



Bulletin d'information en pharmacovigilance de Nouvelle-Aquitaine

Usage des
alpha-
bloquants chez
la femme

P.2

Sérotonine et
oeil

P.3

Neuropathie induite
par le traitement
du diabète

P.4

Acidocétose au
cours de
traitement par les
inhibiteurs de
SGLT2

P.6

Ozempic et
mésusage
médicamenteux :
information ANSM

P.7

L'énigme de la pharmacovigilance

Dr Paola Sanchez-Pena
Centre de pharmacovigilance de Bordeaux

La
Méthadone :
un produit pas
banal

P.8

Mme X, 55 ans, a comme principal antécédent une sclérose en plaque rémittente 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 ?

Vous avez dit «
médicaments à
risque » ?

P.9

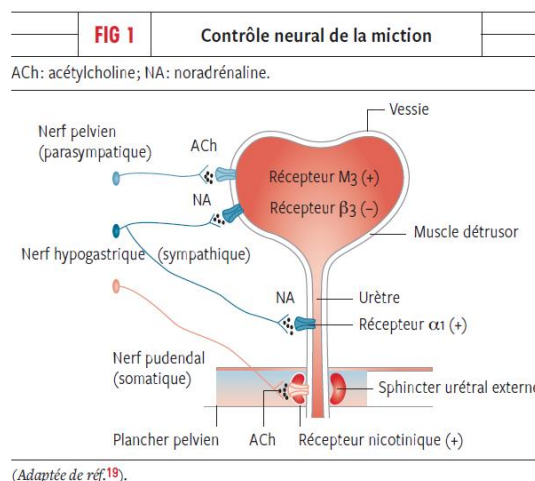
Usage des alpha-bloquants chez la femme

Dr Hélène Géniaux
Centre de pharmacovigilance de Limoges

Récemment interrogés par un médecin surpris de constater l'usage de tamsulosine chez une patiente, nous avons tenté de clarifier l'usage des alpha-bloquants chez la femme.

Quelques rappels physiopathologiques de la continence urinaire

La particularité du bas appareil urinaire est sa double innervation sympathique et parasympathique (cf. figure). La vessie évalue son degré de remplissage en fonction de sa distension. L'augmentation de la distension engendre la rétention de l'urine via l'activation du système sympathique. La noradrénaline libérée active les récepteurs β_3 au niveau du détrusor et les récepteurs α au niveau du col vésical et de l'urètre proximal. Cela provoque une relaxation du muscle lisse au niveau vésical et une augmentation de la compliance de la vessie. L'activation des récepteurs α , au contraire, contracte le muscle lisse et augmente la résistance à la sortie de la vessie. Parallèlement, le système nerveux autonome est activé entraînant une libération d'acétylcholine qui active les récepteurs nicotiniques du muscle strié du plancher pelvien et de l'urètre distal qui se contracte pour augmenter les résistances à la sortie de la vessie. Lorsque les signaux afférents arrivant au cerveau dépassent un certain seuil, les voies efférentes sympathiques et autonomes sont inactivées et le système parasympathique activé par le nerf pelvien. L'activation du système parasympathique entraîne la libération d'acétylcholine qui active les récepteurs muscariniques M3 du muscle lisse du détrusor et provoque sa contraction (1).



(Adaptée de réf.19).

Pharmacologie des alpha-bloquants

Les alpha-bloquants (alfuzosine, doxazosine, silodosine, tamsulosine, térazosine) sont des antagonistes compétitifs des effets α_1 adrénergiques des catécholamines (noradrénaline, adrénaline et dopamine) (2). Ils sont principalement utilisés dans le **traitement symptomatique de l'hypertrophie bénigne de la prostate**. En bloquant les récepteurs α_1 des muscles de la prostate et du col vésical, ils entraînent une relaxation des muscles lisses de la prostate et de l'urètre, améliorant ainsi les signes fonctionnels urinaires, en particulier en augmentant le débit urinaire et en améliorant les syndromes obstructifs par la relaxation exercée sur les muscles lisses prostatiques et urétraux (2-3).

Enfin, le XATRAL (alfuzosine) possède l'indication comme traitement adjuvant au sondage vésical dans la rétention aiguë d'urine liée à l'hypertrophie bénigne de la prostate ; le traitement est pris à partir du premier jour de cathétérisme urétral et pendant un jour après le retrait de celui-ci (3).

Notons qu'à titre dérogatoire, dans le cadre de la sclérose en plaque (SEP), ils peuvent être utilisés hors AMM et remboursés pour le traitement des troubles urinaires avec dyssynergie vésico-sphinctérienne et présence de résidu post mictionnel (4).

Usage chez la femme

La tamsulosine, comme les autres alpha-bloquants n'a pas d'indication chez la femme (1), cependant, on retrouve des usages hors AMM de cette classe médicamenteuse. En effet, un urètre hyperactif ou qui ne se décontracte pas chez une femme peut causer des symptômes obstructifs (trouble de la miction, miction lente à venir, débit urinaire faible, rétention urinaire, etc.) et irritatifs (mictions impérieuses et fréquentes) avec des infections urinaires récidivantes souvent associées. Les alpha-bloquants tels que la tamsulosine pourraient donc agir à ce niveau, en inhibant les récepteurs responsables de l'hyperactivité vésicale et du tonus urétral. Dans ce contexte, les prescriptions d'alpha-bloquants chez la femme viseraient principalement à **traiter les syndromes de rétention urinaire ou de dysfonctionnement**

vésical de type vidange dysfonctionnelle. Toutefois, si de petites études menées chez des femmes atteintes de vidange dysfonctionnelle ont rapporté une amélioration avec utilisation des alpha-bloquants, une revue systématique de 15 études (1974 - 2014) a rapporté que le bénéfice du traitement n'était pas clair. Les études étant limitées par la petite taille des échantillons, des méthodologies d'études imparfaites et une courte durée de suivi.

