



# LETTRE D'INFORMATION

## PHARMACOVIGILANCE DE BRETAGNE

R E N N E S      B R E S T

PHARMACOVIGILANCE – PHARMACOEPIDEMOLOGIE – INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

### N°2 AVRIL-MAI-JUIN 2023

VOS NOTIFICATIONS AU CRPV.....	1
Interaction inhibiteur calcique/bêtabloquant sous forme de collyre.....	1
VOS QUESTIONS AU CRPV.....	3
Valproate et azoospermie.....	3
Interaction Selincro®/méthadone.....	5
INFORMATIONS ANSM.....	5
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves.....	5

#### VOS NOTIFICATIONS AU CRPV

##### Interaction inhibiteur calcique/bêtabloquant sous forme de collyre

*Une femme âgée de 55 ans présentant une tachycardie jonctionnelle de Bouveret a l'habitude de prendre, lors de la survenue d'épisodes de palpitations, un comprimé de 240 mg de vérapamil. Un traitement par collyre bêtabloquant (cartéolol - Carteol®) 1 goutte par jour dans chaque œil est introduit chez cette patiente devant la découverte d'un glaucome. Il est très bien toléré pendant 1 mois et demi jusqu'à ce que la patiente présente un épisode de palpitations et prenne un comprimé de vérapamil. Quelques heures après la prise, la patiente présente un malaise avec hypotension sévère permanente et bradycardie sinusale à 35 bpm, sans argument pour une cause ischémique à l'ECG. Elle est hospitalisée en réanimation pour choc cardiogénique résolutif sous adrénaline et isoprénaline. C'était la première fois que la patiente prenait du vérapamil depuis l'introduction du collyre bêtabloquant.*

Cette observation nous donne l'occasion de faire un point sur les effets indésirables (EI) cardiaques du vérapamil et plus particulièrement en association avec un collyre bêtabloquant. Ce cas illustre également qu'un médicament sous forme de collyre peut entraîner des effets systémiques et doit être pris en compte dans le traitement d'un patient.

#### CONCERNANT LE VERAPAMIL

Le vérapamil, en tant qu'antagoniste calcique, bloque les canaux calciques voltage dépendants de type L et a un effet bradycardisant.

##### Données de la monographie

La monographie de l'Isoptine® (vérapamil) mentionne, parmi les EI, des affections cardiaques à type de bradycardie (fréquente), palpitations et tachycardie (peu fréquentes), bloc auriculo-ventriculaire (BAV 1<sup>er</sup>, 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> degré), insuffisance cardiaque, pause sinusale, bradycardie sinusale et asystolie (fréquence inconnue). Il est par ailleurs précisé qu'en cas de surdosage, des troubles conductifs graves ont été rapportés : BAV de haut degré, arrêt sinusal voire choc cardiogénique ainsi que des hypotensions sévères et des convulsions.

##### Données de Micromedex

La base de données Micromedex recense le choc cardiogénique parmi les EI du vérapamil. Des cas

d'hypotension grave, de bradycardie, de bradyarythmies graves et d'asystolie sont survenus en présence d'une hypotension préexistante ou au cours d'un traitement concomitant avec des bêtabloquants [1-3].

##### Données de la littérature

Dans la littérature, Stajer et al. ont décrit le cas d'une femme de 78 ans présentant depuis un mois une aggravation de son insuffisance cardiaque. Elle a dans un premier temps reçu de la digoxine, des diurétiques et de l'énalapril, avec une amélioration symptomatique au cours des 5 jours suivants. Une **dose unique de vérapamil** (80 mg) a été administrée à J5 pour contrôler une tachycardie ventriculaire persistante. Au cours des trois heures qui ont suivi, la tension artérielle a chuté de 120/80 à 60/40 mmHg, et le rythme cardiaque de 120 à 65 bpm (la fibrillation auriculaire demeurant). Au bout de quatre heures, la patiente, ne réagissant plus, a été traitée par assistance respiratoire, dobutamine, norépinephrine et gluconate de calcium. La concentration sérique de vérapamil était de 0,36 mg/L à H5 après la prise, diminuant à 0,15 mg/L à H11. La première valeur était élevée, probablement en raison d'une altération de la fonction hépatique. Les auteurs

concluaient qu'une **dose thérapeutique orale unique de vérapamil peut entraîner un effet toxique grave chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque avancée même en l'absence de prise de bêtabloquants** [4].

