



Bulletin d'information en pharmacovigilance de Nouvelle-Aquitaine

Méthotrexate
par voie orale

P.2

Formes prêtes
à l'emploi de
naloxone

P.3

Covid-19 et
immunomodulation
chez les patients
atteints de (MICI)

P.7

Les risques liés à
l'utilisation des
vasoconstricteurs
par voie orale

P.8

Réflexion d'une pharmacologue confinée !

Pr Marie-Laure Laroche, Centre de pharmacovigilance de Limoges

Anticiper et
accompagner
l'arrêt de
commercialisation
EUTHYROX P.5

La saga de l'hydroxychloroquine dans la lutte contre la maladie Covid-19 est une leçon exemplaire de l'interrelation de la science, des médias sociaux, de l'économie et de la politique de nos sociétés actuelles. Le sentiment de toute puissance de notre Société, venu de l'économie et des prouesses technologiques, n'est qu'un mirage qu'un virus dissipe en un souffle.

L'hygiène a été un élément fondamental dans les progrès de la Médecine, préconisée il y a 2 siècles par des scientifiques pragmatiques et pleins de bon sens. Faute de pouvoir faire respecter ces mesures simples comme se laver les mains et isoler les individus malades, et devant un système de santé précarisé depuis des années par une logique économique inadaptée, on décide de contraindre la moitié de la population mondiale au confinement.

Une course légitime s'engage pour trouver le(s) remède(s) face à une pandémie virale virulente, sévère chez certains malades mais moins létale que certains autres virus. Les hypothèses issues d'expérience *in vitro* ou par analogie à des maladies proches sur le plan physio-pathologique, déclenchent des tentatives avec des médicaments déjà sur le marché. L'urgence sanitaire ne doit pas pour autant occulter la prudence, la rigueur méthodologique et l'interprétation critique de l'observation. D'Hippocrate, à Descartes et autres philosophes des Sciences, il ne faut oublier les leçons d'éthique humaine et de rigueur scientifique apprises depuis des siècles. « Science sans conscience n'est que ruine de l'âme » (Rabelais) ! Il est assez étonnant de constater que les scientifiques ont besoin d'utiliser les réseaux sociaux publics pour diffuser leurs résultats et se donner une légitimité.

Alors que certains luttent contre la virulence du SARS-CoV-2, d'autres utilisent la viralité des informations sur les réseaux sociaux et médias pour jeter un autre Mal. Jamais il n'y a eu autant de « fake news » que durant cette pandémie, engendrant, en particulier une mésinformation médicale et sur les traitements possibles. De nombreux, vrais ou faux, comptes diffusent leurs propres calculs et graphiques, défendent des positions controversées, ou influencent l'opinion. On parle des morts directs et collatéraux de cette pandémie virale, mais on compte mal les morts consécutifs à des attitudes irrationnelles après la diffusion rapide et imprévisible des contenus dangereux. La lutte contre cette viralité de la mésinformation est également une urgence. Elle reposera probablement davantage sur une régulation des hommes sur les dires d'autres qui agissent cachés derrière leur clavier.

Beaucoup pensent que cette période forcée doit nous amener à réfléchir à une autre société plus humaine, humble et solidaire. Espérons...sans faux espoir !

Néfopam et
risques de
convulsion

P.5

Tension
approvisionnement
, COVID19 et
étude CIRUPT

P.6

Méthotrexate par voie orale : nouvelles recommandations pour éviter les erreurs parfois fatales

Dr Pernelle Noize, Centre de pharmacovigilance de Bordeaux

Le méthotrexate est un médicament agissant comme un antimétabolite de l'acide folique ; en inhibant la synthèse d'ADN et d'ARN, il présente des propriétés antinéoplasiques et immuno-suppressives utiles en clinique.

En raison de sa toxicité médullaire, pouvant toucher l'ensemble des lignées sanguines et constituant le premier signe d'une toxicité générale, mais également d'un risque d'atteintes rénales et hépatiques potentiellement sévères, les malades traités par méthotrexate doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique particulièrement attentive.

Bien qu'étant un médicament ancien, le méthotrexate reste largement utilisé dans diverses indications oncologiques ainsi que dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis ou la maladie de Crohn. Si les schémas posologiques utilisés dans les indications oncologiques peuvent nécessiter une administration quotidienne, le plus souvent par voie injectable, le traitement des maladies inflammatoires repose sur une prise hebdomadaire de méthotrexate, le plus souvent par voie orale, à des posologies bien inférieures à celles utilisées en oncologie. De nombreuses mesures de prévention et d'information ont été prises depuis plusieurs années pour éviter des erreurs de rythme d'administration du méthotrexate par voie orale (hors cancérologie) dans de nombreux pays dont la France.