Une plus récente méta-analyse incluant les publications de 2018 à 2021 confirme que dans le traitement des symptômes du bas appareil urinaire chez la femme, la tamsulosine a amélioré de manière significative les symptômes par rapport au placebo, mais n'a pas démontré d'amélioration significative par rapport aux autres traitements disposant d'une AMM (antispasmodiques anticholinergiques) (6).

Connus pour provoquer des hypotensions orthostatiques, des palpitations et des étourdissements (2), les alpha-bloquants chez la personne âgée sont considérés comme inappropriés (7). Notons aussi que les alpha-bloquants peuvent être une cause méconnue d'incontinence urinaire d'effort (1).

Au total, il n'existe pas d'indication pour la tamsulosine chez la femme (en dehors des troubles urinaires dans la sclérose en plaque), néanmoins des utilisations hors AMM de cette spécialité ont été observées pour traiter des dysfonctionnements vésicaux de type vidange dysfonctionnelle, rétention urinaire et symptômes du bas appareil. Les preuves de l'intérêt de cet usage chez la femme restent à ce jour limitées et/ou non supérieures aux traitements approuvés disposant d'une AMM.

Références :

- (1) Anthonioz Y *et al.* Médicaments et incontinence urinaire: faut-il y penser ?, Rev Med Suisse, Vol. 7, no. 749, 2021, pp. 1521-1525.
- (2) Pharmacomédicale.org
- (3) Base de données publique des médicaments
- (4) HAS. Actes et prestations affection de longue durée n° 25 : sclérose en plaques. Juillet 2015 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/lap_ald_25_sep_actualisation.pdf
- (5) Boyd K *et al.* α -adrenergic blockers for the treatment of lower-urinary-tract symptoms and dysfunction in women. Ann Pharmacother. 2014 ;48 :711-22.
- (6) Kang TW *et al.* Effect of the symptom-based alpha-blocker treatment on lower urinary tract symptoms in women: systematic review and meta-analysis. Ther Adv Urol. 2021 ; 13 : 17562872211053679. doi: 10.1177/17562872211053679.
- (7) Roux B *et al.* REview of potentially inappropriate MEDication pr[e]scribing in Seniors (REMEDI[e]S): French implicit and explicit criteria. Eur J Clin Pharmacol. 2021 ;77:1713-1724

Risque d'élévation de la pression intraoculaire sous inhibiteur de recapture de la sérotonine

Dr Roland Lawson
Centre de pharmacovigilance de Limoges

La pression intraoculaire (PIO) est la résultante de différents processus physiologiques qui participent à la régulation de la sécrétion et/ou de l'élimination de l'humeur aqueuse. L'humeur aqueuse est sécrétée par les corps ciliaires dans la chambre postérieure puis évacuée par la pupille au travers du trabéculum en direction de la chambre antérieure de l'œil. De ce fait, une augmentation de la PIO peut provoquer des douleurs oculaires.

Différents récepteurs cholinergiques, dopaminergiques, adrénergiques et sérotoninergiques (1) sont présents au niveau des structures anatomiques de l'œil et participent à la régulation de la pression intraoculaire.

Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) sélectifs ou non sélectifs, qui représentent une classe thérapeutique importante dans la prise en charge de la dépression, possèdent des profils pharmacologiques complexes. Une fois administrées, ces molécules ont une bonne capacité à franchir les barrières biologiques et peuvent diffuser dans l'œil pour y stimuler localement différents récepteurs adrénergiques, dopaminergiques, cholinergiques et sérotoninergiques. L'impact de différents ligands sur la régulation de la PIO a été évalué

récemment dans le cadre d'une revue de la littérature (cf figure 1). Par exemple, l'escitalopram et la sertraline exerceraient une action duale dont la résultante serait une diminution de la PIO en favorisant d'une part l'écoulement de l'humeur aqueuse et d'autre part en diminuant sa production.

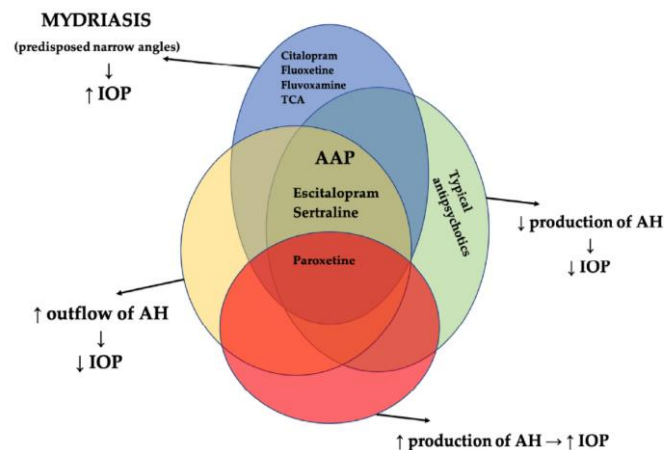


Figure 1 : Représentation schématique des effets de différentes substances psychoactives sur la pression intraoculaire (figure extraite de la publication de Ciobanu *et al.*, 2021 (2)). IOP = pression intraoculaire ; AH= humeur aqueuse ; AAP = antipsychotiques atypiques ; TCA : antidépresseurs tricycliques

