



Bulletin d'information en pharmacovigilance de Nouvelle-Aquitaine

Rupture de stock
de médicaments

P.2

Utilisation et Sécurité
des Médicaments
Inhibiteurs de la
Pompe à Protons

P.3

Produits de
contraste iodés et
réactions
d'hypersensibilité
retardée

P.4

L'énigme de la pharmacovigilance :

Dr Stéphanie PAIN, Dr Bernard FAUCONNEAU, Dr Emilie BOUQUET, CEIP-Addictovigilance de Poitiers

Codéine-ibuprofène
(Antarène Codéine)

P.5

Madame X, 40 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 région centro-temporale 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 :

Terbutaline (Bricanyl® 5 mg) : 2/2/2

Budesonide/Formotérol (Symbicort® 400 microg/12 microg) : 1/0/1

Desloratadine (Aerius® 5 mg) : 0/0/1

Montelukast 10 mg : 0/0/1

Fluticasone (Flixotide® 200 microg) : 2/0/2

Tramadol (Takadol® 100 mg) : 1/0/1

Place de la
morphine et de
l'oxycodone

P.6

Détournement du
méthylphénidate
en Aquitaine

P.9

Comment expliquer la survenue de cette première crise épileptique ?

Ruptures de stock de médicaments : les signaler pour mieux évaluer les conséquences

Pr Marie-Laure LAROCHE et Dr Hélène GENIAUX, Centre de pharmacovigilance de Limoges

Les ruptures de stock des médicaments sont une problématique croissante en France et dans le monde avec des retentissements multiples. Une **étude du réseau des Centres régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)**, pilotée par les CRPV d'Angers, de Dijon et de Limoges a évalué la iatrogénie médicamenteuse induite par les ruptures de stock ou les tensions d'approvisionnement sur une période s'étendant du 1^{er} janvier 2020 au 30 juin 2021 (1). Tous les cas impliquant une rupture de stock médicamenteuse enregistrés pendant la période d'étude ont été revus afin d'évaluer le lien de causalité entre la rupture de stock et la survenue d'un événement indésirable (effet indésirable, erreur médicamenteuse, inefficacité, aggravation de la maladie...).

Au total, 224 cas ont été identifiés dont **84% avec une conséquence pour les malades** (de toutes catégories d'âge et de sexe), majoritairement rapportés par des professionnels de santé. Près d'un tiers des cas étaient graves. Les effets indésirables observés étaient le plus souvent attendus (*i.e.* mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit ou la notice) et leur évolution était majoritairement favorable. Dans la quasi-totalité des cas, le médicament en rupture de stock a été remplacé avec pour conséquences, l'apparition d'une **toxicité de l'alternative (64 %)**, la survenue d'une **erreur médicamenteuse (23,5 %)** ou d'une **inefficacité du médicament administré en relais (20 %)**. De nombreuses classes médicamenteuses différentes étaient impliquées.

Dans les cas d'erreurs médicamenteuses avérées ou de risque d'erreurs, les étapes de dispensation ou d'administration étaient les plus impactées avec des confusions entre deux médicaments et des erreurs de dose. Une origine humaine et/ou un problème d'étiquetage de l'alternative thérapeutique étaient les deux principales causes d'erreurs identifiées. Les trois-quarts de ces erreurs médicamenteuses ont été sans conséquence toutefois.

Cette étude, basée sur le principe de la notification spontanée, confirme l'état des lieux sur la période 1985-2019 qui montrait une augmentation progressive des signalements en pharmacovigilance des conséquences sur les ruptures de stocks (2).

La situation des ruptures de stocks s'aggrave encore depuis ces états des lieux. La **poursuite de la remontée d'information par les professionnels de santé et les patients aux CRPV pour renforcer la surveillance et l'évaluation des conséquences iatrogènes des ruptures de stock est fortement encouragée.**

En un mot, devant toute suspicion d'effet indésirable, d'inefficacité de l'alternative ou d'erreur médicamenteuse liée à une rupture de stock : DECLAREZ à votre CRPV* en précisant le contexte de rupture de stock.

*Pour connaître le CRPV dont vous dépendez : <https://www.rfcrpv.fr/votre-crpv>

Références :

- (1) Bourneau-Martin D et al. Étude prospective CIRUPT. Conséquence iatrogène d'une rupture de stock. 12es journées de pharmacovigilance, Lille : 14-16 juin 2022
- (2) Bourneau-Martin D, Babin M, Grandvilllemin A, Mullet C, Salvo F, Singier A, Cellier M, Fresse A, de Canecaude C, Pietri T, Drablier G, Geniaux H, Lagarce L, Laroche ML, Briet M; French Network of Regional Pharmacovigilance Centres. Adverse drug reaction related to drug shortage: A retrospective study on the French National Pharmacovigilance Database. Br J Clin Pharmacol. 2022 Sep 2. Accessible : <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.15550>