En avril 2020, face à la persistance de signalements d'erreurs médicamenteuses impliquant une prise quotidienne au lieu d'une prise hebdomadaire de méthotrexate dans le traitement des maladies inflammatoires, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (l'ANSM) a diffusé une nouvelle lettre aux professionnels de santé (1). À noter que ces erreurs avaient eu des conséquences graves, d'évolution parfois fatale, et pouvaient concerner toutes les étapes de la prise en charge médicamenteuse : prescription, dispensation et administration. Les principaux messages de ce document destiné aux professionnels de santé impliqués dans la prescription, la dispensation ou l'administration du méthotrexate pour traiter des maladies inflammatoires sont :

- de fournir au malade et/ou à la personne aidante des instructions claires et complètes sur la **prise hebdomadaire** à administrer ;
- de vérifier soigneusement lors de chaque nouvelle prescription et dispensation que le malade et/ou la personne aidante ait bien compris que le médicament doit être pris une fois par semaine uniquement ;
- de décider en concertation avec le malade et/ou la personne aidante du **jour de la semaine** où le patient doit prendre son traitement par méthotrexate ; en pratique, il est important de noter sur l'ordonnance et sur la boîte le jour de la semaine, le même d'une semaine à l'autre, où le méthotrexate doit être pris (par exemple, le lundi) ;
- d'informer le malade et/ou la personne aidante des signes de surdosage et lui demander de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition d'un ou de plusieurs de ces signes.

Ces nouvelles recommandations viennent en complément de celles déjà rappelées dans une précédente lettre aux professionnels de santé datant de novembre 2016 (2) et qui insistait sur la nécessité :

- d'exprimer la posologie en mg/semaine et en nombre de comprimés/semaine sur la prescription ;
- de préciser sur l'ordonnance le jour de la semaine où le médicament doit être administré, jour déterminé avec le malade ;
- d'être particulièrement attentif au risque plus important d'erreurs chez les malades âgés et/ou présentant des troubles cognitifs et d'envisager le recours à une administration par voie sous-cutanée chez ces malades.

Ces recommandations étaient accompagnées de la mise à disposition d'un feuillet à remettre par le pharmacien d'officine aux malades lors de la dispensation du méthotrexate en milieu ambulatoire ainsi que de feuillets destinés aux Établissements d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes (EHPAD) et aux établissements de santé. Pour rappel, les erreurs de prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire de méthotrexate font partie de la liste des "*never events*", événements

indésirables évitables qui ne devraient jamais survenir et devant faire l'objet d'actions prioritaires de prévention dans les établissements de santé (3,4).

Références :

- ANSM. Médicaments à base de méthotrexate - Recommandations visant à éviter les erreurs de prise potentiellement fatales lors de l'utilisation du méthotrexate dans le traitement des maladies inflammatoires. Lettre aux professionnels de santé. 09/04/2020
<https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Medicaments-a-base-de-methotrexate-Recommandations-visant-a-eviter-les-erreurs-de-prise-potentiellement-fatales-lors-de-l-utilisation-du-methotrexate-dans-le-traitement-des-maladies-inflammatoires-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
- ANSM. Méthotrexate par voie orale : décès liés à des erreurs de prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire. Lettre aux professionnels de santé. 14/11/2016
<https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Methotrexate-par-voie-orale-deces-lies-a-des-erreurs-de-prise-quotidienne-au-lieu-d-hebdomadaire-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
- Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Direction générale de l'offre de soins. Circulaire DGOS/PF2 n° 2012-72 du 14 février 2012 relative au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé.
https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2012/12-03/ste_20120003_0100_0037.pdf
- ANSM. Sécurité du médicament à l'hôpital. Les événements qui ne devraient jamais arriver - Never events.
[https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Les-evenements-qui-ne-devraient-jamais-arriver-Never-Events/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Les-evenements-qui-ne-devraient-jamais-arriver-Never-Events/(offset)/0)

Formes prêtes à l'emploi de naloxone : intérêt d'un accès large en cas de surdosage aux opioïdes

Dr Amélie Daveluy, Centre d'addictovigilance de Bordeaux

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recense environ 70 000 décès par surdosage d'opioïdes dans le monde chaque année. Ces décès se déroulent dans 70 % des cas en présence d'un témoin. Dans ce contexte, l'OMS a encouragé les autorités de santé à mettre à disposition des personnes à risque d'overdose un antidote : la naloxone. Les décès par overdose sont évitables, la prévention reposant sur une meilleure connaissance des risques, une meilleure prise en charge, mais également sur l'administration précoce de naloxone.

