



## Bulletin d'information en pharmacovigilance de Nouvelle-Aquitaine

Daridorexant  
(QUVIVIQ) :  
est-ce une  
révolution dans  
l'insomnie ?

P.2

La cascade  
thérapeutique

P.3

Le PharmacoQuiz  
désormais sur  
Instagram®

P.4

Effets indésirables  
psychiatriques des  
nouveaux  
traitements de la  
mucoviscidose :  
risque suicidaire

P.5

### L'énigme de la pharmacovigilance

Dr Marion Allouchery  
Centre de pharmacovigilance de Poitiers

Un patient de 57 ans consulte pour l'apparition d'une gynécomastie bilatérale. A l'interrogatoire, il vous rapporte avoir débuté il y a 3 mois un traitement par miansérine 10 mg par jour pour un épisode dépressif. Il est également traité depuis 3 ans par ramipril 5 mg par jour pour une hypertension artérielle et atorvastatine 40 mg par jour pour une hypercholestérolémie. Il fume actuellement 10 cigarettes par jour. La consommation d'alcool est estimée à 2 verres par semaine. Il n'y a pas de consommation de toxiques.

En dehors d'une hyperprolactinémie à 397mUI/l (normes 48-277), le bilan hormonal (testostérone, FSH, LH, HCG, bêta-HCG et cortisol) est normal. Il n'y a pas d'anomalie du bilan rénal ou thyroïdien. La mammographie retrouve une gynécomastie bilatérale homogène, sans masse suspecte.

Parmi les médicaments administrés chez ce patient, lequel est le plus suspect selon vous ? Par quel mécanisme ?

Cocaïne en  
Nouvelle-  
Aquitaine

P.7

Médicaments  
pédiatriques  
contenant de  
l'éthanol

P.9

## Daridorexant (QUVIVIQ) : est-ce une révolution dans l'insomnie ?

Pr Marie-Laure Laroche  
Centre de pharmacovigilance de Limoges

Les « orexants » sont une nouvelle classe pharmacologique qui antagonisent les récepteurs des orexines 1 et 2 (anciennement hypocrétines 1 et 2). Les orexines sont des neuropeptides endogènes qui activent leurs récepteurs dans la région latérale hypothalamique. La stimulation de ces récepteurs entraîne une libération de divers neurotransmetteurs qui sont responsables du maintien de l'éveil, de la vigilance et de l'appétit.

Le daridorexant est le premier médicament de cette classe à obtenir l'AMM en Europe. Les autres comme le suvorexant (2014) et le lemborexant (2019) sont seulement disponibles au Canada, aux Etats-Unis et au Japon. Leur indication est le traitement de l'insomnie chronique avec retentissement sur les activités quotidiennes, définie comme la présence de troubles du sommeil présents au moins 3 fois par semaine depuis 3 mois et plus.

L'AMM du daridorexant repose sur deux essais cliniques de phase 3 *versus* placebo, incluant un total de 1854 adultes souffrant d'insomnie sur 12 semaines. L'âge moyen des patients était de 56 ans (39 % avaient 65 ans et plus). Les traitements préalablement pris par ces patients ne sont pas décrits. En moyenne, les patients avaient gagné 15 à 20 minutes de sommeil par rapport au placebo. Après 3 mois de traitement, le gain du délai d'endormissement était de 4 à 8 minutes pour les doses respectives de 50 mg et 25 mg par rapport au placebo. Le gain de durée total de sommeil perçu par les patients était de 14 à 20 minutes pour les doses respectives de 50 mg et 25 mg par rapport au placebo. Il n'y avait pas d'efficacité démontrée sur la qualité ressentie du sommeil. A noter que les scores utilisés sont diversement critiqués. Enfin, à un an, l'effet du daridorexant est maintenu. Le problème de ces essais cliniques est qu'ils n'apportent pas la preuve d'une valeur ajoutée par rapport à d'autres thérapies de l'insomnie (thérapie cognitivo-comportementale, benzodiazépines, mélatonine). L'ASMR est d'ailleurs jugée mineure par la HAS (24/05/2023).

L'avantage du daridorexant serait l'absence de dépendance, contrairement aux benzodiazépines. Toutefois, à l'arrêt du traitement, il a été observé un rebond de l'insomnie, avec parfois une aggravation de l'insomnie. Ce phénomène semble plus marqué chez les personnes âgées. Cette notion n'est pas mentionnée dans le RCP.

Il y a plusieurs précautions d'emploi, voire contre-indications, importantes à retenir. Dans les essais cliniques, il a été rapporté des états dépressifs, allant jusqu'à l'autolyse, de manière plus fréquente sous daridorexant *versus* placebo. Aussi, son utilisation doit se faire avec prudence chez les patients dépressifs. Il y a une contre-indication du daridorexant dans la narcolepsie. On observera d'ailleurs dans la liste des effets indésirables du daridorexant des effets indésirables de type narcoleptique (sommolence diurne, crise d'endormissement dans la journée, paralysie du sommeil, rêves anormaux). Il n'a pas été rapporté de cas de somnambulisme ou autres comportements complexes, mais il n'est pas exclu d'en observer en post-AMM. Des faiblesses musculaires et des chutes ont été notifiées, nécessitant des précautions chez les personnes âgées. Les effets indésirables les plus fréquents sont somnolence, asthénie et sensations vertigineuses ; on comprend ainsi pourquoi une grande prudence à l'usage des sujets conduisant des véhicules ou utilisant des machines lourdes, mais également chez les personnes âgées, est émise. Il peut y avoir une addition d'effets du daridorexant avec d'autres dépresseurs du système nerveux central tels que l'alcool, les benzodiazépines, les opioïdes, les antiépileptiques, les antihistaminiques H1 et les neuroleptiques. Il existe également de nombreuses interactions médicamenteuses. Le daridorexant est métabolisé par le CYP3A4. Il y a donc une contre-indication avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ex : clarithromycine, ritonavir, itraconazole...). Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 ont modifié significativement l'exposition au daridorexant, et sa posologie doit être adaptée à la baisse (ex : ciprofloxacine, ciclosporine, jus de pamplemousse). En cas de surdosage au daridorexant, il n'y a pas d'antidote ; la dialyse a peu de chance d'être efficace car le daridorexant est fortement lié aux protéines.