Utilisation et Sécurité des Médicaments Inhibiteurs de la Pompe à Protons

Dr Marion LASSALLE, EPI-PHARE

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont principalement indiqués dans le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite par RGO, dans l'éradication d'*Helicobacter pylori* et le traitement des ulcères gastroduodénaux, ainsi que dans le traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou leur prévention chez les patients à risque. Mis sur le marché à la fin des années 1980, ces médicaments se sont rapidement imposés comme le traitement de référence de ces pathologies. Leur usage s'est largement banalisé, y compris en dehors des indications de l'autorisation de mise sur le marché, ou pour des durées trop longues, conduisant à une utilisation massive et croissante. Or, de nombreux signaux relatifs à la survenue potentielle d'effets indésirables graves ont été rapportés dans la littérature, en particulier au cours de la dernière décennie : cancers digestifs, infections, événements cardiovasculaires, fractures, atteintes rénales, ou encore démences (1). Dans ce contexte, EPI-PHARE (groupement d'intérêt scientifique ANSM/Cnam : <https://www.epi-phare.fr/>) a mené un programme d'études épidémiologiques sur les IPP, à partir des données du Système national des données de santé (SNDS). Une première étude descriptive de l'utilisation des IPP a montré que 15,4 millions d'adultes avaient reçu une **délivrance d'IPP en 2015, soit presque 30 % de la population française** (2). Le traitement était **très fréquemment utilisé en dehors des recommandations**, majoritairement en prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS, en l'absence de facteur de risque identifiable justifiant la prophylaxie par IPP (plus de 65 ans, antécédent d'ulcère, ou traitement concomitant par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïde). Dans une seconde étude de type cas-témoin, 23 321 cas d'adénocarcinome pancréatique (52 % d'hommes ; âge médian au diagnostic 70 ans) ont été appariés à 75 937 témoins (3). Nous avons observé une augmentation modeste du risque de cancer pancréatique associé à l'utilisation d'IPP, à des doses cumulées élevées (de l'ordre de 18 % au-delà de 6 mois de traitement). Néanmoins, nous ne pouvons pas exclure l'existence de confusion résiduelle pouvant expliquer tout ou partie de ce résultat, et cette association devra être confirmée dans d'autres études. Enfin, la dernière étude de type cohorte a inclus 1 262 424 **jeunes enfants**, suivis en médiane pendant 4 ans, dont 606 645 utilisateurs d'IPP (53 % de garçons ; âge médian 88 jours à l'inclusion) et 655 779 non utilisateurs d'IPP. Au total, 152 055 enfants ont été hospitalisés en raison d'une infection grave. **L'utilisation d'IPP était associée à une augmentation de 36 % du risque global d'infections graves**, et à une augmentation du risque d'infections digestives (56 %), ORL (53 %), des voies respiratoires basses (23 %), rénales ou urinaires (20 %), et du système nerveux (38 %). **Le risque était augmenté à la fois pour les infections bactériennes (64 %) et virales (32 %)** (résultats en cours de publication). Compte tenu de l'utilisation massive et du mésusage des IPP, les associations observées dans ces études pourraient avoir un impact important en termes de santé publique. Ces résultats confirment la **nécessité d'une prescription raisonnée et d'une réévaluation régulière des traitements par IPP**.

Références :

- (1) Salvo EM, Ferko NC, Cash SB, Gonzalez A, Kahrilas PJ. Umbrella review of 42 systematic reviews with meta-analyses: the safety of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54:129-143.
- (2) Lassalle M, Le Tri T, Bardou M, et al. Use of proton pump inhibitors in adults in France: a nationwide drug utilization study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76:449-457.
- (3) Lassalle M, Le Tri T, Afchain P, et al. Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Pancreatic Cancer: A Nationwide Case-Control Study Based on the French National Health Data System (SNDS). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2022;31:662-669.

Produits de Contraste Iodés et réactions d'hypersensibilité retardée

Dr Sylvie Favrelière, Centre de pharmacovigilance de Poitiers

Les produits de contraste iodés (PCI) sont des médicaments à usage diagnostique. Ils sont utilisés en imagerie médicale (lors d'un scanner ou d'une IRM) pour augmenter artificiellement, grâce aux atomes d'iode, le faible contraste naturel de certains tissus. Les produits de contraste iodés les plus largement utilisés sont Iomeron® (iomeprol), Optiray® (ioversol), Xenetix® (iobitridol), Visipaque® (iodixanol), Ultravist® (iopromide), et Omnipaque® (iohexol), administrés par voie parentérale. Alors qu'ils font partie des médicaments pourvoyeurs de réactions d'hypersensibilité immédiate (i.e, urticaire, angioœdème et choc anaphylactique), leur rôle dans les réactions d'hypersensibilité retardée (HSR) reste mal connu.