La naloxone est un antagoniste pur, spécifique des récepteurs opioïdes μ , d'action rapide, puissante, mais de courte durée. Son action dépend de la dose, la puissance et l'intervalle séparant l'administration de l'opioïde et de la naloxone. La plupart des opioïdes ont une durée d'action plus longue que celle de naloxone : les symptômes d'un surdosage peuvent réapparaître à distance d'une première amélioration et une surveillance du patient de plusieurs heures en milieu hospitalier est nécessaire. Initialement disponible uniquement pour usage professionnel (Narcan[®] et génériques), la naloxone "prête à l'emploi" par les particuliers est disponible en France depuis 2016. Depuis juillet 2016, une forme nasale (Nalscue[®]) a été mise à disposition initialement dans le cadre d'une ATU de cohorte, puis d'une AMM à partir de janvier 2018, dans les services et structures spécialisés (CAARUD, CSAPA ou service hospitalier). Depuis mai 2019, une nouvelle forme intramusculaire de naloxone (Prenoxad[®]) est disponible dans les services et structures spécialisés et également en officine (1, 2).

Pendant la période d'épidémie Covid-19, la direction générale de la santé a appelé à une vigilance particulière vis-à-vis du risque de surdosage en opioïdes et a diffusé des messages pour le renforcement de l'accès à la naloxone.

Plusieurs populations consommant des opioïdes sont potentiellement à risque et constituent les cibles prioritaires de délivrance de la naloxone "prête à l'emploi" :

- Usagers à risque accru de surdose du fait d'une perte de tolérance aux opioïdes liée à un arrêt ou une période de plus faible consommation : personnes sortant de prison, de sevrage, de centre de soins résidentiel ;
- Usagers avec des antécédents récents de surdose, sortie d'hospitalisation pour surdose d'opioïde ;
- Patients en traitement de substitution aux opioïdes, en particulier la méthadone, lors de l'initiation du traitement ou dans le mois suivant l'arrêt ;

- Patients traités par des médicaments opioïdes antalgiques, lors de l'initiation notamment, ou en cas de mésusage du traitement (augmentation non contrôlée des doses pour soulager une douleur mal prise en charge, recherche d'effets psychotropes) ou ayant développé une addiction ;
- Usagers d'opioïdes pour des effets psychoactifs, parfois naïfs (i.e. n'ayant jamais consommé d'opioïdes) ;
- Usagers d'opioïdes en "auto-substitution" pour soulager une addiction aux opiacés.
- Ainsi, toute personne à risque devrait se voir délivrer ou prescrire un kit de naloxone et recevoir dans le même temps les informations clés sur l'identification et la conduite à tenir en cas de suspicion de surdose aux opioïdes.

Bien évidemment, il est aussi important de rappeler de ne pas banaliser la prescription des médicaments opioïdes et évaluer les modalités d'utilisation par le patient :

- a) Doses, voies d'administration réellement utilisées ;
- b) Bénéfices attendus et réels
- c) Effets liés à la prise : effets ressentis et effets indésirables
- d) Repérer l'existence d'une tolérance, d'un mésusage (à l'aide de l'échelle POMI (3), d'une addiction, de facteurs de risque de surdose, de complications sanitaires, de signes de surdosage

Enfin, tout cas de surdosage aux opioïdes doit faire l'objet d'un signalement à son centre d'addictovigilance*.

Pour en savoir plus, n'hésitez pas à contacter votre centre d'addictovigilance* ou à consulter les documents suivants :

http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette_information_addictovigilance_naloxone.pdf
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/covid-fiche_naloxone_.pdf

*Les centres d'addictovigilance en Nouvelle-Aquitaine :

Départements : 24, 33, 40, 47, 64, 971, 972, 973, 974, 976

Centre d'Addictovigilance de Bordeaux

E-mail : ceip.addictovigilance@u-bordeaux.fr ; Tel : 05 56 79 55 08, Fax : 05 57 57 46 60

Départements : 16, 17, 19, 23, 79, 86, 87

Centre d'Addictovigilance de Poitiers

E-mail : addictovigilance@chu-poitiers.fr ; Tel : 05 49 44 38 36, Fax : 05 49 44 38 45

Références :

(1) *Note d'information no DGS/SP3/DGOS/DSS/2019/177 du 19 juillet 2019 visant à préciser les structures autorisées à délivrer les spécialités à base de naloxone, Prenoxad® et Nalscuc®*, pour lesquelles l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a délivré une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication de traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés.
https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2019/19-08/ste_20190008_0000_0058.pdf

(2) *ANSM. Surdosage et overdose d'opioïdes : point sur l'offre thérapeutique de la naloxone en France - Point d'information 02/09/2019.*

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Surdosage-et-overdose-d-opioides-point-sur-l-offre-therapeutique-de-la-naloxone-en-France-Point-d-information>