On ne sait pas si ce médicament est plus efficace que les autres thérapies de l'insomnie, et si c'est le cas le gain se joue à quelques minutes de sommeil supplémentaires ou une durée d'endormissement plus court. La prudence doit donc rester de mise avec cette nouvelle classe pharmacologique pour lui trouver la meilleure place dans la stratégie de prise en charge de l'insomnie.

Références :

- RCP QUIVIQ : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quviviq-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quviviq-epar-product-information_fr.pdf)
- Avis de la HAS QUIVIQ : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3443614/fr/quviviq-24052023-avis-ct20159](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3443614/fr/quviviq-24052023-avis-ct20159)
- Revue Prescrire. Daridorexant et insomnie. Mai 2023;43(475):325-329

---

## La cascade thérapeutique : une pierre angulaire dans l'optimisation des prescriptions médicamenteuses

Pr Marie-Laure Laroche  
Centre de pharmacovigilance de Limoges

La polymédication peut résulter d'un phénomène mal connu, appelé cascade thérapeutique. Cette notion a été introduite par le Pr Paula Rochon de l'université de Toronto (1). Elle est définie par l'ajout d'un médicament pour traiter ou prévenir les effets indésirables d'un autre médicament. On distingue (2) :

- la cascade thérapeutique intentionnelle quand l'effet indésirable est reconnu (ex : un ajout d'un inhibiteur de la pompe à protons lors de la prescription d'un AINS chez un sujet âgé pour prévenir une toxicité gastrique, un ajout de laxatifs chez un patient présentant une constipation après la prise d'un opioïde). Cette situation doit être temporaire.
- la cascade thérapeutique non intentionnelle quand l'effet indésirable est interprété à tort comme une nouvelle condition médicale qui conduit à la prescription d'un nouveau médicament pour traiter les nouveaux symptômes. Cette situation est alors plutôt chronique.

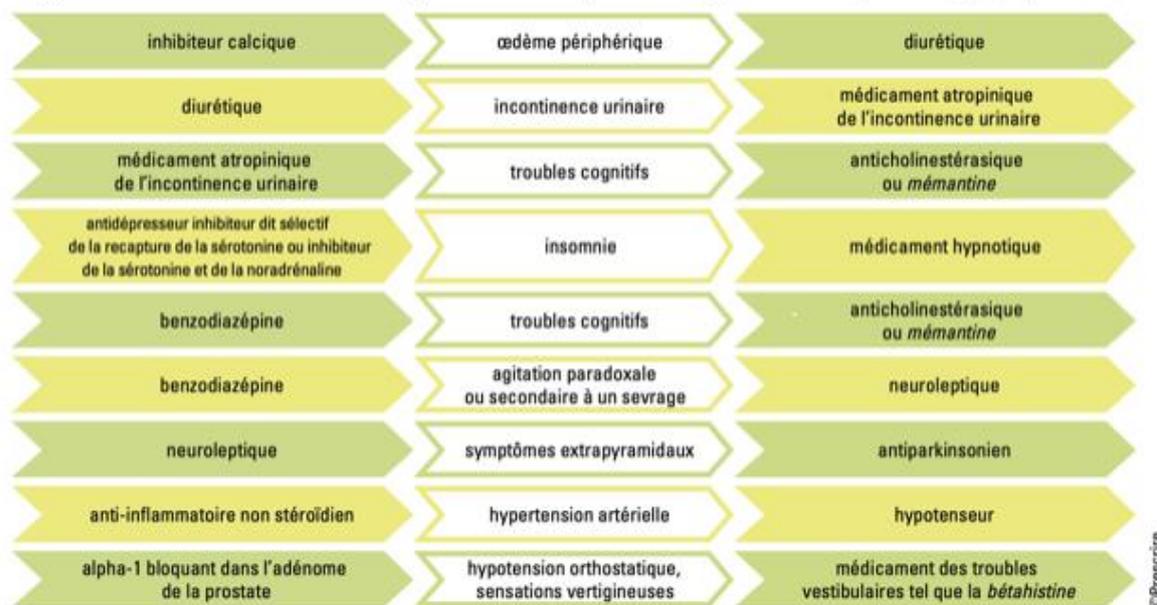
La cascade thérapeutique non intentionnelle résulte de l'absence du réflexe iatrogène des soignants. Aussi, il semble important de sensibiliser les professionnels de santé, médecins et pharmaciens, sur cette situation qui est une des pierres angulaires de la lutte contre la polymédication et le point de départ d'une démarche de déprescription médicamenteuse.