La fréquence des HSR varierait de 0,5 % à 23 % chez les patients exposés à un PCI (1,2). La présentation clinique typique est un exanthème maculo-papuleux diffus, médié par les lymphocytes T (3,4).

Devant une augmentation de la notification d'effets indésirables cutanés de survenue retardée, le CRPV de Nantes a réalisé une enquête sur les cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance de réactions d'HSR aux PCI sur une période de 10 ans (01 juin 2010 au 31 décembre 2020) : ainsi 2306 cas ont été étudiés dont 1598 non graves (exanthèmes maculo maculopapuleux, érythèmes, prurit...) et 708 graves comprenant notamment 66 cas de Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie (DRESS syndrome (*Drug Reaction with eosinophilia and Systemic Symptoms*), 79 cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), 6 cas de syndrome de Stevens-Johnson et 3 cas de syndrome de Lyell. **L'iodixanol (Visipaque®) était le PCI le plus fréquemment rapporté dans les réactions d'hypersensibilité retardée graves.** Des réactions croisées peuvent être mises en évidence entre tous les PCI, mais le cas le plus fréquent est **une allergie croisée iohexol (Omnipaque®) /iodixanol (Visipaque®)** (5).

Le délai d'apparition de la symptomatologie clinique était variable, allant d'une heure à plusieurs semaines après l'administration d'un PCI (6). Pour les cas survenant moins de 24h après l'administration, l'hypothèse d'une sensibilisation lors d'une injection antérieure de PCI est évoquée (7). Par ailleurs, il faut souligner les délais de survenue particulièrement courts pour les DRESS syndromes avec les PCI en comparaison à ceux rapportés dans la littérature, raison pour laquelle leur implication dans ce type de tableau clinique pourrait être sous-estimée (8).

Actuellement, l'épitope commun n'est pas identifié. Il est encore **difficile de prédire le risque de réactions croisées**, en particulier dans les réactions d'hypersensibilité retardée (9). La réalisation de **tests allergologiques est donc essentielle** pour confirmer ou infirmer la responsabilité des PCI dans la survenue des réactions d'HSR. La **positivité des tests en lecture retardée** est en faveur du rôle immunogène des PCI, conduisant à une **contre-indication à la molécule testée**. Il s'agit également de **proposer des alternatives thérapeutiques**, les tests possédant une bonne valeur prédictive.

En conclusion, la reconnaissance précoce des symptômes des atteintes cutanées retardées parfois sévères est essentielle pour améliorer la sécurité d'utilisation des PCI. De plus, les symptômes d'une HSR peuvent apparaître jusqu'à plusieurs jours après l'examen d'imagerie et l'injection du PCI. Ces derniers pourraient ainsi être oubliés lors de la réalisation de l'historique médicamenteux suite à la survenue d'une réaction cutanée et conduire à une réadministration du même PCI et à la réapparition de symptômes plus sévères. Des tests allergologiques cutanés sont très utiles pour confirmer le rôle éventuel du PCI dans la survenue de la réaction et proposer si possible une alternative.

Références :

- (1) Loh S, Bagheri S, Katzberg RW, Fung MA and Li CS: Delayed adverse reaction to contrast-enhanced CT: A prospective single-center study comparison to control group without enhancement. *Radiology* 2010;255: 764-771,.
- (2) Christiansen C, Pichler WJ, Skotland T. Delayed allergy-like reactions to x-ray contrast media: mechanistic considerations. *Eur Radiol* 2000;10:1965-75.
- (3) Tasker F, Fleming H, McNeill G, Creamer D, Walsh S. Contrast media and cutaneous reactions. Part 2: delayed hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Clin Exp Dermatol* 2019; 44:844-60.
- (4) Brockow K. Immediate and delayed reactions to radiocontrast media: is there an allergic mechanism? *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29:453-68.

- (5) ANSM. Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux cas d'hypersensibilité retardée survenant avec les produits de contrastes iodés présentée le 25/01/2022 : <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-surveillance-et-pharmacovigilance-formation-restreinte-expertise-18>
- (6) Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Morisset M, et al. Réactions anaphylactoïdes et cutanées tardives aux produits de contraste iodés : état actuel de la question-évolution des idées. Rev Med Interne 2001; 22: 969-77.
- (7) Watanabe H, Sueki H, Nakada T, et al. Multiple fixed drug eruption caused by iomeprol (Iomeron), a non-ionic contrast medium. Dermatology 1999; 198: 291-4.
- (8) Soria A, Bernier C, Veyrac G, Barbaud A, Puymirat E, Milpied B. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms may occur within 2 weeks of drug exposure: a retrospective study. J Am Acad Dermatol 2020; 82:606-11.
- (9) Arnold AW, Hausermann P, Bach S, Bircher AJ. Recurrent flexural exanthema (SDRIFE or Baboonsyndrome) after administration of two different iodinated radio contrast media. Dermatology 2006; 214: 89-93.

