

Bulletin commun des Centres Régionaux de Pharmacovigilance d'Angers et de Nantes



N° 8
12.
2019

Cas Clinique

*Attention ! Pensez à réévaluer un traitement
par IEC/sartan ou AINS en cas de déshydratation* 2

Médicaments et population à risque

Antalgiques opioïdes et grossesse 3

Pharmacologie

Effet dit «antabuse» des médicaments 4

En direct des agences

5

Revue de la littérature

7

VIGINEWS

Médicaments et population à risque

Antalgiques opioïdes et grossesse

Dans le précédent numéro de *VigiNews*, nous avons présenté les données concernant l'exposition des antalgiques non opioïdes durant la grossesse, nous proposons ici de compléter cette rubrique par les antalgiques opioïdes. Selon leur efficacité antalgique, les opioïdes peuvent être classés en opioïdes dits « faibles » pour les douleurs modérées (niveau 2 OMS) et en opioïdes dits « forts » pour les douleurs modérées à fortes (niveau 3 OMS).

Codéine opioïdes « faibles » - niveau 2 OMS

La codéine est commercialisée sous forme associée au paracétamol ± aspirine ± ibuprofène dans plusieurs spécialités.

Les données portant sur les nouveau-nés exposés à la codéine au 1^{er} trimestre sont nombreuses et n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de malformation, de prématurité ou de faible poids à la naissance. La possibilité d'une faible augmentation des malformations cardiaques a été soulevée par des études de cohorte et de surveillance.

Une étude cas-témoin de 2011 de Broussard *et al* a mis en évidence une faible association entre la prise d'opioïdes au 1^{er} trimestre et le risque malformatif durant l'organogénèse (malformations cardiaques, spina bifida...) (OR (IC95%) : 1,8 à 2,7). Les opioïdes les plus représentés étaient la codéine (34,5%), l'hydrocodone (34,5%) et l'oxycodone (14,4%). Les auteurs concluent que ce risque était d'une augmentation modeste par rapport au risque de base des anomalies congénitales (2 à 3%). De plus, le biais de mémorisation est important dans cette étude. Ces données ne sont pas confirmées à ce jour.

A proximité du terme, il est conseillé de limiter la posologie et la durée de traitement en raison du risque de dépression respiratoire néonatale et de syndrome de sevrage survenant notamment lors d'une utilisation chronique de la codéine à dose thérapeutique. Le syndrome de sevrage apparaît généralement dans les 24 à 72 premières heures de vie et se manifeste par des signes neurologiques (agitation, hyperexcitabilité, cris aigus, trouble du sommeil, trémulations, hypertonie) et des signes digestifs (succion inefficace, régurgitations, vomissements, diarrhées). Dans ce cas, une surveillance attentive du nouveau-né les premiers jours de vie est nécessaire.

La codéine, en prise ponctuelle est le traitement de 1^{ère} intention durant la grossesse lorsqu'un antalgique de palier II est nécessaire.

Tramadol opioïdes « faibles » - niveau 2 OMS

Le tramadol est commercialisé seul ou associé à du paracétamol ou du dexketoprofène dans différentes spécialités.

Ses effets analgésiques opioïdes à action centrale sont également associés à l'inhibition de la recapture neuronale de noradrénaline et à l'augmentation de la libération de sérotonine. Il passe la barrière placentaire. Les concentrations néonatales et maternelles sont équivalentes.

Concernant le risque malformatif du tramadol, peu de données sont disponibles chez l'Homme mais à ce jour aucun élément inquiétant n'est publié. Les études de tératogénicité réalisées sur le Rat et la Souris n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque malformatif.

En cas de traitement prolongé jusqu'à l'accouchement, le tramadol pris à dose thérapeutique peut entraîner une dépression respiratoire et un syndrome de sevrage néonatal identique à celui décrit pour la codéine, en raison de sa composition opioïde.

Il est préférable de ne pas utiliser de tramadol durant la grossesse en raison du manque de données pertinentes.