Quelques exemples de situations très fréquentes retrouvés dans la littérature :

- Inhibiteurs calciques ou gabapentinoïdes (prégabaline et gabapentine) conduisant à l'apparition d'œdèmes périphériques traités par un diurétique de l'anse
- Amiodarone conduisant l'apparition d'une hypothyroïdie traitée par L-thyroxine
- Antipsychotiques conduisant à l'apparition d'un syndrome extra-pyramidal traité par un antiparkinsonien
- Inhibiteurs de l'acétyl-cholinestérase conduisant à l'ajout de médicaments pour l'incontinence urinaire

Un groupe de spécialistes en pharmacothérapie gériatrique a recensé 139 cascades thérapeutiques qu'ils ont soumis à des experts (méthode Delphi) pour aboutir à une liste de 9 cascades thérapeutiques cliniquement significatives chez les personnes âgées (ThinkCascades tool) (3). Bien que cette liste ne soit pas exhaustive sur toutes les situations possibles de cascades thérapeutiques, elle a l'avantage de sensibiliser avec un outil simple sur les situations les plus à risque pour amener les prescripteurs à reconsidérer l'intérêt du médicament à l'origine de la cascade thérapeutique.

Figure. Cascades médicamenteuses particulièrement problématiques chez les patients âgés (d'après réf. 1)



Références :

- (1) Rochon PA, Gurwitz JH. The prescribing cascade revisited. *Lancet* 2017;389:1778-80
- (2) McCarthy LM, Visentin JD, Rochon PA. Assessing the scope and appropriateness of prescribing cascades. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:1023-26
- (3) McCarthy LM *et al.* Thinkcascades: a tool for identifying clinically important prescribing cascades affecting older people. *Drugs Aging* 2022;39:829-40.

## Le PharmacoQuiz désormais sur Instagram®

Dr Hélène Géniaux  
Centre de pharmacovigilance de Limoges



En décembre 2016, le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (RFCRPV) inaugurait son compte Twitter (désormais « X ») @Reseau\_CRPV, afin de garantir au mieux ses missions d'information sur le médicament tout en améliorant sa visibilité auprès du grand public, des professionnels de santé et des étudiants.

Parallèlement, la création du #PharmacoQuiz, quiz de pédagogie médicale centré sur le médicament et ses risques, s'inscrivait dans une volonté du RFCRPV d'allier formation et divertissement. Ainsi, chaque vendredi un quiz à réponse unique, souvent en lien avec l'actualité et comportant en général quatre propositions de réponse est proposé sur le compte X (ex-Twitter). Les thématiques abordées sont vastes, allant des effets indésirables au bon usage des médicaments en passant par l'addictovigilance ou les interactions médicamenteuses. Si les premières années du PharmacoQuiz ont été marquées par une constante progression des taux de participation avec une année record en 2019 (plus de 700 répondeurs en moyenne), un ralentissement a été observé depuis 2020. Plusieurs explications pouvaient être avancées : moins bonne visibilité du quiz sur X (ex-Twitter), lassitude des abonnés ou réseau social délaissé par les étudiants, cibles de choix du PharmacoQuiz. En effet, la part des 16-25 ans ayant un compte X (ex-Twitter), en France a chuté de 13 % en 5 ans, passant de 53 % en 2017 à 40 % des sondés en 2021. La plateforme est finalement en 2021 le 5<sup>ème</sup> réseau social le plus utilisé par cette classe d'âge, loin derrière Instagram, Snapchat, TikTok et Facebook. Fort de ce constat, l'utilisation d'autres réseaux sociaux a été envisagée afin de diffuser ce quiz, à la fois ludique et pédagogique.

Ainsi, le PharmacoQuiz sera aussi désormais sur Instagram, sur la page du Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (Reseau\_CRPV), chaque lundi matin.

Rejoignez-nous vite sur Instagram et partagez la nouvelle !

Le Réseau Français des CRPV

## Effets indésirables psychiatriques des nouveaux traitements de la mucoviscidose : risque suicidaire

Dr. Justine Perino, Inès Nidegger, Pr Francesco Salvo - Centre de Pharmacovigilance de Bordeaux  
Dr Nassir Mirfendereski - Centre de Pharmacovigilance de Poitiers

La mucoviscidose est une maladie génétique grave causant des dommages à plusieurs organes et touchant environ 1 personne sur 9 000. La mucoviscidose est due à plusieurs mutations sur le gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) codant pour la protéine CFTR. Cette protéine fait partie des canaux transépithéliaux qui permettent le transport actif d'ions dont les ions chlorure. En cas de mutation sur le gène CFTR, survient un dysfonctionnement du canal et un déséquilibre ionique qui conduit à la déshydratation des surfaces épithéliales. Ainsi se forme un mucus épais dans les poumons (mais également dans d'autres organes tels que le pancréas, l'intestin ou le foie) où le CFTR est présent et qui provoque une inflammation chronique, des infections récurrentes et une défaillance respiratoire (1). La prise en charge reposait essentiellement sur des interventions symptomatiques (respiratoire, infectieuse ou nutritionnelle).