(3) *Bulletin d'information en Pharmacovigilance de Nouvelle Aquitaine. N°1- Mars 2020 : page 3*

Anticiper et accompagner l'arrêt de commercialisation d'EUTHYROX

Dr Claire Filloux, Centre de pharmacovigilance de Limoges

La spécialité EUTHYROX® (lévothyroxine) ne sera plus distribuée en France à partir de septembre 2020. Afin d'anticiper la substitution d'EUTHYROX® par un autre médicament à base de lévothyroxine, médicament à marge thérapeutique étroite, le ministère de la Santé a publié sur son site internet une fiche pratique pour accompagner patients et professionnels de santé. Ce document précise que chaque changement de formule ou de spécialité peut affecter l'équilibre des hormones thyroïdiennes et nécessiter un ajustement de la posologie. Le rééquilibrage peut prendre entre quelques semaines et plusieurs mois avec le même médicament et doit faire l'objet d'un accompagnement particulier de la part des professionnels de santé. Les effets indésirables rapportés par les patients peuvent avoir différentes causes, notamment le fait qu'après une substitution, la dose ne soit plus adaptée. Il est donc rappelé qu'un dosage des hormones thyroïdiennes est à effectuer 6 à 8 semaines après le changement de médicament.

Référence :

- ANSM : Fiche pratique à l'attention des patients et des professionnels de santé- Mai 2020
https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/32f6cd12c86ea35bb3fee4f759f80771.pdf

Tensions d'approvisionnement, COVID19 et étude CIRUPT: pensez à déclarer !

Dr Hélène Géniaux, Centre de pharmacovigilance de Limoges

Les tensions et ruptures d'approvisionnement de médicaments sont devenues une préoccupation quotidienne des professionnels de santé en ville et à l'hôpital et des autorités sanitaires nationales et internationales. Les causes de ces ruptures sont multiples et liées à des facteurs difficilement contrôlables (fabrication des matières premières à usage pharmaceutique en dehors de l'Europe avec perte d'indépendance vis-à-vis de l'approvisionnement, abandons des productions de faible rentabilité pour certaines entreprises, accroissement des exigences réglementaires, etc.). L'épidémie de COVID-19 a fortement aggravé ces tensions d'approvisionnement, notamment pour des médicaments utilisés en soins intensifs ou en réanimation. Pour répondre à l'urgence sanitaire, des médicaments importés de l'étranger ont été mis à disposition par l'ANSM, sans étiquetage en langue française comme cela est fait habituellement, exposant à un risque d'erreurs médicamenteuses (1). Enfin, certains médicaments à usage vétérinaire, comparables à ceux utilisés chez l'homme, ont également pu être utilisés de façon exceptionnelle pour répondre à ces besoins (2).

Au total, ces ruptures d'approvisionnement peuvent entraîner des modifications de traitements (changement pour un médicament de la même classe pharmacologique ou pour un médicament d'une classe pharmacologique différente, de dosage, de forme galénique, arrêt de traitement, etc.) ou des erreurs médicamenteuses avec des conséquences parfois graves pour les patients.

Le Réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance (RFCRPV) a lancé le 1^{er} janvier 2020 une étude nationale, CIRUPT (Conséquence latrogène d'une RUPTure de stock) pour quantifier les conséquences sur la santé des patients des tensions d'approvisionnement de médicaments ou de ruptures de stocks, et à terme mettre en place des actions de prévention et accompagner les professionnels de santé et les patients. Cette étude observationnelle prospective vise à recueillir et décrire l'ensemble des cas d'effets indésirables induits par des tensions d'approvisionnements ou des ruptures de stocks de médicaments, déclarés par les professionnels de santé ou directement par les patients aux 31 CRPV du réseau (3).

Nous vous encourageons donc à signaler à votre CRPV (4) tous les effets indésirables liés à la rupture de stock ou tension d'approvisionnement d'un médicament ainsi que toute erreur médicamenteuse ayant entraîné un effet indésirable en lien avec ces tensions d'approvisionnements, en particulier avec l'épidémie de COVID-19.