Codéine-ibuprofène (Antarène Codéine) : risque d'atteintes rénales, gastro-intestinales et métaboliques, graves, d'évolution parfois fatale, en cas d'abus et de dépendance à l'Antarène Codéine

L'association codéine-ibuprofène est une combinaison de deux antalgiques : un opioïde (codéine) et un anti-inflammatoire non stéroïdien (ibuprofène), dont la prise répétée peut entraîner une dépendance (addiction) et un abus en raison de la présence de codéine. En France, cette association correspond à la spécialité Antarène Codéine®, disponible sous forme de comprimés pelliculés de 200 mg / 30 mg et 400 mg / 60 mg, toutes sur prescription médicale.

Plusieurs cas de toxicité rénale, gastro-intestinale et métabolique graves ont été rapportés, dont certains d'issue fatale, en cas de prise prolongée à des doses supérieures aux doses recommandées induite par le phénomène d'abus :

- **Une insuffisance rénale, une hypokaliémie sévère, une acidose tubulaire rénale (hypokaliémie et acidose métabolique, faiblesse généralisée, altération de la conscience) ;**
- **Des perforations, des hémorragies gastro-intestinales, une anémie sévère.**

Les patients doivent être informés de ce risque de complications et de leur nature.

<https://ansm.sante.fr/uploads/2023/02/13/20230213-dhpc-antarene-codeine.pdf>

Place de la morphine et de l'oxycodone dans la prise en charge de la douleur chez le sujet âgé

Dr Romain Séverac, Dr Aimée Minot, Dr Fabien Xuereb, Dr Amélie Daveluy, Pr Francesco Salvo, Dr Justine Perino, Pharmacie CHU Bordeaux, Centre d'addictovigilance et Centre de pharmacovigilance de Bordeaux

Historiquement, l'usage de la morphine est plus ancien que celui de l'oxycodone (1). En 2017, si la morphine était toujours le premier antalgique opioïde de palier 3 utilisé en France, elle était suivie de près par l'oxycodone, en forte augmentation (+738 % depuis 2006) en ville et à l'hôpital (2). D'après les données de l'Assurance Maladie (Open Medic), la prescription d'oxycodone continue à s'intensifier en particulier chez les patients âgés de plus de 60 ans. L'objectif de cette revue est de comparer les données scientifiques disponibles sur la prescription de morphine et d'oxycodone et les conséquences possibles chez la personne âgée.

Caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

La morphine et l'oxycodone sont deux agonistes des récepteurs opioïdes (3). Toutefois, si elles présentent une activité antalgique équivalente lorsqu'elles sont administrées par voie intraveineuse, l'oxycodone a, *per os*, une meilleure biodisponibilité que la morphine, ce qui explique **qu'une dose de 10 mg de morphine soit équivalente à environ 5 mg d'oxycodone par voie orale** (4). Cependant, la biodisponibilité orale de l'oxycodone est variable (entre 60 % et 80 %) pouvant exposer à des conséquences cliniques plus ou moins importantes **chez les personnes âgées chez qui la biodisponibilité des médicaments est augmentée**. De même, la **plus grande fixation aux protéines plasmatiques de l'oxycodone** (45 %) par rapport à la morphine (30 %) pourrait entraîner des variations d'exposition chez les personnes âgées, en particulier en cas de dénutrition. La métabolisation de ces molécules diffère : la morphine est glucoronocconjuguée et subit un cycle entéro-hépatique tandis que l'oxycodone est **métabolisée par les cytochromes P450 (CYP3A4/5 principalement, et une voie mineure par CYP2D6)**. Chez les personnes âgées souvent **polymédiquées**, la prescription d'oxycodone expose à un risque plus important d'**interactions médicamenteuses**. La prescription d'oxycodone est déconseillée avec les inhibiteurs (ex : antifongiques azolés) et les inducteurs enzymatiques (ex : rifampicine) (5). L'oxycodone est aussi plus à **risque d'augmenter l'intervalle QT** sur l'électrocardiogramme par rapport à la morphine (6). L'élimination de la morphine varie entre 2 et 6 h et se fait à 90 % par voie rénale tandis que le chlorhydrate d'oxycodone et son principal métabolite, la noroxycodone, sont éliminés par voies urinaire et fécale avec une demi-vie d'environ 4,5 h (7). La clairance rénale diminue avec l'âge, ce qui peut ralentir l'élimination. Toutefois, **l'oxycodone est plutôt lipophile** à l'inverse de la morphine, ce qui peut **allonger sa demi-vie d'élimination chez la personne âgée en raison de l'augmentation du compartiment grasseux avec l'âge** (8).