Un traitement étiologique est disponible depuis quelques années : il s'agit de modulateurs du CFTR nommés également « -caftor », qui visent à rétablir la fonctionnalité de la protéine (?) CFTR. On distingue des potentialisateurs tels que ivacaftor qui augmentent la fréquence d'ouverture du canal CFTR et des correcteurs tels que elexacaftor, lumefactor ou tezacaftor, qui accompagnent le transport intracellulaire et la maturation des protéines issues des mutations et permettent de corriger l'instabilité de la protéine. Leurs indications actuelles dans le cadre de l'AMM, en monothérapie ou en associations, sont établies en fonction du profil mutationnel des patients (par exemple homozygote F508del) et de leur âge (> 4 mois pour ivacaftor en monothérapie, > 6 ans pour les associations). Une réduction des symptômes respiratoires sur une durée de 24 semaines a été mise en évidence dans les études cliniques. D'autres indications, en fonction de l'âge (enfant < 6 ans pour les associations) ou du statut mutationnel (absence de mutation F508del) sont autorisées dans le cadre d'Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) ou Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC) (2). La prescription initiale est hospitalière et réservée aux médecins expérimentés dans la prise en charge de la mucoviscidose.

Les caftors étant principalement métabolisés par les CYP3A4 et 3A5 et généralement substrats de la P-gP, cela expose à un risque d'interaction médicamenteuse et leur association à des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (e.g. macrolides) nécessite des adaptations posologiques tandis que l'association aux inducteurs puissants du CYP3A4 (e.g. rifampicine) est déconseillée (3).

Les principaux effets indésirables rapportés sont des éruptions cutanées, des infections des voies respiratoires ainsi que des atteintes hépatiques justifiant une surveillance des enzymes hépatiques.

La survenue de troubles psychiatriques lors de l'administration de modulateurs CFTR avait été évoquée dans une publication rapportant trois tentatives de suicide associées à l'aggravation de la dépression et de l'anxiété chez des patients traités par ivacaftor/lumacaftor (4).

Des données précliniques suggéraient que ces médicaments pouvaient, en raison de leur lipophilicité, traverser la barrière hémato-encéphalique et agir sur CFTR au niveau cérébral

(5,6). Par ailleurs, des études *in vitro* avaient montré que l'ivacaftor et ses métabolites présentaient une affinité significative pour les récepteurs de la sérotonine, suggérant un impact potentiel sur l'humeur (7).

Bien que de nombreux patients rapportaient se sentir mieux après le début de l'association d'elexacaftor (100 mg), tezacaftor (50 mg) et d'ivacaftor (75 mg) en raison de l'amélioration de leur fonction respiratoire, des troubles de santé mentale étaient déjà signalés dans les essais cliniques. On peut citer une interruption de traitement en raison d'une anxiété et d'une dépression exacerbées chez un des 175 participants à une étude de phase 3b, ainsi qu'une sensation de "brouillard mentale" rapportée par d'autres patients dans les premiers mois de l'initiation du traitement (8). Par ailleurs, les résultats d'une enquête réalisée auprès de 100 patients avaient révélé qu'un quart des patients signalaient des troubles du sommeil, et deux patients atteints de troubles psychiatriques antérieurs avait dû arrêter le traitement en raison de symptômes d'insomnie, d'anxiété et de dépression. Aucune différence significative des scores de deux questionnaires de santé mentale n'était retrouvée par les auteurs, qui soulignaient néanmoins la nécessité de surveiller étroitement les patients à risque et suggéraient qu'une réduction de la dose pourrait aider à atténuer ces effets indésirables (9). Enfin, une analyse rétrospective portant sur 148 adultes avait révélé qu'une proportion significative de patients avait développé des troubles mentaux quelques jours à plusieurs mois après avoir commencé une trithérapie par des caftors, avec une amélioration des troubles après la mise en place d'un traitement spécifique ou une réduction de la posologie (10). L'hypothèse d'une toxicité dose-dépendante en particulier pour l'ivacaftor devrait donc être explorée.

Les effets indésirables psychiatriques ne sont inscrits pour l'instant que dans le Résumé des Caractéristiques du Produit Kaftrio® (ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor). C'est pourquoi les professionnels de santé devraient être informés de ces effets indésirables potentiels et de l'importance de les déclarer au centre de pharmacovigilance de leur région s'ils en ont connaissance.

#### Références :

- (1) Collège National de Pharmacologie Médicale. Modulateurs de CFTR. 24/05/2023 : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/modulateurs-de-cftr>
- (2) ANSM. Mucoviscidose : de nouveaux patients vont pouvoir bénéficier de l'association des comprimés pelliculés Kaftrio et Kalydeco. Actualisation du 1er juin 2023. <https://ansm.sante.fr/actualites/mucoviscidose-de-nouveaux-patients-vont-pouvoir-beneficier-de-lassociation-des-medicaments-kaftrio-75-mg-50-mg-100-mg-et-kalydeco-150-mg>
- (3) ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses. Août 2023.
- (4) McKinzie CJ, Goralski JL, Noah TL, Retsch-Bogart GZ, Prieur MB. Worsening anxiety and depression after initiation of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in adolescent females with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017 ;16:525-7.
- (5) Reznikov LR. Cystic Fibrosis and the Nervous System. *Chest*. 2017;151:1147-55.
- (6) Lidington D, Fares JC, Uhl FE, Dinh DD, Kroetsch JT, Sauvé M, et al. CFTR Therapeutics Normalize Cerebral Perfusion Deficits in Mouse Models of Heart Failure and Subarachnoid Hemorrhage. *JACC Basic Transl Sci*. 2019 ; 4 : 940-58.
- (7) Schneider EK, McQuade RM, Carbone VC, Reyes-Ortega F, Wilson JW, Button B, et al. The potentially beneficial central nervous system activity profile of ivacaftor and its metabolites. *ERJ Open Res*. 2018 ; 4 :00127-2017.
- (8) Heo S, Young DC, Safirstein J, Bourque B, Antell MH, Diloreto S, et al. Mental status changes during elexacaftor/tezacaftor / ivacaftor therapy. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2022 ;21:339-43.
- (9) Zhang L, Albon D, Jones M, Bruschwein H. Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on depression and anxiety in cystic fibrosis. *Ther Adv Respir*. 2022;16:1-10.
- (10) Baroud E, Chaudhary N, Georgiopoulos AM. Management of neuropsychiatric symptoms in adults treated with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *Pediatr Pulmonol*. 2023;58 :1920-1930