Nanda et al. ont par ailleurs rapporté le cas d'un homme de 58 ans, ayant pour seul antécédent une fibrillation auriculaire (FA) chronique. Le patient s'est vu prescrire du vérapamil à libération modifiée (240mg/j) pour une arythmie. Douze heures après la première prise, il présentait des extrémités froides et cyanosées, une fréquence cardiaque à 52 bpm et une hypotension à 85/40 mmHg, prises en charge à l'hôpital. Le patient a d'abord été traité par atropine et par remplissage, mais la situation s'est dégradée (TA non mesurable, pouls impalpables). L'évolution a ensuite été favorable grâce au traitement correcteur (soutien respiratoire et inotrope, chlorure de calcium IV). Les auteurs concluaient que l'effet dépresseur sur le myocarde doit toujours être évoqué avec le vérapamil car **il peut conduire à un choc cardiogénique, quelle que soit la dose et la durée du traitement** [5].

### Données de la Base Nationale de Pharmacovigilance

De **très rares cas de choc cardiogénique** associés au vérapamil comme seul médicament suspect (sans traitement bêtabloquant concomitant et en dehors d'un contexte de surdosage) sont enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV).

## CONCERNANT L'INTERACTION ENTRE VERAPAMIL ET CARTEOLOL

### Données de la monographie

La recherche d'interaction entre le Cartéol® collyre et l'Isopline® détecte une **association déconseillée**, par addition des effets des deux médicaments (vérapamil et bêtabloquants, y compris sous forme de collyres). Le mécanisme de cette interaction correspond à une **synergie des effets** thérapeutiques et **toxiques**. D'autres mécanismes pourraient intervenir comme l'inhibition par les bêtabloquants de la tachycardie réflexe qui fait suite à la prise des antagonistes calciques. Le risque de l'interaction concerne des troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), des troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et une défaillance cardiaque. Concernant la conduite à tenir, il est indiqué qu'**une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement**.

### Données de Micromedex

Micromedex recense l'interaction entre vérapamil et cartéolol avec un **niveau de gravité élevé**. Cette base de données rapporte que l'utilisation concomitante du vérapamil et d'un bêtabloquant a conduit à **au moins 13 cas signalés de choc cardiogénique**, dont 2 chez des patients de moins de 30 ans et 9 chez des patients de plus de 50 ans. L'apparition du choc a été rapide (dans les heures suivant la première dose) ou retardée (jusqu'à un an après), la plupart des cas ayant été signalés dans les heures ou les jours suivant l'exposition à l'association. Les symptômes associés étaient un œdème pulmonaire, une bradycardie (jusqu'à 20 bpm) (y compris une bradycardie sinusale), un bloc cardiaque complet et une dissociation électromécanique.

### Données de la littérature

Concernant l'interaction entre vérapamil et bêtabloquants au sens large, une publication ancienne décrit le cas d'une

patiente de 67 ans souffrant d'insuffisance myocardique et de tachycardie qui avait été **stabilisée sous propranolol pendant 13 mois**. Après avoir reçu un **premier comprimé de vérapamil**, la patiente a présenté un **choc cardiogénique**, répondant au traitement correcteur qui a permis une évolution favorable [6].

Pour ce qui est de l'interaction entre vérapamil et bêtabloquants sous forme de collyres, la littérature à notre disposition rapporte un cas récent de bradycardie sévère induite par l'utilisation concomitante de cartéolol sous forme de collyre, de vérapamil et d'azilsartan chez une patiente de 84 ans souffrant de FA et d'une maladie rénale chronique [7]. La patiente était traitée **depuis quelques années par un collyre de cartéolol** et travoprost pour un glaucome et par azilsartan per os pour une hypertension. Suite à la survenue d'une FA paroxystique symptomatique, un **traitement par vérapamil** per os à la posologie de 40 mg deux fois par jour a été introduit. Avant l'instauration de ce traitement, la fréquence cardiaque (FC) se situait autour de 60-80 bpm. Cinq jours après le début du traitement, la patiente a été admise à l'hôpital pour un **état de choc** dû à une bradycardie sévère (FC à 24 bpm) et accompagné d'une hyperkaliémie. Après traitement correcteur (stimulation temporaire dans la veine jugulaire, gluconate de calcium, insulinothérapie) et arrêt du vérapamil et de l'azilsartan, l'état de choc s'est rapidement amélioré. Le collyre de cartéolol a été remplacé par du dorzolamide. La patiente a bénéficié de l'implantation d'un stimulateur cardiaque. L'évolution a été favorable. Les auteurs concluaient que **l'interaction entre azilsartan, vérapamil et cartéolol avait conduit à la bradycardie sévère. En outre, l'hyperkaliémie attribuée au vérapamil ou à l'azilsartan a pu contribuer à la survenue de cet EI**.