Efficacité et recommandations de prescription

La Haute autorité de santé (HAS) avait mis en évidence une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR) de l'oxycodone par rapport aux spécialités de morphine ayant la même indication (ASMR V) (9). Actuellement, la prescription des antalgiques de palier 3 est recommandée d'emblée dans les douleurs très intenses ou dans les douleurs modérées à sévères ne répondant pas aux antalgiques de palier 2. Chez l'adulte les posologies doivent généralement être initiées entre 20 et 30 mg d'équivalent morphine deux fois par jour en libération prolongée, puis adaptées en fonction des douleurs résiduelles du patient et de la survenue d'effets indésirables. Les recommandations de prise en charge de la douleur chez la personne âgée sont superposables à celles de l'adulte non âgé mais nécessitent la prise en compte de la clairance rénale, hépatique, de la forme galénique et des médicaments co-prescrits en appliquant la stratégie « *start slow, go slow* » (10). Pour la morphine et l'oxycodone, en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale, la posologie doit être réduite et une surveillance clinique doit être mise en place. Seule la morphine est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère avec encéphalopathie. Les précautions d'emploi relatives à la prescription de la morphine et de l'oxycodone chez le patient âgé sont strictement identiques.

Profil de sécurité

L'oxycodone et la morphine ont des **effets indésirables** similaires, attribuables à la classe des opioïdes, **le plus souvent dose-dépendants**. On retrouve classiquement la détresse respiratoire dans les cas de surdosages, et très fréquemment la constipation. Il n'y a pas à ce jour d'étude indiquant une différence de fréquence de la constipation entre morphine et oxycodone (11). La rotation des opioïdes peut être envisagée pour diminuer les effets indésirables ou conserver la même antalgie en diminuant la dose administrée. Une étude Suédoise rétrospective financée par le laboratoire commercialisant l'oxycodone avait montré sur plus de 50 000 cas de prescription de morphine et d'oxycodone dans la douleur non cancéreuse, un risque de rotation supérieur de 19 % si la molécule

primo-prescrite était la morphine par rapport à l'oxycodone, mais les motivations de la rotation n'étaient pas analysées (12). Une étude randomisée prospective réalisée sur 198 patients avait conclu que **le profil d'effets indésirables et d'efficacité de la morphine et de l'oxycodone étaient identiques lors de l'utilisation en première ligne** (13). Deux méta-analyses d'essais cliniques préconisaient la morphine comme antalgique de palier 3 de choix, notamment au regard de son moindre coût. La première, comparant l'oxycodone uniquement à la morphine avait conclu à une efficacité et un profil de sécurité comparables avec un OR=1,04 (IC_{95%} 0,77-1,1) pour la constipation (14). On retrouvait les mêmes résultats dans la seconde méta-analyse avec un OR=0,98 (IC_{95%} 0,82-1,16), hormis une légère diminution des hallucinations observée avec l'oxycodone (OR=0,52, IC_{95%} 0,28-0,97) (15).

Risque de trouble de l'usage et données d'addictovigilance

L'oxycodone est l'un des médicaments au centre de la crise des opioïdes aux États-Unis impliquant en partie une stratégie marketing agressive du laboratoire. Bien que cette crise soit multi-factorielle, le potentiel addictif de l'oxycodone questionne. Les études réalisées auprès de consommateurs de rue rapportaient que **l'oxycodone était plus addictive que les autres opioïdes utilisés pour d'autres finalités que l'antalgie** (16,17).

Le nombre de signalements pour l'oxycodone en addictovigilance a continué à progresser, même si la proportion par rapport à l'ensemble des signalements reste stable depuis quelques années. La population la plus représentée reste celle des sujets exposés initialement dans le cadre d'une prise en charge antalgique (73 %), avec mésusage secondaire et trouble de l'usage. Dans les 25 % de cas où la douleur n'est pas le motif initial de recours, il s'agit d'un produit consommé dans une population de sujets présentant un trouble de l'usage d'opioïdes, avec une obtention illégale. Malgré l'encadrement de ce médicament stupéfiant, des cas d'usage festif sont rapportés chez des sujets de moins de 25 ans, avec des complications graves.


Un syndrome de sevrage a été rapporté, avec des **sevrages difficiles**, nécessitant plus souvent une hospitalisation et la mise en place d'une stratégie médicamenteuse de substitution.

Par ailleurs, l'oxycodone apparaît comme un produit impliqué dans les décès de façon croissante, notamment dans des contextes accidentels, potentiellement évitables, dus à la méconnaissance du produit (« échanges de médicaments » pour dormir chez patient naïf), ou dans un contexte festif.

En conclusion, il n'y a pas d'argument pour préférer une primo-prescription d'oxycodone par rapport à la morphine, que ce soit concernant le profil d'effet indésirable, l'efficacité ou encore les caractéristiques pharmacocinétiques. Ceci est particulièrement vrai chez la personne âgée en raison du risque d'interactions pharmacocinétiques avec l'oxycodone, du potentiel surdosage lié à sa lipophilie, de sa biodisponibilité variable et de sa liaison plus importante aux protéines plasmatiques comparés à la morphine.