## Cocaïne en Nouvelle-Aquitaine : données des centres d'addictovigilance (CEIP-A) de Bordeaux et Poitiers

Chloé Atam-Kassigadou, Drs Ghada Miremont-Salamé et Amélie Daveluy - CEIP-A de Bordeaux  
Drs Emilie Bouquet, Stéphanie Pain, Bernard Fauconneau - CEIP-A de Poitiers

L'addictovigilance est la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif, qu'elle soit médicamenteuse ou non, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac ainsi que des complications qui en découlent.

La région Nouvelle-Aquitaine dispose de deux centres d'addictovigilance (CEIP-A) : celui de Bordeaux, qui couvre les départements de l'ex-Aquitaine et d'outre-mer (DROM) et celui de Poitiers, qui couvre les départements de l'ex-Poitou-Charentes et de l'ex-Limousin.

Les CEIP-A s'appuient d'une part sur la notification spontanée des professionnels et des patients mais aussi sur des enquêtes pharmaco-épidémiologiques multicentriques nationales conduites pour certaines depuis plus de 20 ans auprès de partenaires très variés afin d'améliorer les connaissances sur les modalités réelles d'utilisation des substances psychoactives, leur détournement et leurs effets. Il est ainsi possible de caractériser l'exposition au sein de différentes typologies d'usagers de substances psychoactives, leur évolution ainsi que leurs complications.

Les données des notifications spontanées impliquant la cocaïne, collectées par les deux CEIP-A de Nouvelle-Aquitaine (NA) ainsi que les résultats des deux enquêtes pharmaco-épidémiologiques OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) et DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances) sont présentés ci-dessous.

En 2021 et 2022, 440 cas impliquant la cocaïne ont été rapportés aux deux CEIP-A de NA.

**Le nombre de notifications spontanées a augmenté de 36,6 % entre 2021 et 2022**, passant de 186 à 254 cas, dont 60,9 % étaient graves<sup>1</sup>.

Il s'agissait en majorité d'hommes, âgés en moyenne d'une trentaine d'années. Des adolescents étaient concernés dans 4 % des cas. Bien que la voie d'administration ne soit pas toujours rapportée, la voie nasale était plus fréquente que la voie inhalée (fumée). A noter que le terme « crack » est relativement peu utilisé en NA, le terme cocaïne basée lui est préféré. La voie injectable était beaucoup plus présente en ex-Aquitaine qu'en ex-Poitou-Charentes/ex-Limousin.

Les **substances associées** à la cocaïne étaient le plus souvent le cannabis (33,6 %), les opiacés (31,4 %) et les benzodiazépines (20,9 %). **Des spécificités territoriales** peuvent être observées puisque l'association avec les opiacés et les benzodiazépines était plus fréquente en ex-Poitou-Charentes/ex-Limousin et l'association avec les amphétamines plus fréquentes en ex-Aquitaine (Figure 1).

Les principaux **effets signalés** étaient des affections psychiatriques (en particulier des troubles de l'usage) puis des atteintes du système nerveux (états comateux, somnolences et altérations de la conscience), des infections (surtout en ex-Aquitaine où la voie IV était plus utilisée) et des affections cardiaques.

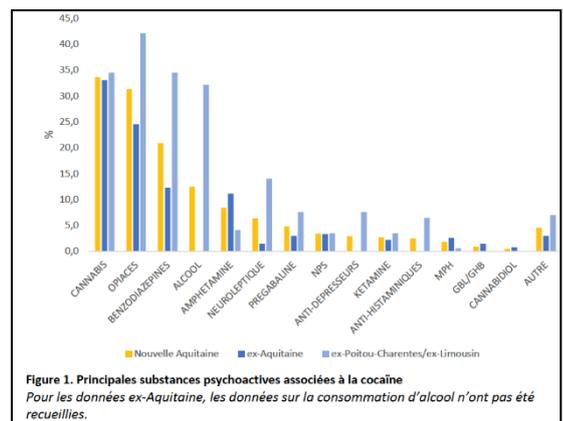


Figure 1. Principales substances psychoactives associées à la cocaïne  
Pour les données ex-Aquitaine, les données sur la consommation d'alcool n'ont pas été recueillies.

<sup>1</sup> c'est-à-dire susceptibles de provoquer la mort, de mettre la vie en danger, d'entraîner une invalidité ou une incapacité et/ou de provoquer ou de prolonger une hospitalisation

L'enquête **OPPIDUM** menée chaque année au mois d'octobre auprès de structures spécialisées dans la prise en charge des addictions (CSAPA, CAARUD, services hospitaliers d'addictologie, unités de soins en milieu carcéral) vise à recueillir des données sur les modalités de consommation des substances psychoactives (médicaments, drogues illicites ou autres) dans les 7 jours précédant l'enquête.