En dehors de tout facteur de risque d'élévation de la PIO, deux autres études ayant porté sur des patients traités ou non avec des IRS sélectifs (3) et non sélectifs (4) ainsi qu'une méta-analyse sur le risque de survenue de glaucome et l'utilisation d'antidépresseurs sérotoninergiques (5), ne rapportent aucunes modifications significatives de la PIO et des paramètres du segment antérieur de l'œil en comparaison à des volontaires non traités.

Références :

- (1) Sharif, N. A., & Senchyna, M. (2006). Serotonin receptor subtype mRNA expression in human ocular tissues, determined by RT-PCR. *Molecular Vision*, 12, 1040-1047.
- (2) Ciobanu, A. M., Dionisie, V., Neagu, C., Bolog, O. M., Riga, S., & Popa-Velea, O. (2021). Psychopharmacological treatment, intraocular pressure and the risk of glaucoma : A review of literature. *Journal of Clinical Medicine*, 10(13), 2947.
- (3) Gündüz, G. U., Parmak Yener, N., Kılınçel, O., & Gündüz, C. (2018). Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on intraocular pressure and anterior segment parameters in open angle eyes. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 37(1), 36-40.
- (4) Uçan Gündüz, G., Parmak Yener, N., Kılınçel, O., & Gündüz, C. (2018). How does usage of serotonin noradrenaline reuptake inhibitors affect intraocular pressure in depression patients? *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics: The Official Journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 34(4), 354-359.
- (5) Wang, H.-Y., Tseng, P.-T., Stubbs, B., Carvalho, A. F., Li, D.-J., Chen, T.-Y., Lin, P.-Y., Hsueh, Y.-T., Chen, Y.-Z., Chen, Y.-W., & Chu, C.-S. (2018). The risk of glaucoma and serotonergic antidepressants : A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 241, 63-70. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.07.079>

Neuropathie induite par le traitement du diabète : quand l'excès de vitesse thérapeutique se révèle dangereux !

Dr Hélène Géniaux
Centre de pharmacovigilance de Limoges

Le contrôle glycémique a un rôle primordial dans la prévention des complications du diabète, notamment la neuropathie diabétique. Toutefois, un contrôle glycémique trop rapide chez un patient déséquilibré depuis plusieurs années sur le plan glycémique peut s'avérer dangereux. Ainsi, la neuropathie induite par le traitement se manifeste par une neuropathie

aiguë douloureuse, sensitive ou végétative, chez des diabétiques insulino-traités ou non, au long passé de déséquilibre glycémique (1-3).

La première description clinique remonte à 1933, soit une dizaine d'année après la découverte de l'insuline. Caravati *et al.* décrivent le cas d'une femme traitée par insuline qui rapidement après le début du traitement a présenté des douleurs sévères, résolutive à l'arrêt de l'insuline (4). Initialement qualifiée de « névrite insulinique », elle est désormais nommée « neuropathie induite par le traitement », puisque c'est finalement l'amélioration rapide d'un diabète chroniquement déséquilibré, quel que soit le traitement, qui déclenche les symptômes. Elle se manifeste cliniquement par une douleur neuropathique de type brûlures intenses et lancinantes, allodynie, paresthésies, de déclenchement brusque, entre 2 et 8 semaines après l'amélioration rapide du contrôle de la glycémie. Des troubles du système nerveux autonome (SNA) tels qu'hypotension orthostatique ou gastroparésie sont aussi rapportés. Elle peut survenir chez des patients ne présentant pas de microangiopathie initialement, mais elle s'accompagne très fréquemment d'une aggravation de la rétinopathie diabétique et de la microalbuminurie (1-3, 5).

Initialement considérée comme rare, cette complication pourrait être plus fréquente que présumé. Ainsi, dans une étude rétrospective de 2015 portant sur 954 patients suivis pour une neuropathie diabétique, jusqu'à 10 % des patients diabétiques présentaient une augmentation soudaine de la douleur neuropathique ou des symptômes de dysfonction du SNA après un changement rapide du taux d'HbA1c (6). Le risque de développer une neuropathie induite apparaît d'autant plus élevé que la correction de l'HbA1c en l'espace de 3 mois est importante. Ainsi, Gibbons *et al.* estiment le risque absolu de développer une neuropathie induite à plus de 20 % en cas de diminution d'HbA1c de 2 à 3 % en 3 mois et plus de 80 % en cas de diminution de plus de 4 points. Il n'est pas exclu que ce risque soit surestimé du fait de la sélection des malades (patients consultant dans un centre de référence pour la neuropathie) (7). Le critère diagnostique habituellement retenu pour évoquer une telle complication est une baisse de plus de 2 % de l'HbA1c en 3 mois (2,3).