Références :

- (1) ANSM. Médicaments importés : attention au risque d'erreurs médicamenteuses
[https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19/Medicaments-importes-Fiches-de-precautions-d-emploi/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19/Medicaments-importes-Fiches-de-precautions-d-emploi/(offset)/2)

- (2) ANSM. Utilisation de médicaments vétérinaires. [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19/Medicaments-Nos-informations-de-securite-avis-et-recommandations-face-au-COVID-19/\(offset\)/1#paragraph_173213](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19/Medicaments-Nos-informations-de-securite-avis-et-recommandations-face-au-COVID-19/(offset)/1#paragraph_173213)
- (3) Réseau Français des CRPV. Etude CIRUPT <https://www.rfcrpv.fr/etude-cirupt/>
Réseau Français des CRPV. Contacter votre CRPV <https://www.rfcrpv.fr/contacter-votre-crpv/>

Néfopam et risques de convulsion

Dr Hélène Géniaux, Centre de pharmacovigilance de Limoges

Des cas de convulsions et/ou de déséquilibres d'épilepsie jusque-là bien contrôlée, lors de l'utilisation de néfopam (ACUPAN® et génériques) sont régulièrement transmis aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Un signalement récent rapporte la survenue de deux crises tonico-cloniques chez un jeune homme épileptique traité par valproate (DEPAKINE CHRONO®) après l'administration de néfopam. Dans les cas signalés, il semble exister une méconnaissance du risque de convulsions avec le néfopam et de la contre-indication de son usage chez le patient épileptique ou ayant des antécédents d'épilepsie.

Le néfopam est un **antalgique central non morphinique** de la classe des benzoxazocines. Sa structure chimique s'apparente à celle de la diphenhydramine (un antihistaminique H1) (1-2). Non commercialisé aux USA, le néfopam est **principalement utilisé en Europe** (3). En France, seule une forme injectable est disponible ; la forme comprimé est disponible dans certains pays européens mais n'est actuellement pas commercialisée en France (2). Le néfopam est indiqué dans les douleurs aiguës, notamment les douleurs post-opératoires. La forme injectable est très souvent prescrite en dehors des recommandations de l'AMM, par voie orale (4). Quelle que soit la voie d'administration, l'effet antalgique du néfopam est mal établi et au mieux modeste (5). Son mécanisme d'action n'est pas clairement élucidé. Des études récentes suggèrent une action du néfopam sur la neurotransmission centrale médiée par le glutamate (2). Enfin, des études expérimentales ont montré que le néfopam bloquerait l'influx calcique, la formation de GMPc et l'effet neurotoxique des récepteurs NMDA après l'activation des canaux sodiques et calciques voltage-dépendants (3).

Parmi les effets neurologiques du néfopam, on retrouve la survenue de convulsions parfois graves ; des cas de convulsions fatales ont été rapportés dans la littérature (1, 2, 6). Quelle que soit la voie d'administration utilisée, le néfopam est contre-indiqué en cas de convulsions ou d'antécédents de troubles convulsifs (1).

Par ailleurs, le néfopam possède des propriétés anticholinergiques, qui expliquent bon nombre de ses effets indésirables à la fois au niveau périphérique (nausées, vomissements, troubles de l'accommodation, élévation de la pression intra-oculaire, tachycardie, sécheresse buccale, rétention urinaire, etc.) que central (vertiges, confusion, désorientation, hallucinations). Ces effets sont marqués chez le sujet âgé. A noter également, que, bien que rares, des cas d'addiction sont rapportés.

Enfin, il convient de rappeler que la **prudence s'impose aussi avec le tramadol**, un autre antalgique, susceptible d'être substitué au néfopam dans le cas d'une contre-indication. Le tramadol est un médicament dont le potentiel pro-convulsivant est bien documenté ; il est contre-indiqué en cas d'épilepsie non contrôlée par un traitement. Le **risque de convulsions** est notamment accru en cas d'utilisation de doses élevées et chez les patients prenant d'autres médicaments qui abaissent le seuil épileptogène (1).

Références :

- (1) Base de données publique du médicament <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
- (2) Durrieu G et al. Overview of adverse reactions to nefopam: An analysis of the French Pharmacovigilance database *Fundamental and Clinical Pharmacology* 2007 ; 215 : 555-8
- (3) Novelli A. et al. Nefopam inhibits calcium influx, cGMP formation, and NMDA receptor-dependent neurotoxicity following activation of voltage sensitive calcium channels. *Amino Acids*. 2005; 25 183-191.
- (4) ANSM. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance. Avril 2013
- (5) Kakkar M et al. Single dose oral nefopam for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3.
- (6) Park Y et al. Status epilepticus caused by nefopam. *J Korean Neurosurg Soc*. 2014 ;56 : 448-50

Covid-19 et immunomodulation chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Dr Sylvie Farvrelière¹, Dr Marion Allouchery¹ et Pr Marie-Christine Perault-Pochat^{1,2} Centre de pharmacovigilance de Poitiers (1), Centre d'addictovigilance de Poitiers (2)

Les patients atteints de MICI et traités par immunomodulateurs ou immunosuppresseurs sont-ils plus à risque d'infections par le SRAS-CoV-2 ou vont-ils développer une forme plus sévère de la maladie Covid-19 ? Voici des données extraites d'un article paru dans Gut (1).