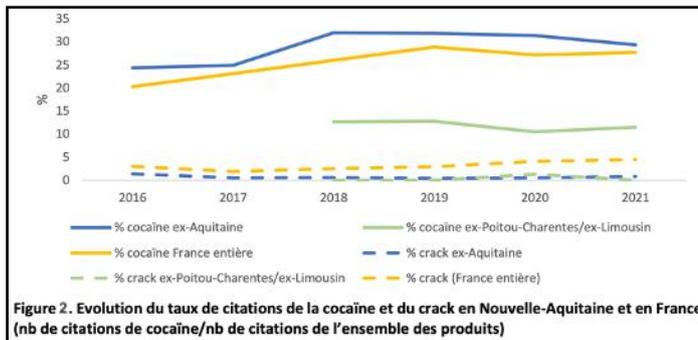


Figure 2. Evolution du taux de citations de la cocaïne et du crack en Nouvelle-Aquitaine et en France (nb de citations de cocaïne/nb de citations de l'ensemble des produits)

Les résultats de cette enquête mettent en évidence des spécificités territoriales puisque la proportion de consommation de cocaïne était plus importante en ex-Aquitaine et moins importante en ex-Poitou-Charentes/ex-Limousin qu'au niveau national. En revanche la proportion de crack était plus faible en NA qu'au niveau national, elle augmentait légèrement en 2021 comme au niveau national (Figure 2). Comme vu précédemment, le terme crack semble relativement peu utilisé en NA.

L'enquête **DRAMES** quant à elle recueille prospectivement les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives (médicaments et substances illicites) pour lesquels interviennent des médecins légistes et des toxicologues analystes experts requis par les autorités judiciaires, permettant d'identifier les substances impliquées et d'évaluer leur responsabilité dans la survenue des décès.

Pour le territoire ex-Aquitaine, le nombre total de décès impliquant la cocaïne (seule ou en association avec d'autres substances) a augmenté entre 2016 et 2021, passant de 7,4 % à 32,6 % de l'ensemble des décès DRAMES, avec un pic en 2018 (33,3 %).

Pour le territoire ex-Poitou-Charentes et ex-Limousin, ce nombre a également significativement augmenté entre 2018 et 2021, passant de 6,3 % à 19,4 % de l'ensemble des décès DRAMES, avec un pic à 27,0 % en 2020.

### Conclusion

En Nouvelle-Aquitaine, le nombre de notifications en lien avec l'usage de cocaïne a significativement augmenté entre 2021 et 2022 (+ 36,6 %). La grande majorité (60,9 %) des cas étaient graves. Ils concernaient majoritairement des hommes trentenaires. Les principaux effets signalés étaient des affections psychiatriques et neurologiques. Les principales substances associées étaient le cannabis, les opiacés et les benzodiazépines mais des spécificités territoriales peuvent être observées. Les enquêtes OPPIDUM et DRAMES mettent en évidence une augmentation de la proportion de consommation de cocaïne ainsi que du nombre total de décès impliquant la cocaïne en Nouvelle-Aquitaine.

## Médicaments pédiatriques contenant de l'éthanol

Narimane Boudaoud, Drs Justine Perino et Virginie Fulda, Centre de pharmacovigilance de Bordeaux

A la suite d'une question concernant un nourrisson de 4 mois qui devait être traité au long cours par Flagyl® 4 % (métronidazole) suspension buvable, à titre préventif dans le cadre de la maladie de Hirschsprung et, devant la quantité non négligeable d'alcool présent dans cette spécialité (contient 1 % v/v d'éthanol à 96 %, soit 40 mg d'alcool par cuillère-mesure, ce qui équivaut à 12 ml de bière, 5 ml de vin par dose), nous avons recherché les médicaments contenant de l'alcool comme excipient et ayant une indication pédiatrique.

L'éthanol fait partie des excipients à effet notoire. Il est utilisé dans de nombreuses applications en pharmacie : comme solvant pour dissoudre les substances actives hydrophiles et polaires, comme agent d'extraction pour les médicaments à base de plantes, et selon son usage, ses concentrations sont variables, de l'état de trace par exemple dans le pelliculage des comprimés ou en quantité bien plus importante en tant que conservateur (1).

Les risques liés à l'exposition à l'éthanol sont largement connus puisqu'il agit comme dépresseur du système nerveux central. L'éthanol peut également altérer l'état de conscience, en particulier chez des nourrissons et des enfants, *via* sa liaison aux récepteurs du GABA-A (gamma aminobutyric acid A), potentialisant ainsi l'activité inhibitrice de ce neurotransmetteur (2).

