vinca-alcaloïdes ont un effet délétère suffisant sur la constitution de l'oreille pour être ajoutés à la liste des médicaments ototoxiques.

Les professionnels de santé doivent donc prendre des précautions vis-à-vis de la prescription conjointe de médicaments ototoxiques.

En effet, l'association de principes actifs ayant une ototoxicité majeure le risque d'atteinte cochléo-vestibulaire⁴.

Si une telle association est nécessaire, il convient de renforcer la surveillance de la fonction auditive.

CLASSES DE MÉDICAMENTS LES PLUS OTOTOXIQUES

-  Glycopeptides
-  Aminosides
-  Organoplatines
-  Diurétiques de l'anse

¹ <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/microtubules>

² BARBIERI, Maria Antonietta, CICALA, Giuseppe, CUTRONEO, Paola Maria, et al. Ototoxic adverse drug reactions: a disproportionality analysis using the Italian spontaneous reporting database. *Frontiers in pharmacology*, 2019, vol. 10, p. 1161

³ VINCRISTINE HOSPIRA 2 mg/2 ml, solution injectable – Résumé des caractéristiques du produit / ANSM / 09-03-2020

⁴ Médicaments et troubles de l'audition. Réseau Français des CRPV / 06-02-2019



MÉTHOTREXATE - RECOMMANDATIONS VISANT À ÉVITER LES ERREURS DE PRISE ^{S Durand – CRPV Caen}

Depuis 2007, des erreurs d'administration du Méthotrexate par voie orale, notamment des prises quotidiennes pour des prescriptions de Methotrexate hebdomadaires sont rapportées régulièrement. Certains de ces cas ont eu une issue fatale.

Le méthotrexate est utilisé comme traitement de certaines maladies inflammatoires et de certains cancers.

Des mesures ont déjà été mises en place, cependant des erreurs de prises continuent d'être signalées. Une revue a montré que les erreurs pouvaient survenir à **toutes les étapes de la prise en charge** (prescription, délivrance, administration).

MESURES MISES EN PLACE

- 
- ✿ Seuls les médecins expérimentés dans l'utilisation de ce traitement peuvent le prescrire
 - ✿ Lors de la prescription, de la délivrance ou de l'administration, les professionnels de santé doivent :
 - ✕ Fournir des instructions claires et complètes sur la prise hebdomadaire à administrer
 - ✕ Vérifier à chaque prescription ou délivrance que le patient a bien compris que la prise est hebdomadaire
 - ✕ Prévoir en concertation avec le patient et/ou la personne aidante le jour de prise du méthotrexate
 - ✕ Informer des signes de surdosage (effets hématologiques et gastro-intestinaux)
 - ✿ Mesures additionnelles mises en place en Europe :
 - ✕ Avertissement bien lisible à l'intérieur et à l'extérieur du conditionnement
 - ✕ Mise à jour du RCP et de la notice
 - ✕ Pour les formes orales : matériels éducationnels et une carte patient

Les premiers signes d'un surdosage¹ sont : inflammation muqueuse/stomatite, anémie, leucopénie, thrombocytopénie ou insuffisance rénale aiguë.

Lors d'un surdosage, le recours à des méthodes d'épuration (hémoperfusion sur charbon et hémodialyse) semble indispensable². L'instauration du traitement correctif reste une priorité et l'hydratation alcaline associée à l'administration d'acide folinique sont essentielles.

¹ ABEGGLEN, Julia, FRANK, Olga, HOCHREUTENER, Marc-Anton, et al. *Surdosage accidentel de méthotrexate. Bulletin des médecins suisses*, 2012, vol. 93, no 49, p. 1818-1818.

² LIMELETTE, N., PEYRON, I., BRANGER, S., et al. *Surdosage en méthotrexate: suivi pharmacocinétique comparatif de l'efficacité de l'hémodialyse et de l'hémoperfusion. Journal de Pharmacie Clinique*, 2002, vol. 20, no 4, p. 229-32.

LEVETIRACETAM ET ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT : MISE A JOUR DES PRECAUTIONS D'EMPLOI m. Raynal – CRPV Rouen

Dans un point d'information du 3 août 2020, l'Agence Française de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a communiqué le retour du PRAC (Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance) concernant le lien entre le lévétiracétam (KEPPRA®) et l'allongement de l'intervalle QT.

Une revue des arythmies cardiaques, des torsades de pointe (troubles du rythme cardiaque pouvant conduire à des morts subites) et des allongements de l'intervalle QT (trouble de la conduction sur l'ECG à l'origine de torsades de pointe) avait été demandée par le PRAC en 2019.

Le PRAC a conclu que cet antiépileptique peut être à l'origine d'un allongement de l'intervalle QT.

RECOMMANDATIONS

Ainsi, les professionnels de santé doivent être prudents lors de la prescription de lévétiracétam :

- ❖ chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QT,
- ❖ en cas de prise concomitante de médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT,
- ❖ en cas de pathologie cardiaque à risque,
- ❖ en cas de perturbations électrolytiques



Pour rappel, le lévétiracétam est un antiépileptique de deuxième génération. Il est indiqué :

- En monothérapie :
 - dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent.
- En association :
 - dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez le nourrisson à partir de 1 mois,
 - dans le traitement des crises myocloniques de l'épilepsie myoclonique juvénile,
 - dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'épilepsie généralisée idiopathique chez l'adulte et l'adolescent.