Références :

- (1) Gomas JM. Petite histoire de la douleur et de la morphine... Ou tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur l'histoire des antalgiques et de la douleur sans oser le demander...! Courrier de l'Algologie 2004 ; N° 2 Juin :61-66.
- (2) ANSM. Etat des lieux de la consommation des opioïdes en France. Février 2019. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/antalgiques-opioides-lansm-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-france>
- (3) Brunton LL, Knollmann BD ed. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 14th Ed. New York: McGraw Hill; 2023.
- (4) Table pratique d'équiantalgie des opioïdes forts dans la douleur cancéreuse par excès de nociception (Fédération des activités de soins palliatifs et de soins de support du CHU de Grenoble - Octobre 2016). Disponible sur: https://sfap.org/system/files/table_pratique_dequiantalgie_octobre_2016.pdf
- (5) HUG. Place de l'oxycodone dans le traitement de la douleur du patient polymorbide. CAPP-INFO N° 62 -avril 2013
- (6) Behzadi M, et al. Opioids and cardiac arrhythmia: a literature review. Med Princ Pract 2018;27:401-414.
- (7) Base de données publique des médicaments. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- (8) Tan HP et al. The effectiveness of intravenous oxycodone in the treatment of acute postoperative pain: a systematic review. J Perianesthesia Nurs. 2018;33:865-879.
- (9) HAS. Oxycontin-Oxynorm-Oxynormoro (Oxycodone (chlorhydrate d')).Historique des avis. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983211/fr/oxycontin-oxynorm-oxynormoro-oxycodone-chlorhydrate-d
- (10) Capriz F et al. Consensus multidisciplinaire d'experts en douleur et gériatrie : utilisation des antalgiques dans la prise en charge de la douleur de la personne âgée (hors anesthésie). Douleurs 2017;18:234-247.

- 
- (11) Weschules DJ et al. Toward evidence-based prescribing at end of life: a comparative analysis of sustained-release morphine, oxycodone, and transdermal fentanyl, with pain, constipation, and caregiver interaction outcomes in hospice patients. *Pain Med* 2006;7(4):320-9.
 - (12) Ericson L et al. Opioid rotation in patients initiated on oxycodone or morphine: a register study. *J Pain Res.* 2013;6:379-386.
 - (13) Riley J et al. Morphine or oxycodone for cancer-related pain? A randomized, open-label, controlled trial. *J Pain Symptom Manage.* 2015;49:161-172.
 - (14) Guo KK et al. Comparison of analgesic effect of oxycodone and morphine on patients with moderate and advanced cancer pain: a meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2018;18:132.
 - (15) Schmidt-Hansen M et al. Efficacy, tolerability and acceptability of oxycodone for cancer-related pain in adults: an updated Cochrane systematic review. *BMJ Support Palliat Care.* 2018;8:117-118.
 - (16) Remillard D et al. Oxycodone's unparalleled addictive potential: is it time for a moratorium? *Curr Pain Headache Rep.* 2019;23:15.
 - (17) Kibaly C et al. Oxycodone in the opioid epidemic: high 'liking', 'wanting', and abuse liability. *Cell Mol Neurobiol.* 2021;41:899-926.

Détournement du méthylphénidate en Aquitaine

Dr Sophie Miremont, Dr Ghada Miremont-Salamé, Dr Amélie Daveluy, Centre d'addictovigilance de Bordeaux

Méthylphénidate : rappels

Le méthylphénidate (MPH) est un médicament stimulant du système nerveux central par une action sympathomimétique indirecte, disponible en France par voie orale dans différentes spécialités, avec une forme de libération immédiate et plusieurs formes de libération modifiée (LM) ou prolongée (LP). Ce médicament est le seul possédant une Autorisation de Mise sur le Marché[□] (AMM) en France pour la prise en charge du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de plus de 6 ans, et cette indication concerne toutes les spécialités. Le MPH n'est indiqué dans le TDAH que « dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale » et « lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes ». Ces mesures correspondent à[□] une prise en charge psychologique, éducative et sociale, qui constitue le traitement de première intention du TDAH. Si elles ne s'avèrent pas suffisantes, elles doivent cependant être poursuivies lors de l'instauration du traitement médicamenteux et tout au long de celui-ci. (1)

Concerta[®] LP, son générique Méthylphénidate Viatrix[®] LP et Me[□]dikinet[®] LM ont une AMM pour le TDAH de l'adulte mais uniquement dans le cadre d'une poursuite de traitement qui était déjà[□] instauré[□] dans l'enfance ou adolescence. Il faut également qu'ait été mis en évidence « un impact fonctionnel modéré à[□] sévère sur au moins deux composantes (professionnelle et/ou universitaire, sociale y compris familiale) » et que la présence de symptômes du TDAH ait bien été établie dans l'enfance. (1)

Ritaline[®] LP a eu une extension d'AMM pour le TDAH de l'adulte en avril 2021. C'est donc la seule spécialité qui a l'indication pour une instauration de traitement chez l'adulte.