La physiopathologie de la neuropathie induite par le traitement n'est pas entièrement comprise, mais elle serait probablement liée à une ischémie endoneurale et à la formation de zones de régénération axonale lors de l'atteinte de l'état normoglycémique, produisant des dépolarisations ectopiques et des douleurs (5).

Le soulagement de la douleur fait appel aux mêmes médicaments que pour les neuropathies diabétiques (antidépresseurs, anticonvulsivants...) mais ceux-ci ne parviennent pas toujours à contrôler les symptômes de façon satisfaisante. En outre, les antidépresseurs tricycliques peuvent aggraver une hypotension orthostatique (3). Même si la prise en charge des symptômes est difficile, l'évolution se fait habituellement vers la régression et la disparition des signes en 18 à 24 mois (3,6).

Au total, il est nécessaire d'être vigilant avant d'équilibrer trop rapidement les glycémies chez un patient fortement déséquilibré, et éviter de dépasser une baisse de plus de 2 % d'HbA1c sur 3 mois.

Références :

- (1) Gibbons C *et al.* Treatment-induced diabetic neuropathy : A reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurol* 2010;67:534-41.
- (2) Gibbons C *et al.* Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain* 2015;138:43-52
- (3) Stainforth-Dubois M *et al.* Treatment-induced neuropathy of diabetes related to abrupt glycemic control. *CMAJ*. 2021;193
- (4) Caravati C *et al.* Insulin neuritis: a case report *Va. Med.Monthly*, 1933; 59 : 745-746
- (5) Quiroz-Aldave J *et al.* Treatment-induced neuropathy of diabetes: an underdiagnosed entity. *Lancet Neurol*. 2023;22 :201-202.
- (6) Gibbons C *et al.* Treatment induced neuropathy of diabetes. *Auton Neurosci* 2020;226:102668.
- (7) Djellas B *et al.* Neuropathie induite par la thérapie chez les patients diabétiques : ne pas traiter trop vite ! *Médecine des Maladies Métaboliques*.2015 ; 9 : 677-679

Acidocétose au cours de traitement par les inhibiteurs de SGLT2

Dr. Nassir Mirfendereski, Dr. Marion Allouchery
Centre de Pharmacovigilance de Poitiers

Les inhibiteurs de cotransporteur Sodium-Glucose de type 2 (iSGLT2), ou gliflozines, font désormais partie de la stratégie thérapeutique dans le diabète de type II, mais aussi dans l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale chronique. En France, la **dapagliflozine** et l'**empagliflozine** sont actuellement disponibles.

Les iSGLT2 inhibent la réabsorption de glucose au niveau du tubule rénal, aboutissant à une glycosurie et une baisse de glycémie. De par leur mécanisme d'action indépendant du pancréas et de l'insuline, les iSGLT2 n'entraînent d'hypoglycémie en l'absence de **facteurs favorisants**. Outre la glycosurie, l'inhibition de la SGLT2 induit également une natriurèse, d'où leur indication dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (dapagliflozine, empagliflozine) et dans la maladie rénale chronique (dapagliflozine uniquement).

La glycosurie et la déplétion volémique induites par les iSGLT2 peuvent entraîner des infections génitales, urinaires, une déshydratation ou encore une hypotension artérielle. La survenue d'**acido-cétose diabétique** a été rapportée chez les patients traités par les iSGLT2. Décrit initialement au cours des essais cliniques, ce risque a été confirmé en post AMM (1). Le risque d'acidocétose diabétique était ainsi multiplié par 3 chez les patients traités par gliflozines en comparaison aux gliptines (2). L'acidocétose survient **le plus souvent dans les 6 mois** qui suivent l'introduction de l'iSGLT2 (3). Les signes cliniques sont généralement peu spécifiques : nausées, vomissements, douleurs abdominales, asthénie ou encore dyspnée. Par ailleurs, la présence d'une glycémie normale ou légèrement élevée dans un tiers des cas rend le diagnostic particulièrement difficile, aboutissant à un retard de prise en charge du patient. On évoque alors **une acidocétose euglycémique**. Les iSGLT2 augmentent la réabsorption des corps cétoniques, raison pour laquelle la cétonémie doit être préférée à la cétonurie pour le diagnostic.

L'acidocétose chez les patients traités par iSGLT2 pourrait être en lien avec la diminution de la glycémie, aboutissant à une diminution de la sécrétion d'insuline et **une augmentation de la production des corps cétoniques** par bêta oxydation des acides gras libres conduisant à l'acidocétose. La baisse de la glycémie entraînerait également une **augmentation de la sécrétion de glucagon**, conduisant à un transport accru des acides gras libres dans les mitochondries et à l'augmentation de la production des cétones (4). La réabsorption tubulaire des corps cétoniques, la déplétion volémique et les infections induites par les gliflozines pourraient aggraver le tableau clinique (5).

L'acidocétose chez les patients traités par gliflozines fait suite à une **baisse d'apport en insuline ou en hydrates de carbone**. Parmi les facteurs déclenchants identifiés figurent notamment le jeûne prolongé (y compris en cas de chirurgie), une activité physique prolongée, une déshydratation et l'abus d'alcool. De plus, les diabètes de type 2 avec un taux résiduel faible de peptide C, le diabète auto-immun latent de l'adulte (LADA) ou encore certaines pathologies pancréatiques peuvent favoriser la survenue d'acidocétose en cas d'administration de gliflozines. Des cas d'acidocétose ont également été rapportés en cas de mésusage dans le diabète de type I. Il faut noter que la survenue de l'acidocétose concerne l'ensemble des patients traités par gliflozines, y compris les patients traités pour une insuffisance cardiaque ou une maladie rénale chronique (6).