Opium opioïdes « faibles » - niveau 2 OMS

Les données sont peu nombreuses, mais sans risque identifié en cas d'exposition en début de grossesse. Ses effets étant attribués à la morphine, les données pourraient être extrapolées à celle-ci, sans risque tératogène identifié mais pouvant être à l'origine de signes d'imprégnation ou d'un sevrage néonatal en cas de prise en fin de grossesse.

La poudre d'opium, présente dans les spécialités LAMALINE® (opium, paracétamol, codéine) et IZALGI® (opium, paracétamol) est déconseillée durant la grossesse en raison du manque de données.

Morphine et ses dérivés opioïdes « forts » - niveau 3 OMS

Les données chez les femmes exposées à la morphine au 1^{er} trimestre de grossesse sont nombreuses et le recul est important. Aucun effet malformatif particulier de la morphine n'est apparu à ce jour.

Le fentanyl, l'oxycodone et l'hydromorphone franchissent la barrière placentaire. Les données sur le risque malformatif sont peu nombreuses à ce jour et sont insuffisamment pertinentes pour garantir leurs innocuités durant la grossesse. En conséquence, ces 3 molécules sont déconseillées durant la grossesse.

Quel que soit l'opioïde prescrit, en cas de traitement prolongé et/ou de fortes doses jusqu'à l'accouchement, ils peuvent entraîner une dépression respiratoire et un syndrome de sevrage néonatal identique à celui décrit pour la codéine.

Si un antalgique de palier III est nécessaire chez une femme enceinte, la morphine, en prise ponctuelle de préférence est le traitement de 1^{ère} intention, les autres morphiniques sont déconseillés par manque de données pertinentes.

Références bibliographiques :

Ferreira E, Martin B, Morin C. *Grossesse et allaitement guide thérapeutique 2ème ed 2013, ed du CHU Sainte Justine, Montréal ISBN 978-2-89619-606-7 | CRAT : centre de référence sur les agents tératogènes. <https://lecrat.fr/> dernière consultation le 05 décembre 2019 | GG.Briggs, et al. *Drug in pregnancy and lactation 11th edition. Philadelphia : Wolters Kluwer Health; 2017 | Micromedex/Drugdex: www.thomsonhc.com/hcs/librarian consulté le 23 septembre 2019 | Schaefer C, et al. *Drug during pregnancy and lactation 3th edition. Oxford : Elsevier ; 2015 | Broussard, et al. *Maternal treatment with opioid analgesics and risk of birth defects. Am J Obstet Gynecol 2011 ; 204 :314-7****

Pharmacologie

Effet dit « antabuse » des médicaments

L'effet dit « antabuse » est utilisé pour décrire des symptômes dont la présentation clinique est similaire à celle induite par le disulfirame en présence d'éthanol. Le disulfirame est un médicament, commercialisé sous le nom d'ANTABUSE® aux Etats-Unis, utilisé pour cet effet particulier en tant qu'adjuvant dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance.



Pharmacologie

La prise concomitante de médicaments et d'alcool éthylique (en aigu ou chronique) peut donner lieu à des interactions au niveau des voies enzymatiques impliquées dans le métabolisme de l'éthanol : alcool déshydrogénase (ADH), acétaldéhyde déshydrogénase (ALDH), cytochrome P450/2E1 (CYP2E1). L'effet dit « antabuse » s'explique lorsque l'ALDH est inhibée par un médicament, entraînant une accumulation d'acétaldéhyde après ingestion d'éthanol (mécanisme démontré seulement avec le disulfirame). L'effet peut être observé lors d'exposition à de très petites quantités d'alcool, notamment sous forme d'excipient (par exemple dans certains bains de bouche ou sirops contre la toux).

D'autres mécanismes sont évoqués comme l'inhibition de la dopamine bêta-hydroxylase qui entraîne une déplétion de noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques présynaptiques. Enfin, il existe des variations de l'expression génétique et certaines isoenzymes pourraient être plus sensibles que d'autres à l'inhibition par les médicaments.