Après la mise à jour par la Commission Européenne en 2003 de la liste des 47 excipients à effet notoire, des recommandations ont été élaborées en 2008 à propos des informations à indiquer dans les mentions légales, Résumé des caractéristiques du Produit (RCP), notice, étiquetage : pour les médicaments administrés par voie orale et parentérale contenant moins de 100 mg d'éthanol/dose la mention : « Ce médicament contient de petites quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par <dose> » doit figurer dans la partie 4.4 (Mises en gardes et précautions d'emploi) du RCP et dans la partie « précautions d'emploi ; mises en garde spéciales » de la notice. Cette mention sur la notice est destinée à rassurer les parents et les enfants quant à la faible teneur en alcool du produit (3). Pour les médicaments administrés par voie orale et parentérale contenant une dose unitaire d'éthanol comprise entre 100 mg et 3 g/dose, la mention suivante est à noter dans la partie 4.4 (Mises en gardes et précautions d'emploi) du RCP et dans la partie « précautions d'emploi et mises en garde spéciales de la notice : « ce médicament contient ... % de vol d'éthanol (alcool), c.-à-d. jusqu' à ... mg par dose, ce qui équivaut à ... ml de bière, ... ml de vin par dose. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques » (3).

Nous avons identifié toutes les spécialités pharmaceutiques contenant de l'éthanol à 96 % en tant qu'excipient à partir de la base de données Thériaque® en septembre 2022. Parmi les 235 spécialités retrouvées, 122 avait une indication pédiatrique reconnue dont 22 avec une formulation liquide orale. L'une de ces spécialités ayant été retirée du marché en France, parmi les 21 spécialités restantes, 10 médicaments contenaient une dose unitaire d'éthanol à 96 % supérieure à 100 mg : une spécialité de la famille thérapeutique des antiémétiques, une spécialité de la famille des antiparkinsoniens anticholinergiques, une spécialité de la famille des anxiolytiques, 4 spécialités homéopathiques, un médicament traditionnel à base de plantes, un traitement substitutif aux opiacés et un médicament de la classe des vitamines D. Parmi ces 10 spécialités, 6 ne sont pas inscrites sur une liste et ne sont donc pas soumises à une prescription médicale, 3 spécialités sont inscrites sur la liste I et un médicament est inscrit sur la liste II.

Les spécialités non listées sont principalement des médicaments homéopathiques (4/6) dont le titre alcoolique varie de 45 % à 55 % v/v. Parmi ces spécialités, 3 sont des médicaments homéopathiques pouvant être utilisés pour une durée allant jusqu'à 4 semaines et exposant ainsi les enfants âgés de plus de 12 ans à des quantités maximales d'éthanol journalières allant de 320 mg à 2 g d'éthanol à 96 % (soit l'équivalent de plus 16 à 55 ml de bière, ou 3 à 20 ml de vin par jour). Parmi eux, une spécialité pharmaceutique est un médicament traditionnel à base de plantes dont le titre alcoolique était de 5,1 % et qui expose les enfants âgés de plus de 12 ans à une quantité maximale d'éthanol à 96 % de 600 mg par jour (soit l'équivalent de plus 16 ml de bière ou 6 ml de

vin par jour) avec sur une durée de traitement pouvant aller jusqu'à 2 à 3 semaines. Il a également été retrouvé parmi ces médicaments, une spécialité pharmaceutique appartenant à la classe thérapeutique des vitamines D dont le titre alcoolique est de 90 % v/v et exposant les nouveau-nés, nourrissons et enfants à une dose pouvant aller jusqu'à 140 mg d'éthanol par jour lors de traitement curatif de la carence en vitamine D avec une durée de traitement pouvant aller jusqu'à 6 mois.

Aux Etats-Unis, la FDA recommande de limiter la vente libre en officine aux spécialités ne contenant pas plus de 5 % d'éthanol, de limiter la durée de traitement à 4 - 5 jours afin d'éviter une imprégnation prolongée et que les enfants de moins de 6 ans soient suivis par un médecin (4).

En France, le Comité de Coordination de Toxicovigilance a émis en 2006 des recommandations concernant le seuil d'éthanol dans les solutions buvables administrées à l'enfant. De principe, l'éthanol ne devrait pas être inclus dans les médicaments administrés chez l'enfant. Néanmoins, si l'éthanol est indispensable pour solubiliser des principes actifs, les recommandations suivantes ont notamment été faites : les médicaments de prescription médicale facultative à visée pédiatrique doivent avoir une concentration d'éthanol limitée à 5 % et/ou la quantité d'éthanol dans tous les médicaments ne devrait pas produire après une administration unique une concentration sanguine en éthanol supérieure à 0,125 g/L. Un intervalle d'au moins 4 heures entre 2 prises doit être respecté afin d'éviter l'accumulation et la durée de traitement doit être limitée à 4 - 5 jours afin d'éviter une imprégnation prolongée. Il est souhaitable que l'administration chez l'enfant de médicaments à prescription médicale facultative contenant de l'alcool puisse faire l'objet d'un avis médical préalable notamment pour vérifier l'absence d'éventuelle contre-indication/interaction ou que d'autres produits contenant de l'alcool ne soient pas utilisés de façon concomitante. L'information sur le contenu en alcool doit figurer de façon apparente et explicite pour tous les médicaments incluant cet excipient. La notice doit en tenir compte dans les précautions d'emploi (4).

Bien que l'efficacité des produits homéopathiques soit largement controversée et que la Haute Autorité de Santé (HAS) ait conclu à l'absence de preuve de leur efficacité clinique en 2019, ces médicaments sont perçus positivement par le grand public comme efficaces et dénués de risque (5). Cependant, la présence d'éthanol dans ces spécialités devrait être mieux réglementée et les parents et les professionnels de santé devraient être mieux informés afin que leur utilisation chez les enfants soit reconsidérée.