En cas d'**intervention chirurgicale lourde ou de pathologie médicale aiguë grave**, le Résumé des Caractéristiques du Produit des gliflozines (RCP) recommande un arrêt transitoire du traitement et une surveillance de la cétonémie. Du fait d'un risque de récurrence, la reprise du traitement par gliflozine n'est pas recommandée après une acidocétose, sauf dans le cas où un autre facteur déclenchant a pu être clairement identifié et corrigé.

En conclusion, les gliflozines sont associées à un risque d'acidocétose, le plus souvent au cours des 6 premiers mois de traitement. Devant des signes cliniques pouvant faire évoquer une acidocétose, le traitement par gliflozine doit être suspendu et une élévation de la cétonémie et une acidose doivent être recherchées.

Références :

- (1) Ueda P, Svanström H, Melbye M, *et al.* Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ.* 2018;363:k4365.
- (2) Douros A, Lix LM, Fralick M, *et al.* Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Diabetic Ketoacidosis : A Multicenter Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(6):417-425.
- (3) Musso G, Saba F, Cassader M, Gambino R. Diabetic ketoacidosis with SGLT2 inhibitors. *BMJ.* 2020 Nov 12;371:m4147.
- (4) Mizuno, A., Lolachi, S., Pernet, A., Acidocétose euglycémique : une complication des inhibiteurs du SGLT2, *Rev Med Suisse*, 2017/565 (Vol.3), p. 1164-1167.
- (5) Qiu H, Novikov A, Vallon V. Ketosis and diabetic ketoacidosis in response to SGLT2 inhibitors: Basic mechanisms and therapeutic perspectives. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017 Jul;33(5).
- (6) Cavka L, Bencak Ferko U, Pitz N, Trpkovski Z, Lainscak M. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor-induced euglycaemic diabetic ketoacidosis in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2021 Aug;8(4):2631-2636.

Ozempic et mésusage médicamenteux : information ANSM

Dr. Nassir Mirfendereski, CRPV Poitiers

Ozempic® (sémaglutide) est un médicament de la classe des analogues de GLP-1 et indiqué dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique. Il est disponible uniquement sur prescription. Cependant des remontées de terrain font état d'un usage détourné chez des personnes non diabétiques dans un objectif de perte de poids. Les données du système national de santé extraites pour la période du 1^{er} octobre 2021 au 30 septembre 2022 montrent qu'environ 600 000 patients ont reçu un médicament de la classe des analogues du GLP-1 dont 215 000 patients la spécialité Ozempic®. Parmi ces patients, 2 185 bénéficiaires d'Ozempic® peuvent être considérés comme non diabétiques selon les estimations de l'Assurance Maladie. Ainsi, sur la base des seules données de remboursement, le mésusage potentiel pour la spécialité Ozempic® est estimé à environ 1 %.

A noter que deux spécialités analogues de GLP-1 ont l'indication de contrôle du poids chez le patient obèse avec comorbidités : Saxenda® (liraglutide) disponible en officine mais non remboursé et Wegovy® (sémaglutide) disponible en rétrocession hospitalière dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce.

L'ANSM et l'Assurance Maladie rappellent donc à l'ensemble des prescripteurs que l'utilisation du médicament Ozempic® (sémaglutide) doit être réservée au traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé. Il faut prendre en considération que ce médicament peut entraîner des effets indésirables potentiellement graves, tels que des troubles gastro-intestinaux, des pancréatites ou des hypoglycémies.

Le détournement de ce médicament pour perdre du poids a également un impact direct sur sa disponibilité pour les patients diabétiques et peut causer, ou accentuer, des tensions d'approvisionnement les privant de ce traitement essentiel.

Les pharmaciens sont invités à déclarer des ordonnances suspectes comportant Ozempic auprès de l'Agence Régionale de Santé ou du centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent, y compris celles émanant d'une plateforme ou application de téléconsultation (falsification, ajout d'un médicament, fautes d'orthographe, anomalies, etc.) et de refuser une délivrance en cas de doute ou de prescription hors AMM.

Références :

- ANSM. Ozempic (sémaglutide) : un médicament à utiliser uniquement dans le traitement du diabète de type 2. Publié sur le site de l'ANSM le 01/03/2023 - mis à jour le 03/03/2023 : <https://ansm.sante.fr/actualites/ozempic-semaglutide-un-medicament-a-utiliser-uniquement-dans-le-traitement-du-diabete-de-type-2>

La Méthadone : un produit pas banal

Dr. Sylvie Favrelière, Dr. Julien Mahe, Dr. Nassir Mirfendereski
Centre de pharmacovigilance de Poitiers

La méthadone AP-HP est indiquée comme médicament de substitution aux opiacés sous forme sirop (disponible depuis 1995) et gélule (disponible depuis 2008). Depuis 2018, elle est également commercialisée sous le nom de spécialité ZORYON®, pour le traitement de fond des douleurs cancéreuses.