Signes cliniques

L'effet dit « antabuse » se manifeste par des **symptômes liés à une vasodilatation périphérique**, associés à l'accumulation d'acétaldéhyde à type de flush du visage, du cou,

du tronc et des membres, hypersudation, soif, céphalées pulsatiles, hypotension artérielle, sensation vertigineuse, malaise, palpitation. Ce syndrome est parfois à l'origine de difficultés respiratoires, de douleurs de la poitrine, de tachycardie, de troubles de la vision ou de confusion. Des cas de collapsus cardiovasculaire, de troubles du rythme cardiaque, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque aiguë, de perte de conscience, de convulsion et de mort subite peuvent être plus rarement observés. L'intensité et la durée des symptômes peuvent varier en fonction de la quantité d'alcool ingérée, des médicaments en cause, et de l'équipement enzymatique de chaque individu.

En pratique

Pour les médicaments cités dans l'encadré bleu, la prise concomitante d'alcool (boisson ou excipient) est déconseillée. Il convient de tenir compte de l'élimination complète des médicaments en se référant à leur demi-vie avant la reprise de boissons alcoolisées ou du médicament contenant de l'alcool. Par exemple, pour le métronidazole per os, la demi-vie est de 11 heures, il est donc raisonnable d'attendre 3 jours, en considérant de 5 à 7 demi-vies pour une élimination complète du médicament, avant une nouvelle exposition à de l'alcool.

Médicaments à effet dit « antabuse » selon les Résumés des Caractéristiques du Produit et Thésaurus des Interactions médicamenteuses de l'ANSM.

- Disulfirame (ESPERAL®)
- Les nitro-imidazolés antibiotiques et antiparasitaires : métronidazole (FLAGYL®), secnidazole (SECNOL®), ornidazole (TIBERAL®), tinidazole (FASIGYNE®),
- Une céphalosporine possédant une chaîne N-méthylthiotétrazole : céfamandole
- Griséofulvine (GRISEFULINE®)
- Tacrolimus (en application cutanée) (PROTOPIC®, TAKROZEM®)
- Glibenclamide (DAONIL®), glipizide (GLIBENESE®, MINIDIAB®, OZIDIA®)
- Procarbazine (NATULAN®)
- Nilutamide (ANANDRON®)
- Kétoconazole (KÉTODERM®)

Médicaments à effet dit « antabuse » selon les données de la littérature.

Céfazoline, céfalexine, céfadroxil, ceftriaxone, cotrimoxazole, vitamine B3 (vitamine PP), l'acide nicotinique, sulfiram, lévamisole, hydrate de chloral, gliclazide.

Références bibliographiques : Base de données publiques des médicaments - <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> (consulté -le 3/12/2019) | Thésaurus des Interactions médicamenteuses – Version Octobre 2019 – ANSM.fr | ToxPOints (Micromedex) - IBM Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <https://www.micromedexsolutions.com/> (consulté le 3/12/2019). | La revue Prescrire – Fiches “Mécanismes” – Fiche M4 – Effet dit Antabuse en bref –février 2019. p347.

En direct des agences

En cliquant sur le nom du médicament, vous serez automatiquement dirigé vers la page du site ANSM concernée avec toutes les informations.

...
Ifosfamide : une étude demandée par l'ANSM montre un risque d'encéphalopathie plus important avec la forme en solution (IFOSFAMIDE EG®) par rapport à la forme en poudre pour solution injectable (HOLOXAN®).

L'ifosfamide est indiqué dans le traitement de plusieurs cancers chez l'adulte et l'enfant, notamment des sarcomes des tissus mous et des lymphomes. En France, deux spécialités à base d'ifosfamide sont disponibles : IFOSFAMIDE EG® 40mg/ml en solution pour perfusion et HOLOXAN®, poudre pour solution injectable (1000mg et 2000mg).