Références :

- (1) Cuvelier E *et al.* Médicaments par voie orale contenant de l'alcool : faut-il être vigilant ? *Therapie* 2022 (77):673-681
- (2) Zuccotti GV, Fabiano V. Safety issues with ethanol as an excipient in drugs intended for pediatric use. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(4):499-502.
- (3) AFSSAPS- DEMEB. Liste des Excipients à Effet Notoire Mise à Jour de la liste et des libellés selon le Guideline Européen 2003. 5 mai 2008
- (4) Pulce et Lyon - Groupe de travail « Médicament ».pdf [Internet]. Disponible sur: [http://babel-6.ap-hop-paris.fr/CCTV/rapport\\_ethanol\\_CCTV\\_2006.pdf](http://babel-6.ap-hop-paris.fr/CCTV/rapport_ethanol_CCTV_2006.pdf)
- (5) Haute Autorité de Santé. Médicaments homéopathiques: une efficacité insuffisante pour être proposés au remboursement. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3066934/fr/medicaments-homeopathiques-une-efficaciteinsuffisante-pour-etre-proposes-au-remboursement](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3066934/fr/medicaments-homeopathiques-une-efficaciteinsuffisante-pour-etre-proposes-au-remboursement)

## RÉPONSE

Mme X, 55 ans, avec comme principal antécédent une sclérose en plaque rémittente est traitée par fingolimod (Gilenya®). Elle présente une syncope avec une fibrillation atriale paroxystique post-syncopale environ 7 ans après le début du traitement ; le reste de son traitement comporte : citalopram, metformine et levothyroxine ; votre pharmacovigilant évoque le rôle de plusieurs médicaments dans la survenue des troubles cardiaques, lesquels ?

Dr Paola Sanchez-Pena, Centre de pharmacovigilance de Bordeaux

Le fingolimod est un immunomodulateur agissant au niveau des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate, indiqué dans la prise en charge de certaines formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente.

Parmi les effets indésirables graves de cet immunomodulateur, on retrouve des troubles du rythme, notamment des bradyarythmies et des blocs auriculo-ventriculaires observés depuis sa commercialisation en 2011, survenant notamment au début du traitement, mais aussi des arythmies ventriculaires polymorphes, des syncopes, des troubles du rythme, liés dans certains cas à un prolongement de l'intervalle QT, qui peuvent se présenter à distance de l'initiation du traitement (1).

Une surveillance cardiologique accrue (ECG, constantes hémodynamiques) est recommandée en début du traitement.

Le citalopram, et son énantiomère S, l'escitalopram, antidépresseurs de la classe des Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS), sont connus pour entraîner des troubles du rythme cardiaque, tachycardie, bradycardie et allongement de l'intervalle QT, avec des cas rapportés de torsades de pointe, le plus souvent lors de surdosage mais également à posologie thérapeutique (1-3). Il s'agit d'un effet dose-dépendant, méconnu et/ou négligé, qui est à l'origine d'effets indésirables graves voire fatals, qui ont motivé de la part des autorités de santé et des laboratoires un rappel aux professionnels de santé sur ce risque accru en cas d'association avec des médicaments connus pour induire des troubles du rythme (4,5).

En reprenant l'historique médicamenteux chez cette patiente, on note une augmentation de la posologie de l'ISRS quelques semaines avant la syncope. Du point de vue chronologique et sémiologique, la potentialisation des effets indésirables d'origine cardiovasculaire par deux médicaments, connus pour ce type d'effet, ne peut pas être exclue chez cette patiente et nécessite la réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments.

Il est important de réévaluer l'indication des traitements de façon régulière, notamment chez les patients à risque avec de multiples prescriptions médicamenteuses provenant de plusieurs médecins et de rester attentifs aux conditions qui peuvent évoluer dans le temps, avec des situations à risque d'effets indésirables par effet additif.

Références :

- (1) Base de données publique des médicaments. Disponible sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
- (2) Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. (Electronic version), Merative Micromedex, 2023.
- (3) Aronson JK. Meyler's side effects of drugs, 16th ed. Amsterdam : Elsevier, 2016.
- (4) Afssaps. Citalopram et escitalopram : allongement dose-dépendant de l'intervalle QT- Lettre aux professionnels de santé. 09/12/11. <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Citalopram-et-escitalopram-Allongement-dose-dependant-de-l-intervalle-QT-Lettre-aux-professionnels-de-sante-information-actualisee-le-9-12-2011>
- (5) ANSM. Citalopram et Escitalopram (Seropram, Seroplex, génériques) : rappel sur le risque d'allongement dose-dépendant de l'intervalle QT-Lettre aux professionnels de santé; mai 2022. <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/citalopram-et-escitalopram-seropram-seroplex-generiques-rappel-sur-le-risque-dallongement-dose-dependant-de-lintervalle-qt>

## 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](mailto:pharmacovigilance@chu-limoges.fr)

Retrouvez-nous sur le SITE INTERNET :

<https://www.rfcrpv.fr/>

Pour s'inscrire ou se désinscrire de la lettre  
d'information

[pharmacovigilance@chu-limoges.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-limoges.fr)

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](mailto:pharmacovigilance@u-bordeaux.fr)  
[pharmacovigilance@chu-bordeaux.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-bordeaux.fr)

Site internet :

<https://www.pharmacobx.fr/equipes/centre-regional-pharmacovigilance-crpv>

## CONTACT

CRPV de Poitiers  
Vie La Santé, Porte 5, 1<sup>er</sup> 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](mailto: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).