Elle fait l'objet d'une surveillance renforcée en raison de son profil pharmacologique et toxicologique ainsi que du risque de détournement et de mésusage.

Pour rappel, la méthadone est un analgésique opioïde synthétique, agoniste complet des récepteurs μ principalement. Comme les autres opiacés, elle entraîne un syndrome de dépendance pharmacologique. De plus, elle bloque les canaux hERG pouvant favoriser un allongement du QT (1). Sa prescription et sa délivrance obéissent à la règle des stupéfiants.

Les 10 premières années de suivi ont été marquées par des intoxications accidentelles chez les enfants, l'augmentation du détournement de la méthadone et des cas d'hospitalisations et de décès liés à des surdoses en méthadone chez les usagers de drogues. De plus, la mise en évidence d'interactions médicamenteuses et celui du risque d'allongement du QT ont fait l'objet d'une modification du RCP en 2007 et 2011 et d'une information auprès des prescripteurs (2,3).

Le CRPV de Marseille a poursuivi son travail d'expertise sur les cas de pharmacovigilance et sur la littérature scientifique concernant la méthadone (METHADONE AP-HP et ZORYON®) depuis 2012 et jusqu'à mai 2022 (4). Il en est sorti les éléments suivants : Entre 2014 et 2021, il a été observé une augmentation de 31 % des patients exposés à la méthadone AP-HP, l'exposition à la spécialité ZORION® bien que multipliée par 10 entre 2020 et 2021 reste encore faible (moins de 300 patients).

Il a été mis en évidence une place importante des interactions médicamenteuses dans la survenue d'effets indésirables :

- des interactions pharmacodynamiques : la méthadone est un agoniste des récepteurs opioïdes et interagit avec les antagonistes opioïdes. Ces derniers entraînent dès leur prise, un déplacement de la méthadone de ses sites de fixation sur les récepteurs μ et un sevrage. Ainsi des syndromes de sevrage, dont certains sévères (7 en réanimation), sont survenus chez des patients sous méthadone et qui ont initié un traitement par un antagoniste opiacé (**nalméfène** ou **naltrexone** pour leur dépendance alcoolique) (5,6) et **naloxegol** (pour la constipation induite par les opioïdes). L'association de la méthadone avec le nalméfène est désormais contre-indiquée.
- des interactions pharmacocinétiques : la méthadone est un substrat du CYP3A4, du CYP2B6, du CYP2C19, CYP2C9 et du CYPD6. Sa concentration plasmatique augmente en cas d'association avec un inhibiteur enzymatique de ces mêmes cytochromes : des cas de surdose en méthadone sont survenus lors de l'association de la méthadone à la **fluconazole**, à la **quetiapine**, à la **sertraline**, au **cannabidiol** (7-10).
- un risque accru de dépression respiratoire a été rapporté avec l'association avec les **gabapentinoïdes** (**gabapentine**, **prégabaline**) (11).
- enfin, l'association de la méthadone avec les **anticancéreux** dont certains allongent le QT peut exposer les patients à un risque plus important d'allongement du QT.

De nombreux cas d'effets indésirables ont été la conséquence d'erreurs médicamenteuses ou de mésusages (initiation chez des patients naïfs d'opiacés, initiation pour la dépendance à l'alcool ou à la cocaïne, augmentation trop rapide des posologies...) et des cas d'intoxication accidentelles chez l'enfant dont 3 mortelles ont encore été observés.

L'ensemble de ces données incite à rappeler aux professionnels de santé de ne pas prescrire nalméfène ou naltrexone ou naloxegol chez un patient traité par méthadone et d'être vigilant à toute prescription susceptible d'interagir avec la méthadone et de rappeler aux patients qu'ils doivent tenir la méthadone hors de portée des enfants.

Références :

- (1) Eap et al. Stereoselective block of hERG Channel by (S) - methadone and QT interval prolongation in CYP2D6 slow metabolisers. *Clin Pharmacol Ther.* 2007 ; 81 : 719-28.
- (2) ANSM. Lettre d'information aux médecins prescripteurs du 02/01/2007 sur le risque d'allongement du QT et de torsades de pointes de la méthadone
- (3) ANSM. Lettre d'information aux médecins prescripteurs du 28/09/2011 sur les risques d'intoxications accidentelles chez l'enfant et les personnes peu ou non dépendantes aux opiacés, la contre-indication avec naltrexone et la modification du cadre de prescription de la méthadone
- (4) ANSM. Enquête nationale de pharmacovigilance sur la Méthadone METHADONE AP-HP et ZORYON: <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-surveillance-et-pharmacovigilance-formation-restreinte-expertise-25>
- (5) Favreliere S. *et al.* Association illogique nalméfène et opioïdes : analyse dans la base française de pharmacovigilance. *Thérapie.* 2019 ; 74 :369-74.
- (6) Diot et al. Withdrawal syndrome after co-medication of opioid maintenance therapy with nalmeferene : unrecognized interaction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 ; 71 :1539-40.
- (7) Kukanich B *et al.* The effect of fluconazole on oral methadone in dogs. *Veterinary Anesthesia and Analgesia.* 2019 ; 46 :501-9
- (8) Hamilton S. *et al.* The effect of sertraline on methadone plasma levels in methadone-maintenance patients. *Am J Addict.* 2000 ; 9 : 63-9.
- (9) Uehlinger C. *et al.* Increased (R) - methadone plasma concentrations by quetiapine in cytochrome p450S and ABCB1 genotyped patients. *J Clin Psychopharmacology.* 2007 ; 27 :273-8
- (10) Madden K *et al.* Clinically significant drug-drug interaction between methadone and cannabidiol. *Pediatrics* 2020 ; 145 :e20193256.
- (11) Gomes T. *et al.* Gabapentin, opioids, and the risk of opioid related death : a population-based nested case-control study. Tsai AC, editor. *PLOS Med.* 2017 ; 14 : e1002396.