La littérature rapporte par ailleurs **plusieurs cas de bradycardie**, parfois sévère, chez des patients traités simultanément par du **vérapamil** (de manière ponctuelle ou chronique) et par un **autre collyre bêtabloquant**, le **timolol** [8-10].

Un bulletin australien de pharmacovigilance rapportait dès 1984 des EI à type de bradycardie et d'asystolie brève chez les patients traités par collyre de timolol et vérapamil par voie orale. En 1987, Pringle et MacEwen ont rapporté le cas d'un patient de 64 ans traité par timolol 0,5% et pilocarpine 2% (collyres) depuis deux ans et par vérapamil 160mg 2 fois/j depuis un an. Lors d'un examen clinique, une bradyarythmie sévère à 36 bpm a été observée chez le patient. Le vérapamil a été remplacé par de la nifédipine et, en 48h, la fréquence cardiaque s'est élevée à 78 bpm et un retour à un rythme sinusal a été observé. Les auteurs concluaient à une interaction entre vérapamil et timolol, ce dernier, administré par voie locale, pénétrant dans la circulation systémique [9]. Minish et al. ont quant à eux décrit un cas de bradycardie lors de l'introduction de timolol collyre chez une femme de 61 ans traitée depuis 5 ans par vérapamil et flécaïnide [10].

Enfin, une étude a été menée sur la base de pharmacovigilance américaine concernant l'interaction pharmacodynamique entre le vérapamil et les bêtabloquants, y compris le timolol. Le taux relatif de déclarations de bradycardie et de BAV était respectivement environ 3 et 5 fois plus élevé chez les patients utilisant à la fois le vérapamil et un bêtabloquant versus un bêtabloquant seul [11].

## Données de la BNPV

La BNPV ne comporte pas d'autre cas d'interaction entre le vérapamil et le cartéolol, mais d'exceptionnels cas d'interaction entre le vérapamil et le timolol administré sous forme de collyre, où au moins un autre médicament pris de manière concomitante est également impliqué.

Nous profitons de ce point pour signaler que la COMEDIMS du CHU de Rennes a élaboré un document appelant à la vigilance lors de l'emploi de médicaments sous forme de collyre.

[1] Sakurai H et al. Cardiogenic shock triggered by verapamil and atenolol. A case report of therapeutic experience with intravenous calcium. *Jpn Circ J* 2000; 64: 893-986.

[2] Edoute Y et al: Cardiovascular adverse drug reaction associated with combined b-adrenergic and calcium entry-blocking agents. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 556-559.

[3] Benaim ME. Asystole after verapamil. *Br Med J* 1972; 2: 169-170.

[4] Stajler D et al. Cardiogenic shock following a single therapeutic oral dose of verapamil. *Int J Clin Pract* 2001; 55(1): 69-70.

[5] Nanda U et al. Modified release verapamil induced cardiogenic shock. *Emerg Med J* 2005; 22(11): 832-3.

[6] Denis B et al. Verapamil and beta-blockers: a hazardous therapeutic combination (letter). *Nouv Presse Med* 1977; 66: 2075.

Suite la survenue de ce cas, il nous a semblé intéressant de rappeler que :

- Le passage systémique des bêta bloquants sous forme de collyre n'est pas négligeable.
- Les prescriptions peuvent émaner de différents professionnels de santé et il est donc nécessaire de veiller à interroger le patient à propos de l'ensemble de ces traitements, y compris les collyres.

[7] Arai et al. Bradycardia Shock Caused by the Combined Use of Carteolol Eye Drops and Verapamil in an Elderly Patient with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Intern Med* 2021; 60(1): 79-83.

[8] Sinclair NI and Benzie JL. Timolol eye drops and verapamil—a dangerous combination. *Med J Aust* 1983; 1(12): 548.

[9] Pringle SD and MacEwen CJ. Severe bradycardia due to interaction of timolol eye drops and verapamil. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294(6565): 155-6.

**Remerciements :** Dr Benoit PAINVIN (Réanimation Médicale - CHU Rennes)

## VOS QUESTIONS AU CRPV

### Valproate et azoospermie

*Un patient me signale une infertilité par azoospermie, il est traité par acide valproïque et lamotrigine pour une épilepsie généralisée. Est-ce décrit ?*

Après recherche dans la littérature, la lamotrigine ne semble pas décrite pour induire des troubles de la fertilité masculine. En revanche, il existe des données concernant l'acide valproïque.