☞ Les récepteurs de l'ACE 2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2), récepteur fonctionnel du SARS-CoV-2, sont très fortement exprimés dans les cellules épithéliales de l'intestin, au niveau de l'iléon terminal et dans une proportion moins importante au niveau du côlon. De plus, l'ACE2 soluble serait surexprimée au sein de la muqueuse digestive des patients souffrant de MICI (en particulier de maladie de Crohn). Cependant, il n'existe aucune preuve que ces patients soient plus susceptibles de contracter l'infection. Une étude menée à Wuhan a inclus 318 patients atteints de MICI et n'a rapporté aucun cas de Covid-19.

☞ Les médicaments utilisés dans les MICI sont associés à un risque accru d'infections.

Les corticoïdes, par exemple, ont été largement utilisés en Chine dans des études pour le traitement de la détresse respiratoire aiguë, l'inflammation et « l'orage » cytokinique observés dans la maladie Covid-19. Parmi elles, une étude a montré que la méthylprednisolone diminuait le risque de décès. A l'inverse, une autre étude a montré que les patients traités par des corticoïdes à hautes doses (n=9) pour Covid-19 avaient eu des complications plus graves que ceux qui n'en avaient pas eu (n=32). Cependant, l'impact d'une corticothérapie de courte durée et à faible dose n'a pas été évalué. En l'absence d'études cliniques comparatives, les recommandations de l'OMS ne conseillent pas l'utilisation de la corticothérapie dans l'infection Covid-19.

Il n'existe, par ailleurs, aucune donnée concernant l'azathioprine, le méthotrexate, ou encore, les inhibiteurs de Janus Kinase (JAK) comme le tofacitinib. Jacobs et al (2020) décrivent cependant le cas d'une infection à SARS-CoV-2 d'évolution rapidement favorable chez une patiente de 33 ans, traitée par tofacitinib pour rectocolite hémorragique (3).

Les anti-TNF comme l'infliximab ou l'adalimumab fréquemment utilisés dans les MICI pourraient avoir un impact sur l'issue de l'infection à SARS-CoV-2. L'analyse des taux de TNF dans la maladie Covid-19 a montré différents résultats. Les taux de TNF n'étaient pas modifiés chez les patients atteints de formes sévères de Covid-19 dans une étude menée par Chen et al (4). En revanche, Huang et al(5) ont montré que les patients hospitalisés en soins intensifs avaient des taux de TNF significativement plus élevés que ceux qui n'étaient pas en soins intensifs. Le TNF pourrait potentialiser la pathogénie du SARS-CoV-2 en augmentant l'expression de l'ACE 2 ou la lymphopénie. Ces résultats seraient en faveur d'un effet protecteur de l'inhibition du TNF dans la maladie Covid-19. Tursi et al (2020) décrivent ainsi le cas d'une patiente traitée pour une maladie de Crohn par adalimumab qui a été hospitalisée pour une infection à SARS-CoV-2 d'évolution rapidement favorable (3).

Il n'a pas été observé d'augmentation du risque d'infection virale chez des patients avec MICI traités par védolizumab ou ustékinumab.

Certains anticytokines et inhibiteurs de JAK sont actuellement investigués dans le traitement des formes sévères de Covid-19. C'est le cas du tocilizumab, un anti IL6.

En résumé, il n'y a actuellement aucune preuve pour un risque accru d'infection ou d'évolution défavorable chez des patients atteints de MICI traités par immunomodulateurs ou immunosuppresseurs dans le contexte de la maladie Covid-19 sur la base des données disponibles, encore limitées.

Références :

- (1) Neurath MF. COVID-19 and immunomodulation in IBD. *Gut*. 2020;69(7):1335-1342. doi:10.1136/gutjnl-2020-321269
- (2) Jacobs J, Clark-Snustad K, Lee S. Case Report of a SARS-CoV-2 Infection in a Patient With Ulcerative Colitis on Tofacitinib [published online ahead of print, 2020 Apr 28]. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;izaa093. doi:10.1093/ibd/izaa093
- (3) Tursi A, Angarano G, Monno L, et al. COVID-19 infection in Crohn's disease under treatment with adalimumab. *Gut* 2020;69:1364-1365.
- (4) Chen L. et al. [Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumoniae] *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020 ; 43 : 203-8.
- (5) Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 ; 395 ; 497-506.

Les risques liés à l'utilisation des vasoconstricteurs par voie orale

Dr Sylvie Farvrelère, Centre de pharmacovigilance de Poitiers

Le 30 janvier 2020, l'ANSM a renforcé l'information des patients et des pharmaciens sur le bon usage et les risques liés aux vasoconstricteurs, médicaments très largement utilisés en particulier ceux à base de pseudoéphédrine accessibles sans ordonnance.