Vous avez dit « médicaments à risque » ?

Dr Pernelle Noize, Driss Berdaï

Centre de pharmacovigilance de Bordeaux ; Service de Pharmacologie médicale, CHU Bordeaux

« Tout médicament peut exposer à des risques » : tel est un message universel de santé publique qui devrait être connu de l'ensemble de la population et ce, dès le plus jeune âge. Dès lors, l'expression « médicaments à risque » peut susciter des interrogations alors qu'elle est largement utilisée et, encore plus particulièrement, depuis le lancement en 2020 par la Haute Autorité de Santé de la nouvelle version de certification des établissements de santé. Alors qu'entend-on par « médicaments à risque » et que doit-on en retenir ?

Plusieurs définitions ont été proposées (1, 2) qui se rejoignent autour des points suivants :

- Les médicaments à risque exposent les personnes traitées à un risque plus élevé de dommages en cas d'erreur dans le processus de prise en charge médicamenteuse ;
- Les médicaments à risque requièrent une sécurisation à toutes les étapes de cette prise en charge : prescription, préparation, dispensation, stockage, administration, suivi thérapeutique.

Rappelons que cette expression s'applique à des médicaments nécessaires pour la prise en charge des patients et dont les risques plus élevés peuvent être liés à leurs caractéristiques pharmacologiques (par exemple, marge thérapeutique étroite), à leurs modalités d'administration (par exemple, voie injectable), ou encore, à leurs conditions de manipulation (par exemple, médicaments radiopharmaceutiques).

Avant de mettre en œuvre des actions de sécurisation spécifiques (par exemple, alerte à la prescription, étiquetage différencié dans les lieux de stockage, double contrôle de la préparation avant administration, etc), il convient au préalable d'identifier dans sa pratique

quels médicaments relèvent de cette définition et les connaître. Si, à l'international, des listes de médicaments à risque ont été établies comme la *high-alert medications list* de l'*Institute for Safe Medication Practices* aux Etats-Unis (3) ou la *high risk drugs list* du *National Health Service* au Royaume-Uni (4), il n'existe à ce jour pas d'équivalent en France. Cependant, certains textes réglementaires (1) citent des exemples comme les agonistes adrénergiques par voie intraveineuse, les anticancéreux, les anticoagulants, les solutions concentrées d'électrolytes ou l'insuline et la liste nationale des *never events*, les événements qui ne devraient jamais arriver, peut également être contributive dans cet exercice (5) ; on y retrouve les anticoagulants, le chlorure de potassium injectable, les anticancéreux, l'insuline mais également le méthotrexate par voie orale en prise hebdomadaire ou encore les médicaments utilisés en anesthésie réanimation au bloc opératoire. Notons que la mise à jour d'une liste pertinente de médicaments à risque doit aussi tenir compte des signalements d'erreurs médicamenteuses et/ou d'effets indésirables graves et en particulier du contexte de leur survenue. C'est ainsi qu'au niveau national, la colchicine est désormais considérée par l'ANSM dans le champ des *never events* (6).

Au final, étant donnés les risques encourus en cas d'erreur, l'expression « médicaments à risque » (ou devrait-on dire « à haut risque ») prend tout son sens ; on comprend alors aisément pourquoi la Haute Autorité de Santé a fait de leur sécurisation au sein des établissements de santé un critère impératif de la certification et devrait promouvoir la diffusion du message associé : « Médicaments à risque : sous-estimer le risque, c'est risqué » (7). Au-delà des établissements de santé, il convient d'encourager chaque professionnel de santé prescrivait, dispensant ou administrant des médicaments à identifier sa liste de médicaments à risque et à mettre en œuvre à son échelle des actions de sécurisation. C'est ainsi que l'on maintiendra pour ces médicaments un rapport bénéfice/risque favorable pour tous les patients.

Références :

- (1) Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.
<https://www.legifrance.gouv.fr>
- (2) Haute Autorité de Santé. Manuel et référentiel de la certification des établissements pour la qualité des soins. Guide méthodologique mis en ligne le 25 novembre 2020.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3219174/fr/manuel-et-referentiel-de-la-certification-des-etablissements-pour-la-qualite-des-soins
- (3) Institute for Safe Medication Practices. ISMP list of high-alert medications in acute care settings.
<https://www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2018-08/highAlert2018-Acute-Final.pdf>
- (4) National Health Service. National Patient Safety Agency. High risk drugs list
<https://www.mpft.nhs.uk/application/files/5915/5159/0841/High-Risk-Drugs-List.pdf>
- (5) 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
- (6) Comité Sécurisation de l'utilisation des médicaments - Formation restreinte Bon usage, séance du 23 juin 2020
<https://ansm.sante.fr/evenements/comite-securisation-de-lutilisation-des-medicaments-formation-restreinte-bon-usage-2>
- (7) Haute Autorité de Santé. Flash sécurité patients. Médicaments à risque
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3275489/fr/flash-securite-patient-medicaments-a-risque-sous-estimer-le-risque-c-est-risque