#### QUELQUES RAPPELS CONCERNANT LE VALPROATE

L'acide valproïque ou valproate (VPA) est utilisé dans le traitement de l'épilepsie. Le divalproate de sodium et le valpromide sont utilisés dans les troubles bipolaires et sont métabolisés en acide valproïque.

Le VPA et ses dérivés ont des **effets tératogènes** connus **en cas de prise maternelle pendant la grossesse**, exposant à un risque élevé de malformations congénitales. Par ailleurs, l'exposition *in utero* au VPA est associée à un risque accru de troubles neuro développementaux. Dans l'épilepsie, le VPA est contre-indiqué :

- Pendant la grossesse, sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée.
- Chez les filles et femmes en âge de procréer sauf si :
  - o Les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés.
  - o Et toutes les conditions du programme de prévention des grossesses chez les patientes traitées par VPA (mentionnées ci-dessous) sont remplies.

Dans les épisodes maniaques des troubles bipolaires, le divalproate et le valpromide sont contre-indiqués :

- Pendant la grossesse ;
- Chez les femmes en âge de procréer sauf si :
  - o Les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés.
  - o Et toutes les conditions du programme de prévention des grossesses chez les patientes traitées par VPA (mentionnées ci-dessous) sont remplies.

#### DONNEES SUR VPA ET TROUBLES DE LA FERTILITE MASCULINE

##### Données du Résumé des Caractéristiques du Produit

Les **troubles de la fertilité masculine** sont cités comme rares dans les monographies Vidal des spécialités de VPA. Il est précisé que « *chez l'homme, l'administration du valproate peut nuire à la fertilité (diminution de la mobilité des spermatozoïdes en particulier). Dans quelques cas, ces troubles de la fertilité sont réversibles après au moins 3 mois d'arrêt du traitement. Dans un nombre limité de cas, il a été rapporté qu'une réduction importante de la posologie est susceptible d'améliorer la fertilité. Cependant, dans d'autres cas, la réversibilité de ces troubles de la fertilité masculine n'est pas connue* ».

Cette **mention** a été **rajoutée aux RCP en juillet 2022** suite à de nouvelles données recueillies dans le cadre de l'évaluation continue au niveau européen du VPA et dérivés (cf. point d'information ANSM : <https://ansm.sante.fr/actualites/valproate-et-derives-mise-a-jour-des-informations-sur-le-risque>)

L'ANSM préconise que les patients qui auraient un projet de parentalité soient informés de ce risque, afin que la possibilité d'une adaptation de leur traitement soit discutée.

##### Données du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

« *Chez l'animal, l'acide valproïque peut entraîner une atteinte réversible de la spermatogénèse et une atrophie testiculaire.* »

Chez l'homme, quelques **atteintes des fonctions de la reproduction** ont été rapportées :

- **Altération du spermogramme** avec diminution du nombre, de la motilité et des formes typiques des spermatozoïdes. Ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement. Une dose-dépendance, étudiée chez un seul patient, a été observée.
- **Anomalies du bilan hormonal** avec notamment diminution de la testostérone et de la FSH, et augmentation de la DHEAS (déhydroépiandrosterone).
- Quelques **troubles de la fonction érectile**.
- Légère **diminution du volume testiculaire** ».

### Données de la littérature

Plusieurs cas rapportés décrivent des troubles de la fertilité sous VPA. On peut notamment citer :

- Le cas d'un homme de 36 ans sous VPA + lamotrigine, ayant essayé de concevoir un bébé sans succès pendant 6 mois. Le bilan a retrouvé un faible nombre de spermatozoïdes avec une mobilité et une morphologie altérées. Le VPA a été remplacé par le lévétiracétam puis par le clobazam devant la recrudescence des crises. Trois mois après l'arrêt du VPA, un nouveau spermogramme a montré une amélioration globale de la qualité du sperme ; 8 mois après l'arrêt, un bébé a pu être conçu. Suite à la réintroduction du VPA à plus faible dose, la concentration et la mobilité des spermatozoïdes s'est maintenue dans les normes, mais leur morphologie s'est de nouveau détériorée (2).
- Le cas d'un homme de 34 ans sous VPA, présentant un problème d'infertilité depuis 3 ans. Initialement sous VPA 500 mg/j, son spermogramme était dans les normes. Suite à l'augmentation de la posologie à 1000 mg/j, une oligoasthénospermie a été observée. La posologie a encore été augmentée à 1500 mg/j, suite à quoi le spermogramme a montré une azoospermie. Le VPA a été arrêté progressivement et switché pour la lamotrigine. Son spermogramme s'est normalisé 9 mois plus tard, et il a pu concevoir un bébé 11 mois après l'arrêt du VPA (3).
- Les cas de deux patients de 37 et 41 ans, sous VPA depuis plus de 10 ans, qui présentaient un problème d'infertilité depuis 5 à 7 ans, avec oligoasthénospermie au spermogramme. Le VPA a été arrêté et switché pour de la phénytoïne dans les 2 cas. Une amélioration du spermogramme a été constatée les mois suivants, et les 2 patients ont pu concevoir 15 mois après l'arrêt du VPA (4).
- Le cas d'un homme de 28 ans qui avait pu concevoir un enfant alors qu'il était traité par VPA 1500 mg/j. La posologie du VPA a été augmentée à 3500 mg/j. Suite à cela, il a tenté sans succès de concevoir un enfant pendant 5 ans ; son spermogramme montrait un faible nombre de spermatozoïdes et une absence de mobilité. Le VPA a été remplacé par du felbamate et 4 mois plus tard, le couple a conçu des jumeaux. Un contrôle du spermogramme 3 mois plus tard a montré une amélioration du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes (5).