La survenue d'encéphalopathies sous ifosfamide est connue depuis 1993 et figure dans les documents d'information du médicament (notice, RCP). Dès 2015, des données de pharmacovigilance ont montré une augmentation des cas d'encéphalopathie avec la spécialité IFOSFAMIDE EG®. Cela s'expliquerait par la présence d'impuretés issues de la dégradation spontanée du produit. C'est pourquoi l'ANSM avait alors décidé de réduire la durée de conservation d'IFOSFAMIDE EG® de 18 mois à 7 mois. Afin d'évaluer l'efficacité de cette mesure, l'ANSM a demandé la mise en place d'une étude de pharmacovigilance. Les premiers résultats, qui ont fait l'objet d'une publication dans la revue *Thérapie*, montrent que, malgré la diminution de la durée de conservation, le sur-risque d'encéphalopathie persiste chez les enfants traités par IFOSFAMIDE EG® en service d'oncopédiatrie, comparé à ceux traités par HOLOXAN®.

De ce fait, l'ANSM a décidé de saisir l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) afin que ce risque connu soit réévalué. Dans l'attente des conclusions, l'ANSM recommande aux médecins de prendre en compte ce sur-risque lors de la prise en charge de leurs patients.

...
Bon usage du paracétamol et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

L'ANSM veut renforcer le rôle de conseil du pharmacien pour l'utilisation des médicaments contenant du paracétamol et certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène et aspirine). Elle souhaite que ces médicaments, toujours disponibles sans ordonnance, ne soient plus présentés en libre accès dans les pharmacies à compter de janvier 2020. Cette mesure vise à sécuriser l'utilisation de ces médicaments. Dans ce contexte, une phase contradictoire vient

d'être initiée par l'ANSM auprès des laboratoires concernés. Ces médicaments sont sûrs et efficaces lorsqu'ils sont correctement utilisés, mais présentent des risques lors d'une utilisation inadéquate. En effet, le paracétamol peut entraîner des lésions graves du foie dans certains cas de surdosage, pouvant conduire à des greffes du foie (1^{ère} cause de greffe hépatique d'origine médicamenteuse en France). Les AINS sont notamment susceptibles d'être à l'origine de complications rénales, de complications infectieuses graves et sont toxiques pour le fœtus en cas d'exposition à partir du début du 6^{ème} mois de grossesse (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée). Cette mesure s'inscrit dans la continuité des actions menées par l'ANSM pour sécuriser l'utilisation de ces médicaments, notamment l'arrivée dans les prochains mois d'un message sur les boîtes des médicaments contenant du paracétamol afin d'alerter sur son risque hépatotoxique en cas de surdosage.

...
Ceftriaxone (ROCEPHINE® et génériques) – Rappel sur les voies d'administration.

La ceftriaxone est une céphalosporine de 3^{ème} génération indiquée dans le traitement d'infections à germes sensibles chez l'adulte et l'enfant. En l'absence de données d'efficacité suffisantes pour justifier d'une administration par voie sous-cutanée (SC), l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a décidé fin 2014 de restreindre l'administration des spécialités à base de ceftriaxone aux voies intraveineuse (IV) et intramusculaire (IM). Néanmoins dans certaines situations, le clinicien peut juger indispensable l'administration de la ceftriaxone par voie sous-cutanée au regard du rapport bénéfice/risque pour son patient et sous réserve d'en informer ce dernier ou sa famille. Pour rappel, lors de l'utilisation des antibiotiques par voie sous-cutanée, des effets indésirables peuvent survenir. Ce sont essentiellement des réactions au site d'injection, de type érythème, rash, douleurs, œdèmes ou dans de rares cas, des nécroses.

Une étude coordonnée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et la Société Française de Gériatrie et Gériatologie (SFGG) est actuellement menée en France afin de recueillir les données pharmacocinétiques et de tolérance de certains antibiotiques, dont la ceftriaxone, administrés par voie sous-cutanée *versus* voie intraveineuse.