Concernant les différentes spécialités, seule Ritaline[®] à[□] libération immédiate est indiquée dans la narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil, chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

Conditions de prescription et délivrance

Le MPH a une structure proche de celle des amphétamines. Son potentiel d'abus et de dépendance est bien connu et c'est pour cette raison que ce médicament est classé sur la liste des stupéfiants et sur la liste des médicaments susceptibles de faire l'objet d'abus, détournement ou mésusage. (2) Son remboursement par l'assurance maladie dépend donc de l'inscription par le médecin, sur l'ordonnance, du nom du pharmacien chargé[□] de la délivrance du traitement (L.162-4-2 du code de la sécurité sociale). (3) Enfin, ce médicament ayant des indications nécessitant un diagnostic et un suivi particuliers, il est soumis à[□] une prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie. Jusqu'en 2021, cette prescription devait être réalisée par un spécialiste à[□] l'hôpital. Le 13 septembre 2021, elle a été ouverte aux spécialistes précités exerçant en ville. (4) Le renouvellement de cette prescription peut être fait par tout médecin et le patient doit présenter l'ordonnance initiale du spécialiste datant de moins d'un an à[□] chaque délivrance.

Abus et détournement du méthylphénidate

Les premiers cas d'abus et dépendance au MPH datent du début des années 60 aux Etats-Unis. (5) Après la mise sur le marché de la première spécialité de MPH en France en 1995, les premiers cas d'abus et détournement ont été détectés en 2000. Il s'agissait de patients traités par MPH et leur entourage adulte. Par la suite, le profil des patients a basculé[□] vers des personnes usagères de substances psychoactives ayant des antécédents de consommation par voie intraveineuse (IV).

En 2011, une augmentation significative des détournements avec un cluster de cas d'abus dans la région PACA-Corse a été mise en évidence en particulier via l'enquête OPPIDUM menée essentiellement en structures spécialisées CSAPA (Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) et CAARUD (Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues) (6).

Plus récemment, des signaux évoquant une augmentation du détournement de MPH ont été détectés en Aquitaine. Une étude rétrospective descriptive des données du Centre d'Addictovigilance de Bordeaux impliquant le MPH a été menée (2004-2022) et un questionnaire a été adressé en mai-juin 2022 à des pharmaciens d'officine pour recueillir leur expérience concernant l'abus et le respect des conditions de prescription et délivrance du MPH. Cette étude montre que :

- En Aquitaine, 40 cas ont été signalés, dont 75 % étaient graves (2 décès) ; 2 pics ont été observés, en 2014 (n=6) et en 2020 (n=9). Le sex-ratio était de 3,3, l'âge médian 33,5 ans. La spécialité était Ritaline[®] dans 77,5 % des cas, la voie d'administration était IV dans 55 % des cas ; la cocaïne était associée dans 35 % des cas, la morphine dans 30 %. Les conséquences médicales les plus fréquentes

étaient locales (infection, éruption, nécrose cutanée, saignements, œdèmes) en lien avec l'injection (50 %) et neuropsychiatriques (25%).

Vingt-trois ordonnances suspectes de falsification impliquant le MPH ont été recueillies. Avant 2018, une à deux étaient déclarées par an. On observe un **pic en 2021** avec 10 ordonnances qui proviennent de Bordeaux, rédigées par un même médecin, impliquant Ritaline®.

Dans l'enquête OPPIDUM (6), le méthylphénidate a été cité 38 fois entre 2016 et 2021. Depuis 2018, la proportion de cas est stable au niveau national (0,7 %) **mais plus haute et en augmentation en Aquitaine** (2,2 % en 2018, 2,8 % en 2021). Le sex-ratio est de 2,3, l'âge médian 36 ans. Tous impliquent Ritaline®, le plus souvent par voie IV (76,9 %), obtenue par *deal* dans six cas et *via* une ordonnance dans cinq cas.

- En ce qui concerne l'étude auprès des pharmaciens d'officine, 76 questionnaires ont été complétés, dont 38 en Gironde. Cinq pharmacies, toutes en Gironde (13,2%), ont déclaré avoir déjà eu des demandes abusives de MPH.