Par ailleurs, dans une étude en ouvert (6), Markoula et al. ont étudié l'impact d'un switch d'antiépileptique chez 17 hommes traités par VPA et présentant une infertilité depuis au moins 12 mois. Ces patients ont été switchés vers le lévétiracétam ou la lamotrigine, permettant une amélioration significative de certains paramètres du spermogramme (motilité totale, morphologie). Deux patients ont conçu un enfant respectivement 2 et 3,5 mois après l'arrêt du VPA ; un 3ème a pu concevoir après une diminution de la posologie du VPA (passage de 1500 à 500mg/j).

### Données de la base nationale de pharmacovigilance

Il existe d'exceptionnels signalements d'anomalies du sperme sous VPA sans autre médicament suspect ; ces cas décrivent une oligospermie +/- asthénospermie/tératospermie chez des hommes de 28 à 38 ans sous VPA au long cours.

L'imputabilité du VPA est douteuse dans tous les cas (soit le traitement a été poursuivi, soit l'évolution à l'arrêt n'est pas précisée).

### HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Les **mécanismes** pouvant expliquer la survenue d'hypofertilité sous VPA ne sont **pas élucidés**. Les **hypothèses** sont **multiples** (2 ; 7) : i) **altération de la sécrétion des hormones sexuelles** par l'hypophyse via une modulation de la transmission GABAergique, ii) **inhibition directe des fonctions endocrines testiculaires**, iii) **induction d'un stress oxydatif** ou encore iv) **induction d'un déficit en L-carnitine par le VPA**, cet acide aminé jouant un rôle important dans le métabolisme, la maturation et la motilité des spermatozoïdes. Certains auteurs suggèrent d'ailleurs qu'une supplémentation en L-carnitine pourrait être bénéfique chez les patients présentant une oligospermie et/ou une asthénospermie (mais l'efficacité d'une telle mesure chez les patients sous VPA n'est pas démontrée) (7).

**Au total**, les troubles de la fertilité masculine sont rapportés de façon rare avec le VPA, en lien avec des anomalies du spermogramme. Ces observations ont d'ailleurs conduit à l'ajout récent par l'ANSM d'une mention dans le RCP du VPA afin d'informer médecins et patients. Dans les cas publiés, les troubles de la fertilité sous VPA ont régressé plusieurs mois après l'arrêt du médicament (et dans un cas, après réduction de la posologie).

**En pratique**, penser à la possible imputabilité du VPA en cas de troubles de la fertilité sans autre étiologie chez un homme traité. Les patients qui auraient un projet de parentalité doivent être informés de ce risque, afin qu'une adaptation du traitement soit discutée.

### VPA et risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants après exposition paternelle

A noter qu'une évaluation européenne est en cours concernant un **risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux** chez les enfants dont le **père a été traité par VPA dans les mois précédant la conception** : voir le point de l'ANSM de mai 2023 sur le sujet : <https://ansm.sante.fr/actualites/evaluation-europeenne-du-risque-potentiel-de-troubles-neurodeveloppementaux-chez-les-enfants-dont-le-pere-a-ete-traite-par-valproate-dans-les-mois-precedant-la-conception#:~:text=Ce%20risque%20varie%20entre%205,une%20exposition%20maternelle%20au%20valproate>

Cette problématique fera l'objet d'un point dans une prochaine lettre d'information quand plus de données seront disponibles (l'étude citée n'étant pas encore publiée), car ces données préliminaires ne permettent pas de proposer une conduite à tenir.