RÉPONSE

Madame X, 37 ans, est hospitalisée en neurologie, suite à un malaise avec perte de connaissance, morsure de la langue, perte d'urine devant témoin et amnésie des faits (premiers souvenirs 20 minutes plus tard), faisant évoquer une première crise épileptique tonico-clonique généralisée. La patiente est confuse, mais sans déficit neurologique focal, ni stigmates de traumatisme. Le bilan étiologique de cette crise n'a pas mis en évidence d'anomalie particulière (pas d'anomalie ionique au bilan biologique, pas d'anomalie au scanner cérébral avec injection). L'EEG réalisé le jour même met en évidence des pointes biphasiques en centro-temporal de façon bilatérale avec normalisation à l'EEG de contrôle le surlendemain.

La patiente est asthmatique et mésuse le tramadol, qui lui est prescrit depuis 2 ans pour traiter des douleurs chroniques consécutives à un accident de la voie publique, lui rendant impossible le maintien en position verticale pendant plusieurs heures et par conséquent la reprise du travail.

L'anamnèse révèle que dans ce contexte d'anxiété et de dette de sommeil (4 heures par nuit), la patiente consomme depuis une semaine 5 gouttes par jour de cannabidiol (CBD).

Traitement habituel :

BRICANYL® 5 mg : 2/2/2

SYMBICORT® 400 mg : 1/0/1

Fluticasone : 2/0/2

TAKADOL® 100 mg : 1/0/1

MONTELUKAST® 10 mg : 0/0/1

AERIUS® 5 mg : 0/0/1

Comment expliquer la survenue de cette première crise épileptique ?

Stéphanie Pain, Bernard Fauconneau, Emilie Bouquet, CEIP-Addictovigilance de Poitiers

Parmi les médicaments constituant le traitement de cette patiente, le tramadol (TAKADOL®) à dose forte est connu pour baisser le seuil épileptogène, notamment en inhibant le récepteur du GABA-A (1), favorisant ainsi la survenue de crises convulsives (2).

Le tramadol peut être directement métabolisé par le CYP3A4, mais également par le CYP2D6 en formant du O-desmethyltramadol (ODT), encore plus puissant que le tramadol lui-même (bioactivation). L'ODT peut, par la suite, être métabolisé par le CYP3A4 (3).

Un inhibiteur du CYP3A4 peut donc ainsi entraîner une augmentation de la concentration plasmatique en tramadol, ainsi qu'en son métabolite actif ODT. Ces concentrations plus élevées en formes actives peuvent être associées à la survenue d'évènements indésirables graves, comme des convulsions.

Or le CBD est connu pour inhiber les isoformes 3A du cytochrome P450, principalement CYP3A4 et CYP3A5 (4).

L'utilisation conjointe de CBD et de tramadol par cette patiente pendant une semaine, a ainsi conduit à l'apparition subite de cet épisode épileptique.

Cette première crise, n'a pas été suivie par la mise en place d'un traitement antiépileptique au long cours. La patiente a été par la suite prise en charge en addictologie pour sa dépendance au tramadol et il lui a été conseillé de ne pas consommer du CBD. Six mois plus tard, aucun nouvel épisode neurologique ou malaise n'ont été notés. Un examen clinique, un EEG de contrôle et une IRM injectée se montrent rassurants.

Bien que n'agissant pas sur les récepteurs aux cannabinoïdes CB1 et CB2, ce cas montre que le CBD ne peut pas être considéré comme une substance pharmacologiquement inactive, puisque potentiellement responsable d'interactions. A une époque où fleurissent dans la plupart des villes des magasins proposant du CBD à la vente, la prudence reste donc de mise concernant la consommation de cette substance en automédication.

Références :

- (1) Lagard C, Vodovar D, Chevillard L, Callebert J, Caillé F, Pottier G, Liang H, Risède P, Tournier N, Mégarbane B. Investigation of the Mechanisms of Tramadol-Induced Seizures in Overdose in the Rat. *Pharmaceuticals* (Basel). 2022 Oct 12;15(10):1254. doi: 10.3390/ph15101254. PMID: 36297366; PMCID: PMC9607071.
- (2) RCP TAKADOL®
- (3) Haage P, Kronstrand R, Josefsson M, Calistri S, van Schaik RHN, Green H, Kugelberg FC. Enantioselective pharmacokinetics of tramadol and its three main metabolites; impact of CYP2D6, CYP2B6, and CYP3A4 genotype. *Pharmacol Res Perspect*. 2018 Jul 5;6(4):e00419. doi: 10.1002/prp2.419. PMID: 29992026; PMCID: PMC6034060.
- (4) Yamaori S, Ebisawa J, Okushima Y, Yamamoto I, Watanabe K. Potent inhibition of human cytochrome P450 3A isoforms by cannabidiol: role of phenolic hydroxyl groups in the resorcinol moiety. *Life Sci*. 2011 Apr 11;88(15-16):730-6. doi: 10.1016/j.lfs.2011.02.017. Epub 2011 Feb 26. PMID: 21356216.

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

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

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

Site internet :

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

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).