Il est disponible sous forme de solution buvable, de comprimés pelliculés ou de solution à diluer pour perfusion.

A L'APPROCHE DE L'HIVER : DES FICHES "MÉDICAMENTS ET RHUME" POUR L'OFFICINE S. Fedrizzi – CRPV Caen

Deux fiches sont disponibles en officine pour la délivrance de médicaments vasoconstricteurs à base de pseudoéphédrine par voie orale :

- la première est destinée aux pharmaciens



INFORMATION POUR LES PHARMACIENS

FICHE D'AIDE À LA DISPENSATION DES VASOCONSTRICTEURS (VC) PAR VOIE ORALE

Le rhume guérit spontanément en 7 à 10 jours sans traitement :
sa prise en charge repose donc en première intention sur des mesures d'hygiène.

**Le traitement par un vasoconstricteur est à réserver en seconde intention
en cas de non soulagement des symptômes.**

QUESTIONS À POSER AU PATIENT AVANT TOUTE DISPENSATION D'UN VASOCONSTRICTEUR PAR VOIE ORALE, ET CONDUITE À TENIR EN FONCTION DU PROFIL

1. Quel âge avez-vous ?	SI MOINS DE 15 ANS, NE PAS DÉLIVRER DE VC PAR VOIE ORALE	
2. Souffrez-vous d'une des pathologies suivantes ?	- Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou facteur de risque d'accident vasculaire cérébral - Hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée - Insuffisance coronarienne sévère - Antécédent de convulsions - Risque de glaucome par fermeture de l'angle - Risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatiques	CONTRE-INDICATION DANGER, NE PAS DÉLIVRER DE VC
	- Maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle...) - Troubles neurologiques tels que des hallucinations, des troubles du comportement, des agitations ou des insomnies - Hyperthyroïdie - Diabète	AVIS MÉDICAL NÉCESSAIRE AVANT DE PRENDRE UN VC
3. Suivez-vous actuellement un autre traitement ?	Un autre décongestionnant (oral ou nasal)	CONTRE-INDICATION DANGER, NE PAS DÉLIVRER DE VC
	- Un alcaloïde de l'ergot de seigle - Un IMAO-A sélectif	AVIS MÉDICAL NÉCESSAIRE AVANT DE PRENDRE UN VC
4. Pour les femmes : êtes-vous enceinte ou allaitez-vous ?	Allaitement	CONTRE-INDICATION DANGER POUR LE BÉBÉ - NE PAS DÉLIVRER DE VC
	Grossesse	DÉCONSEILLÉ AVIS MÉDICAL NÉCESSAIRE

INFORMATIONS À DONNER AU PATIENT AVANT DE DÉLIVRER UN VASOCONSTRICTEUR PAR VOIE ORALE



Expliquez le mode d'action et les risques associés

- Les vasoconstricteurs par voie orale sont indiqués dans le traitement des symptômes du rhume (en association avec le paracétamol ou l'ibuprofène), et dans le traitement des symptômes des rhinites allergiques (en association avec la cétirizine).
- Les vasoconstricteurs diminuent la sensation de nez bouché, par une action de vasoconstriction des vaisseaux sanguins entraînant une diminution du gonflement de la muqueuse nasale.
- Les vasoconstricteurs agissent uniquement sur les symptômes. Ils ne réduisent pas la durée d'un rhume.

Les risques associés sont les suivants :

- effets indésirables cardiovasculaires (hypertension artérielle, infarctus du myocarde)
- effets indésirables neurologiques (accidents vasculaires cérébraux hémorragiques ou ischémiques, convulsions)
- colites ischémiques
- troubles psychiatriques (anxiété, agitation, troubles du comportement, hallucinations, insomnie, symptômes maniaques)
- réactions cutanées graves
- neuropathie optique ischémique (perte soudaine de vision, sous forme de scotome)



Rappelez les mesures d'hygiène

Reportez-vous à la fiche d'information pour les patients

SI LE PATIENT EST PRÊT À DÉBUTER UN TRAITEMENT :

- Rappelez la posologie et la durée du traitement : ne pas utiliser plus de 5 jours
- Alertez sur le risque d'association avec des spécialités qui contiennent un autre vasoconstricteur oral ou nasal et/ou du paracétamol, de l'ibuprofène ou de la cétirizine
- Rappelez qu'en l'absence d'amélioration des symptômes au bout de 5 jours, il convient d'aller consulter un médecin
- Inscrivez dans l'historique du patient ou son dossier pharmaceutique le VC délivré