1. Wu D et al. The effects of oxcarbazepine, levetiracetam, and lamotrigine on semen quality, sexual function, and sex hormones in male adults with epilepsy. *Epilepsia* 2018; 59(7): 1344-1350.
2. Tallon E et al. Reversible male infertility with valproate use: A review of the literature. *Epilepsy Behav Rep* 2021; 16: 100446.
3. Kose-Ozlece H et al. Alterations in semen parameters in men with epilepsy treated with valproate. *Iranian Journal of Neurology* 2015; 14 (3): 164-167.
4. Hayashi T et al. Improvement of oligoasthenoospermia in epileptic patients on switching anti-epilepsy medication from sodium valproate to phenytoin. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 2005; 39 (5): 431-432.
5. Yerby MS et al. Male infertility: possible association with valproate exposure. *Epilepsia* 1999; 40: 520-521.

## Interaction Selincro®/méthadone

*Un collègue m'interroge sur l'interaction Selincro®/méthadone. Qu'en est-il de ce risque ?*

En juin 2016, les CRPV bretons avaient fait un point dans leur lettre d'information sur le risque d'interaction entre le Selincro® (nalméfène, indiqué pour réduire la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé) et les agonistes opioïdes, conduisant à un syndrome de sevrage en opioïdes [1].

En effet, le **nalméfène** est un modulateur du système opioïde, **antagoniste des récepteurs opioïdes  $\delta$  et  $\mu$  et agoniste partiel des récepteurs  $\kappa$** . Il est **sélectif des récepteurs  $\mu$** , dont il se dissocie lentement. Sa **demi-vie moyenne d'élimination est aux alentours de 13h**. Du fait de ce mécanisme d'action, il ne doit pas être utilisé avec les agonistes opioïdes.

En **mars 2015**, l'information dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (**RCP**) du Selincro® a été **renforcée après que plusieurs cas de syndrome de sevrage**, consécutifs à l'utilisation concomitante de **Selincro® et de buprénorphine**, ont été signalés. Ainsi, le RCP du Selincro® mentionne clairement qu'outre une **contre-indication avec les analgésiques opioïdes**, le nalméfène est également contre indiqué avec les **médicaments de substitution aux opioïdes de type agoniste** (ex : méthadone) ou **agoniste partiel** (ex : buprénorphine).

Le risque de survenue de syndrome de sevrage après prise de nalméfène peut survenir chez tout patient traité par dérivés opioïdes (morphine, fentanyl) ou médicaments de substitution aux opioïdes. Le risque est aussi décrit avec le lopéramide qui est un agoniste des récepteurs  $\mu$  intestinaux pouvant induire des effets centraux à forte dose. **Le syndrome de sevrage survient uniquement chez les patients traités par opioïdes qui chez qui le nalméfène est introduit**. A l'inverse, si un opioïde est ajouté chez un patient déjà traité de manière régulière par nalméfène, le risque n'est pas celui d'un syndrome de sevrage mais d'une moindre efficacité de nalméfène plutôt d'une moindre voire d'une absence d'efficacité de l'opioïde [2].

**Malgré le renforcement du RCP** du Selincro®, la **persistance de cas graves** (ex : avec hospitalisation) de syndrome de sevrage a conduit l'ANSM et le laboratoire commercialisant le Selincro® à produire des **mesures additionnelles de réduction du risque en juin 2020 et mises à jour en juin 2022** (ex : guide patient remis lors de l'instauration du traitement par Selincro® axé sur le bon usage et l'observance du traitement, guide médecin rappelant le bon usage de la spécialité et les modalités de suivi psychosocial) [3, 4].

Des **cas sont toujours identifiés** dans la base nationale de pharmacovigilance. Ainsi, à titre d'exemple, depuis juin 2020, les CRPV bretons ont été destinataires de 3 cas de syndrome de sevrage à la méthadone suite à l'introduction de nalméfène. Ces cas témoignent de la persistance de la co-prescription de ces deux classes thérapeutiques malgré les mesures de minimisation du risque.

1. [lettre d'info CRPV n°2 avril mai juin 2016 \(omeditbretagne.fr\) consulté le 9 juin 2023](#)
2. [VIGINEWS-4.pdf \(rfcrpv.fr\)](#)
3. [MARR - Nalméfène - ANSM \(sante.fr\)](#)

Le nalméfène est contre-indiqué chez les patients prenant un traitement opioïde (traitement de substitution ou autre opioïde)

Avant de prescrire du nalméfène, le médecin doit s'enquérir de toute exposition de son patient aux opioïdes (le nalméfène et les opioïdes ne sont pas forcément prescrits par le même médecin).