En France, entre 2012 et 2018, six vasoconstricteurs décongestionnants de la sphère ORL (éphédrine, pseudoéphédrine, phényléphrine, naphazoline, oxymétazoline et tuaminoheptane) étaient commercialisés au sein de 23 spécialités différentes dont 15 par voie orale et 8 par voie nasale. En 2019, 18 spécialités restent commercialisées dont 11 à base de pseudoéphédrine. **Les formes orales ne sont plus remboursées mais restent en vente libre.**

Leurs effets indésirables cardiovasculaires : infarctus du myocarde (IDM), hypertension, poussées d'hypertension, *etc.* et neurologiques centraux dont des accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont connus depuis très longtemps et font l'objet d'une enquête nationale de pharmacovigilance en France depuis 2001. Un mésusage important a été identifié tant pour les formes orales (disponibles sans prescription médicale) que pour les formes nasales (malgré leur prescription médicale obligatoire). L'ANSM a communiqué à plusieurs reprises rappelant les règles de sécurité d'emploi et de bon usage de cette famille de médicaments (point d'information du 11/12/2012).

Ces effets s'expliquent pourtant aisément par leurs propriétés pharmacodynamiques. Ce sont à la fois des sympathomimétiques directs agissant sur les récepteurs alpha- et bêta-adrénergiques et des sympathomimétiques indirects en augmentant la libération de noradrénaline par les terminaisons nerveuses sympathiques.

La question du risque d'IDM et d'AVC lié à ces médicaments dans la population reste posée notamment en fonction de la présence ou non d'antécédents cardiovasculaires.

En décembre 2017, le ministère de la santé et l'ANSM n'ont pas modifié le statut de ces médicaments en vente libre mais ont interdit la publicité dans les médias grand public des spécialités à base de pseudoéphédrine en association par voie orale.

Une actualisation des données de pharmacovigilance des vasoconstricteurs administrés par voie orale a été menée par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse en mars 2019. Elle a permis de **confirmer la présence d'IDM et d'AVC ischémique lors de la prise d'un vasoconstricteur par voie orale ou nasale chez les patients possédant ou non des facteurs de risque.** Le risque de troubles ischémiques (accident ischémique transitoire, syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible, colite ischémique, *etc.*) ainsi que d'hypertension artérielle est également confirmé tout comme le risque de Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG) sous pseudoéphédrine. Le **mésusage persiste** et apparaît supérieur avec les formes nasales. Il s'agit majoritairement d'une utilisation pendant plus de 5 jours. Ce mésusage s'explique en partie par la large banalisation de ces médicaments auprès de la population générale et leur présence au sein des pharmacies familiales.

L'ANSM a ainsi souhaité de nouveau sécuriser leur utilisation auprès du patient lui-même et du pharmacien par l'intermédiaire de documents (fiche d'aide à la dispensation pour le pharmacien et information pour le patient « Vous avez un rhume, que faire ? »).

Références :

- (1) Point d'information ANSM du 31/01/2020 « L'ANSM renforce l'information des patients et des pharmaciens sur les risques liés aux vasoconstricteurs » <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-renforce-l-information-des-patients-et-des-pharmaciens-sur-les-risques-lies-aux-vasoconstricteurs-Point-d-information>
- (2) Enquête officielle « Actualisation des données de pharmacovigilance des spécialités à base de vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnants de la sphère ORL (voie orale et voie nasale) » présentée au Comité Technique de Pharmacovigilance le 18/03/2019

RÉPONSE

Réponse à la question du bulletin de mars 2020 du CRPV de Limoges

Un patient d'une soixantaine d'années présentant une épilepsie séquellaire après un traumatisme crânien ancien, est traité par TRILEPTAL (oxcarbazépine) et par EPITOMAX (topiramate) pour des céphalées. Son épilepsie est stabilisée et il n'a pas présenté de nouvelle crise depuis plusieurs années. A la suite d'une hypertrophie bénigne de la prostate et de troubles érectiles, son urologue lui a prescrit du tadalafil, 5 mg chaque soir. Quelques jours après le début de ce traitement, le patient présente une crise d'épilepsie tonico-clonique.

Qu'en pensez-vous ?

Réponse :

Les inhibiteurs sélectifs et réversibles de la phosphodiésterase de type 5 (PDE5) et spécifiques de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) sont au nombre de quatre : VIAGRA® (sildénafil), CIALIS® (tadalafil), LEVITRA® (vardénafil) et SPEDRA® (avanafil). Ils sont indiqués dans les troubles de la dysfonction érectile et dans l'hypertrophie bénigne de la prostate pour le seul tadalafil (à la posologie de 5mg/jour).