MÉDICAMENTS CONCERNÉS

ACTIFED LP RHINITE ALLERGIQUE, comprimé pelliculé à libération prolongée

ACTIFED RHUME, comprimé

ACTIFED RHUME JOUR ET NUIT, comprimé

DOLIRHUME PARACÉTAMOL ET PSEUDOÉPHÉDRINE 500 mg/30 mg, comprimé

DOLIRHUMEPRO PARACÉTAMOL, PSEUDOÉPHÉDRINE ET DOXYLAMINE, comprimé

HUMEX RHUME, comprimé et gélule

NUROFEN RHUME, comprimé pelliculé

RHINADVIL RHUME IBUPROFÈNE/PSEUDOÉPHÉDRINE, comprimé enrobé

RHINADVILCAPS RHUME IBUPROFÈNE/PSEUDOÉPHÉDRINE 200 mg/30 mg, capsule molle

RHINUREFLEX, comprimé pelliculé

RHUMACRIP, comprimé



Pour déclarer tout effet indésirable :
www.signalement-sante.gouv.fr



Pour vous informer sur les médicaments :
www.base-donnees-publique.medicament.gouv.fr

A L'APPROCHE DE L'HIVER : DES FICHES "MÉDICAMENTS ET RHUME" POUR L'OFFICINE S. Fedrizzi – CRPV Caen

- la seconde est à remettre aux patients

BON À SAVOIR

Le rhume guérit spontanément en 7 à 10 jours SANS TRAITEMENT

QUE FAIRE POUR AMÉLIORER VOTRE CONFORT ?

- ✓ Humidifiez l'intérieur de votre nez avec des solutions de lavage adaptées : sérum physiologique, sprays d'eau thermique ou d'eau de mer...
- ✓ Buvez suffisamment
- ✓ Dormez la tête surélevée
- ✓ Veillez à maintenir une atmosphère fraîche (18-20°C) et aérez régulièrement les pièces

Si ces gestes n'améliorent pas vos symptômes, demandez conseil à votre pharmacien avant de prendre un médicament

Informations importantes à connaître avant de prendre un vasoconstricteur

Un vasoconstricteur est un médicament qui vise à décongestionner le nez. Il est souvent associé à un antalgique (paracétamol, ibuprofène) ou à un antihistaminique (cétirizine).

LES VASOCONSTRICTEURS EXPOSENT AUX RISQUES SUIVANTS

- ◆ **Accident Vasculaire Cérébral (AVC) :** déformation de la bouche, faiblesse d'un côté du corps, bras ou jambe, troubles de la parole, troubles de l'équilibre, maux de tête intenses ou baisse de la vision
- ◆ **Troubles cardiaques tels qu'un infarctus du myocarde :** douleur thoracique comme un étai qui peut s'étendre dans les mâchoires, le bras gauche ou les 2 bras et le dos, pâleur, malaise, sueurs, essoufflement, nausées, angoisse, fatigue inexpliquée
- ◆ **Tension artérielle élevée**
- ◆ **Convulsions**

- ◆ **Troubles psychiatriques :** anxiété, agitation, troubles du comportement, hallucinations, insomnie, symptômes maniaques
- ◆ **Inflammation du côlon** pouvant causer des selles sanglantes (colite ischémique)
- ◆ **Réactions cutanées graves :** rougeur de la peau se généralisant à tout le corps, associée à des pustules et pouvant être accompagnée de fièvre
- ◆ **Altération soudaine de la vue** due à une diminution du flux sanguin au niveau des yeux (neuropathie optique ischémique)

Ces effets indésirables peuvent survenir quelles que soient la dose et la durée du traitement.

SI VOUS RESSENTEZ L'UN DE CES EFFETS INDÉSIRABLES, ARRÊTEZ VOTRE TRAITEMENT ET CONTACTEZ IMMÉDIATEMENT UN MÉDECIN

BON À SAVOIR

VASOCONSTRICTEUR + GROSSESSE = DANGER

Les vasoconstricteurs sont fortement déconseillés pendant la grossesse au regard des risques qu'ils présentent pour l'enfant à naître : l'avis d'un médecin est indispensable avant d'envisager toute prise. En cas d'allaitement, ces médicaments sont strictement interdits.

La pseudoéphédrine est un médicament sympathomimétique vasoconstricteur : elle expose, entre autres, le patient à la survenue de poussées hypertensives, d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde (effet vasoconstricteur alphaadrénergique) et/ou à la survenue de tachycardies, de troubles du rythme dont de la fibrillation atriale (effet bêtaadrénergique). Des précautions sont donc à respecter avant de débuter un traitement pour le rhume qui est une pathologie bénigne chez l'adulte et qui guérit le plus souvent spontanément en une à deux semaines.

Médicaments utilisés en cas de rhume : des documents pour expliquer leurs risques et les précautions d'utilisation à respecter - Point d'Information ANSM 27/10/2020



Testez vos connaissances sur Twitter avec le PharmacoQuiz du réseau français des CRPV !



@Reseau_CRPV



La Pharmacovigilance en chantant Take&Tell

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



CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE
ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT
DE ROUEN

Rouen

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



CRPV
— NORMANDIE 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 : pharmacovigilance@chu-caen.fr

Site : [@PharmacoC](https://www.chu-caen.fr/pharmacologie.html)