Avant de délivrer du nalméfène, le pharmacien doit informer le patient du risque d'interaction.

**Remerciements** : Pr Romain MOIRAND (Service des maladies du foie - CHU Rennes)

## INFORMATIONS ANSM

### Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves

*L'ANSM a publié le 27/04/2023 un point d'actualité rappelant les risques infectieux associés aux AINS ainsi que les règles de bon usage de ces médicaments.*

#### QUELQUES RAPPELS

En septembre 2018, les CRPV bretons avaient fait un point détaillé sur risque infectieux et AINS [1].

#### Résultats de l'enquête nationale de pharmacovigilance et communication de l'ANSM en 2019

Le 18 avril 2019 [2], l'ANSM avait communiqué les résultats et conclusions de l'enquête nationale de pharmacovigilance, menée par les CRPV de Tours et Marseille, mise en place en 2018 pour investiguer le risque de **complications infectieuses graves associées à la prise** d'un AINS chez l'adulte et l'enfant en

se focalisant sur les deux AINS indiqués dans la fièvre et les douleurs légères à modérées les plus utilisés : l'**ibuprofène** et le **kétoprofène**.

Sur l'ensemble des cas rapportés depuis l'année 2000, 337 cas de complications infectieuses avec l'ibuprofène et 49 cas avec le kétoprofène avaient été retenus après avoir pris en compte uniquement les cas les plus graves chez des enfants ou des adultes (souvent jeunes) sans facteur de risque ni comorbidité.

Il s'agissait d'**infections sévères de la peau et des tissus mous** (dermohypodermes, fasciites nécrosantes...), de **sepsis**,

d'infections pleuropulmonaires (pneumonies compliquées d'abcès, de pleurésie), d'infections neurologiques (empyèmes, abcès cérébraux...) ou ORL compliquées (cellulites, médiastinites...), à l'origine d'hospitalisations, de séquelles voire de décès.

Ces complications infectieuses (essentiellement à Streptocoque ou à Pneumocoque) avaient été observées après de très courtes durées de traitement (2 à 3 jours), y compris lorsque la prise d'AINS était associée à une antibiothérapie.

Elles étaient survenues alors que l'ibuprofène ou le kétoprofène étaient prescrits ou pris en automédication contre la fièvre mais également dans de nombreuses autres circonstances telles que des atteintes cutanées bénignes d'aspect inflammatoire (réaction locale, piqure d'insecte...), des manifestations respiratoires (toux, infection pulmonaire...) ou ORL (dysphagie, angine, otite...).

L'analyse de ces cas ainsi et des données de la littérature (études expérimentales et études de pharmacopidémie) suggérait que ces infections, en particulier à Streptocoque, pourraient être aggravées par la prise de ces AINS.

L'enquête mettait également en évidence la persistance d'une utilisation de ces AINS en cas de varicelle.

L'ANSM rappelait que les AINS sont déjà connus comme pouvant être à l'origine de complications cutanées bactériennes graves (fasciite nécrosante) lorsqu'ils sont utilisés au cours de la varicelle et doivent être évités dans ce cas. Dans ce contexte, l'ANSM mettait en garde les professionnels de santé, les patients et les parents sur ce risque de complications infectieuses graves susceptibles d'avoir des conséquences sérieuses pour la santé des patients.

### Analyse européenne et mesures de minimisation du risque

A la demande de l'ANSM, le Comité européen en charge de l'évaluation des risques et de la pharmacovigilance (PRAC) a analysé l'ensemble des données disponibles sur le risque de complications infectieuses et la prise d'AINS (ibuprofène et kétoprofène) [2].

Suite à cette analyse, le PRAC a conclu en avril 2020 que la prise d'ibuprofène ou de kétoprofène (par voies orale, rectale ou injectable) peut entraîner, lors de certaines infections, un masquage des symptômes comme la fièvre ou la douleur, conduisant à un retard de prise en charge du patient avec pour conséquence un risque de complications de l'infection.

Le PRAC a également conclu que ce risque concerne des infections bactériennes survenant dans un contexte de varicelle et de pneumonie.