La survenue de « convulsions » et « récurrences de convulsions » est rapportée dans les RCP du tadalafil, du vardénafil et du sildénafil (2,3). Les crises tonico-cloniques ont été rapportées avec le tadalafil dans moins de 1% des cas (4). Pour l'avanafil, on ne retrouve pas de convulsions mentionnées dans le RCP, possiblement du fait d'une commercialisation plus récente (2014) alors que les autres sont disponibles sur le marché depuis 1998 pour VIAGRA® et 2003 pour CIALIS® et LEVITRA®.

Dans la littérature, le sildénafil est la substance la plus documentée. Gilad *et al.* rapportent la survenue d'une crise tonico-clonique généralisée chez deux hommes de 54 et 63 ans après la première exposition au médicament (5). Ils ont présenté une crise tonico-clonique respectivement 3h et 1h30 après la prise d'un comprimé de 50mg de sildénafil. Pour les deux patients, le bilan neurologique était négatif pour toute étiologie organique. Un des deux patients a repris le sildénafil 3 mois plus tard, contre avis médical, et a fait une nouvelle crise dans les 4h (3,6). Ce patient a été mis sous carbamazépine et n'a pas eu de crise pendant 2 ans. En revanche, il n'est pas précisé si la carbamazépine a été prescrite pour protéger contre de nouvelles crises provoquées par le sildénafil ou si elle était utilisée comme principal anticonvulsivant (3).

En ce qui concerne le mécanisme physiopathologique, une étude a utilisé le modèle des crises induites par la pilocarpine (anticholinergique à action directe), qui imite certains aspects de l'épilepsie du lobe temporal. Les souris recevaient des administrations uniques ou répétées (7 jours) de sildénafil à la dose de 2.5, 5, 10 et 20mg/kg. Le sildénafil aurait un effet proconvulsivant dose et temps dépendant dans les crises induites par la pilocarpine. L'effet préconvulsivant serait lié à l'augmentation du tonus cholinergique-nitrergique, à des changements cérébraux pro-oxydants et à l'augmentation de l'expression hippocampique des isoformes iNOS (NO synthase inductible) et nNOS (NO synthase neuronale) (7).

La survenue d'une nouvelle crise chez ce patient stabilisé depuis plusieurs années est probablement en lien avec l'introduction du tadalafil. Au regard des éléments physiopathologiques disponibles à ce jour, il s'agit vraisemblablement d'un effet de classe. Le risque de récurrence étant bien décrit, la prudence est de rigueur quant à la réintroduction de ces molécules chez un tel malade.

Références :

- (1) Site du Collège National de Pharmacologie Médicale : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-epileptiques-les-points-essentiels>
- (2) Résumé des caractéristiques du produit (RCP)
- (3) Micromedex 2.0. 2019. Truven Health Analytics Inc
- (4) Up To Date : « tadalafil »
- (5) Martindale : the complete drug reference, 39th edition, p2401
- (6) Meyler's : Side Effects of drugs, the international encyclopedia of adverse drug reaction and interactions, fifteenth edition, p3133
- (7) Carvalho M *et al.* Proconvulsant effects of sildenafil citrate on pilocarpine-induced seizures: Involvement of cholinergic, nitrergic and pro-oxidant mechanisms. *Brain Res Bull.* 2019

CONTACT

CRPV de Limoges - CHU -
Centre de Biologie et de Recherche en Santé
2, avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex

Tél. : 05 55 05 67 43

Fax : 05 55 05 62 98



Courriel :

pharmacovigilance@chu-limoges.fr

NOTRE SITE INTERNET :

www.pharmacovigilance-limoges.fr

Déclarez-nous vos effets indésirables sur

<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/formulaire/effet-indesirable>
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/demande-de-renseignements>

Abonnez-vous à notre bulletin sur

<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/bulletin-dinformation>

Pour se désinscrire de la lettre d'information

www.pharmacovigilance-limoges.fr/se-desabonner

Conformément à loi Informatique et Liberté du 06/01/1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données vous concernant (Articles 39 et 40).

CONTACT

CRPV de Bordeaux -
Hôpital Pellegrin - Bât 1A Nord
CHU Bordeaux
33076 Bordeaux Cedex

Tél : 05 56 79 55 08

Fax : 05 57 57 46 60

Courriel :

pharmacovigilance@u-bordeaux.fr
pharmacovigilance@chu-bordeaux.fr

CONTACT

CRPV de Poitiers
Vie La Santé, Porte 5, 1^{er} Etage
CHU Poitiers
86021 Poitiers Cedex

Tél : 05 49 44 38 36 (LD)

Fax : 05 49 44 38 45

Courriel :

pharmaco.clin@chu-poitiers.fr

Les Centres de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments de Bordeaux, Limoges et Poitiers ont pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance dont ils dépendent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011).