Récemment, le cas d'une femme décédée après injection de Ritaline® qu'elle avait obtenue sur prescription d'un médecin généraliste vient encore confirmer le signal et impose de **rappeler les conditions de prescription et de délivrance de ce médicament à risque. La primo-prescription annuelle par le médecin spécialiste doit être systématiquement demandée, en particulier s'il s'agit d'une première délivrance de MPH pour ce patient dans la pharmacie.**

Références :

- (1) HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 17 novembre 2021 sur une nouvelle indication du méthylphénidate.
- (2) Arrêté du 1er avril 2008 relatif à la liste de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif, pris en application de l'article L. 162-4-2 du code de la sécurité sociale-Légifrance. Article 1- Disponible : https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000018604407
- (3) Article L162-4-2 - Code de la sécurité sociale - Prise en charge par l'assurance maladie de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif.
- (4) VIDAL. TDAH: la prescription de méthylphénidate peut désormais être initiée en ville. Disponible : <https://www.vidal.fr/actualites/27908-tdah-la-prescription-de-methylphenidate-peut-desormais-etre-initiee-en-ville.html>
- (5) Djezzar S et al. Données françaises sur le potentiel d'abus et de dépendance du méthylphénidate. *Cour Addict* 2015;17:24-27.
- (6) Micallef J et al. Détection des signaux du réseau français d'addictovigilance : méthodes innovantes d'investigation, illustrations et utilité pour la santé publique. *Thérapie* 2019;74:579-590

RÉPONSE

Mr F., suivi pour un cancer colorectal, bénéficie d'une perfusion de Ferinject® 1 gramme (carboxymaltose ferrique) dans un contexte de dénutrition. Deux jours plus tard, le bilan biologique retrouve une hypophosphatémie à 0,9 mmol/l (valeur normale avant la perfusion), d'aggravation progressive avec un nadir à 0,51 mmol/l. Cette hypophosphatémie nécessite l'introduction d'un traitement IV par PHOCYTAN® majoré jusqu'à 8 ampoules/jour. Les dosages de la PTH et de la vitamine D reviennent normaux. La phosphaturie est augmentée à 66 pg/ml. Votre pharmacovigilant évoque le rôle du Ferinject® dans la survenue de l'hypophosphatémie. A votre avis, pour quelles raisons ?

Dr Nassir MIRFENDERESKI, Dr Sylvie FAVRELIERE, Centre de pharmacovigilance de Poitiers

Sur le plan chronologique, le Ferinject® est le dernier médicament introduit. La phosphatémie est par ailleurs normale avant l'administration du Ferinject®. Sur le plan sémiologique, le bilan étiologique exclut une hyperparathyroïdie et une carence en vitamine D.

Enfin, sur le plan bibliographique, le RCP de Ferinject® fait mention d'hypophosphatémies parfois symptomatiques avec ostéomalacie notamment chez les patients recevant plusieurs administrations à doses élevées, un traitement de longue durée ou encore chez les patients présentant des facteurs de risque d'hypophosphatémie (malabsorption des vitamines liposolubles et du phosphate, carence en vitamine D, atteintes rénales avec troubles de la réabsorption tubulaire du phosphate ou encore dénutrition).

Pour rappel, les spécialités de fer injectables actuellement disponibles en France comprennent le carboxymaltose ferrique Ferinject® ou l'hydroxyde ferrique-saccharose (Venofer® et ses génériques). L'incidence de l'hypophosphatémie biologiquement mesurée après les injections de Ferinject® peut aller jusqu'à 51% selon les séries de cas (1). Ces hypophosphatémies sont le plus souvent modérées et asymptomatiques. Glaspy *et al.* en 2021 décrivent une série de 15 cas sévères et symptomatiques après un traitement par fer injectable, **le plus souvent par carboxymaltose ferrique**. La plupart des hypophosphatémies survenaient après des doses répétées pendant un an ou plus, entraînant non seulement une ostéomalacie, mais généralement des preuves radiologiques de fractures (2).

Sur le plan mécanistique, le métabolisme phosphocalcique est dominé par une boucle de régulation impliquant l'hormone parathyroïdienne, la PTH (ou parathormone) et le calcitriol, métabolite actif de la vitamine D. La PTH diminue la réabsorption tubulaire rénale du phosphate, contribuant ainsi à une baisse de la phosphatémie. Il est probable qu'une autre hormone, le *fibroblast growth factor* (FGF23), joue un rôle significatif sur l'homéostasie phosphocalcique par son action inhibitrice sur la réabsorption rénale du phosphate et sur la synthèse de calcitriol. Le fer injectable, et plus particulièrement l'administration de carboxymaltose ferrique, est associé à une augmentation significative des taux de FGF23, aboutissant à une augmentation de l'excrétion rénale des phosphates et à une hypophosphatémie.

L'incidence des hypophosphatémies reste mal connue chez les patients traités en situation réelle de soins par des spécialités de fer injectable. Dans ce contexte, leur déclaration auprès de votre CRPV est indispensable pour mieux connaître le profil de sécurité des spécialités de fer injectable.

Références :

- (1) Aubry-Rozier B et al. Bilan phosphocalcique perturbé dans le cadre d'une fragilité osseuse : des clés pour le praticien. Rev Med Suisse 2017; 13:838-43.
- (2) Glaspy JA et al. Intravenous iron-induced hypophosphatemia: an emerging syndrome. Adv Ther 2021; 38:3531-3549.

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).