Afin de réduire ce risque, le PRAC a recommandé que l'ensemble des documents d'information (notices pour les patients et/ou résumé des caractéristiques du produit) de toutes les spécialités contenant de l'ibuprofène ou du kétoprofène soient modifiées pour mentionner : i) le risque de masquer les symptômes d'une infection bactérienne ; ii) une recommandation aux médecins de suivre l'évolution de l'infection en cas d'utilisation de ces médicaments dans ce contexte ; iii) une recommandation aux patients de consulter leur médecin si les symptômes de fièvre et/ou de douleur persistent ou s'aggravent, et d'utiliser l'ibuprofène et du kétoprofène à la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement de ces symptômes.

### COMMUNICATION ANSM AVRIL 2023

Plusieurs cas de complications infectieuses d'issue parfois fatale chez des adultes et des enfants ayant pris des AINS, sur prescription ou en automédication, ont été rapportés en mars 2023 par des CRPV à l'ANSM. Ces complications peuvent survenir y compris en cas de co-prescription d'antibiotiques.

Dans un contexte de recrudescence des infections invasives à streptocoques A en avril 2023, l'ANSM a tenu à rappeler les risques infectieux associés aux AINS ainsi que les règles de bon usage de ces médicaments [2]. L'encart ci-après reprend les informations pour les patients et les professionnels de santé.

1. [lettre d'info des CRPV n°3 juillet août septembre 2018 \(rfcrpv.fr\)](#)

2. [Actualité - Anti-inflammatoires non stéroïdiens \(AINS\) et complications infectieuses graves - ANSM \(sante.fr\)](#)

✓ Privilégiez l'utilisation du paracétamol en cas de douleur et/ou de fièvre, notamment dans un contexte d'infection courante comme une angine, une rhinopharyngite, une otite, une toux, une infection pulmonaire, une infection dentaire, une lésion cutanée ou la varicelle.

✓ A retenir pour un bon usage des AINS en cas de douleur et/ou fièvre :

- Prescrire et utiliser les AINS à la dose la plus faible possible et sur la durée la plus courte possible (3 jours si fièvre, 5 jours si douleurs)
- Arrêter le traitement dès la disparition des symptômes
- Ne pas prendre en même temps un autre AINS
- Éviter les AINS en cas de varicelle.

✓ Parents, si la température de votre enfant ne dépasse pas 38,5° C, il n'est pas nécessaire de lui donner un médicament contre la fièvre. Des gestes simples permettent de le soulager, avant d'envisager l'administration d'un médicament contre la fièvre : lui enlever des épaisseurs de vêtements, sans le déshabiller complètement ; l'installer dans une pièce fraîche et aérée (entre 18 et 20°C). Donnez-lui souvent à boire de l'eau fraîche, même s'il ne vous le demande pas.

Si vous êtes actuellement traité au long cours par un anti-inflammatoire non stéroïdien, par exemple pour une pathologie rhumatismale, n'arrêtez pas votre traitement et rapprochez-vous de votre médecin si vous avez des doutes, notamment en cas de fièvre.

Tous les AINS sont contre-indiqués à partir du début du 6<sup>e</sup> mois de grossesse et leur utilisation doit se faire avec précaution avant cette période.

**Côtes d'Armor et Ille et Vilaine**

Centre Régional de Pharmacovigilance, Pharmaco-épidémiologie  
et Information sur le Médicament  
CHU Pontchaillou  
Site EHESP - Bâtiment Max Weber  
15 Avenue du Professeur Léon Bernard, 35043 RENNES  
Tel : 02.99.28.43.63 – Fax : 02.99.28.24.26

**Courriel : [pharmacovigilance@chu-rennes.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-rennes.fr)**

**Déclaration aussi possible sur :**

**INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES**

**Finistère et Morbihan**

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information  
sur le Médicament de Bretagne Occidentale  
CHU de Brest - Hôpital du Morvan  
2 avenue Foch  
29609 BREST Cedex  
Tel : 02.98.34.79.75 – Fax : 02.98.34.79.77

**Courriel : [crpv.brest@chu-brest.fr](mailto:crpv.brest@chu-brest.fr)**

**Directeur de la publication :** Madame Véronique ANATOLE-TOUZET, Directrice Générale du CHU Rennes

**Comité de Rédaction :** Eric BELLISSANT, Adeline DEGREMONT, Loyal EL ARIDI, Greta GOURIER, Corinne GUIHARD, Hélène JANTZEM, Catherine MOUCHEL, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Octave PUJET, Astrid PRIOUL, Lucie-Marie SCAILTEUX, Louise TRIQUET.

**Diffusion :** Lettre envoyée aux professionnels de santé de Bretagne ISSN-Dépôt légal juin 2023.

Suivez-nous sur Twitter !

@PharmacoRennes



Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance : @reseau\_crpv