...
PICATO® (mébutate d'ingérol) - A utiliser avec précaution chez les patients ayant des antécédents de cancer de la peau.

Le mébutate d'ingérol est utilisé sous forme de gel, dans le traitement des kératoses actiniques chez les adultes lorsque la couche superficielle de la peau atteinte n'est pas épaissie ou surélevée. Des cas de carcinome épidermoïde cutané ont été rapportés chez des patients utilisant du mébutate d'ingérol et certaines études cliniques montrent une incidence augmentée de cancers cutanés. Les professionnels de santé doivent informer leurs patients d'être vigilants en cas d'apparition de lésions cutanées et dans cette éventualité, de contacter immédiatement un médecin. Le mébutate d'ingérol doit par conséquent être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents de cancer de la peau.

...
DANTRIUM® Intraveineux, lyophilisat pour préparation injectable (dantrolène sodique 20 mg) – Utilisation d'un dispositif de filtration à usage unique fourni avec le produit pour réduire le risque de réactions au site d'injection.

Le dantrolène est un myorelaxant à action directe indiqué dans le traitement de l'hyperthermie maligne per-anesthésique, en association avec les mesures générales de prise en charge. Certains flacons de dantrolène sodique pour usage intraveineux peuvent contenir des particules visibles après reconstitution. Ces particules sont des particules d'acide libre de dantrolène. Si la solution n'est pas filtrée, ces particules peuvent engendrer un risque accru de réactions au site d'injection, notamment érythème, éruption cutanée, œdème, douleur localisée, thrombophlébite et nécrose tissulaire. La filtration ne modifie pas la quantité de dantrolène en solution ; aucune réduction de l'efficacité de la solution filtrée n'est attendue. Depuis 2014, tous les flacons de DANTRIUM® IV sont fournis, à titre de mesure d'urgence, avec une aiguille filtre émoussée pour éliminer les particules non-dissoutes et avec des instructions relatives à son utilisation. En 2014, une lettre aux professionnels de santé avait déjà été diffusée dans laquelle étaient mentionnées la nécessité d'utiliser l'aiguille filtre émoussée et la mise à disposition d'instructions de filtration dans les étuis. Dorénavant, un nouveau dispositif de filtration, le B. Braun Mini-Spike® Filter, sera fourni dans





chaque étui de DANTRIUM® IV afin d'augmenter la vitesse de reconstitution du produit. Le résumé des caractéristiques du produit et la notice ont été mis à jour. Le dispositif B. Braun Mini-Spike® Filter est à usage unique.

...
Maux de gorge et médicaments à base d'alpha-amylase : l'ANSM souhaite une information renforcée sur les risques d'allergie via le conseil du pharmacien.

Actuellement disponibles sans ordonnance, les médicaments à base d'alpha-amylase (Maxilase Maux de gorge Alpha-Amylase®, Alfa-amylase Biogaran conseil® et Alfa-amylase Top Pharm®) sont indiqués comme traitement d'appoint dans les maux de gorge peu intenses et sans fièvre. Ils se présentent sous forme de sirop pour les nourrissons, enfants et adultes et sous forme de comprimé pour les adultes. L'ANSM souhaite que les médicaments à base d'alpha-amylase ne soient plus présentés en libre accès dans les pharmacies. Cette mesure vise à sécuriser l'utilisation de ces médicaments qui présentent un risque connu de réactions allergiques, très rares mais pouvant être graves. Il s'agit essentiellement d'atteintes cutanées (urticaire, démangeaisons ...) mais aussi très rarement d'effets allergiques graves, pouvant se manifester par une chute de tension, des difficultés respiratoires seules ou associées à un gonflement de la face (chocs anaphylactiques).

...
Recommandations pour l'utilisation des alternatives de la ranitidine.

La ranitidine est un anti-histaminique (anti-H2) antisécrétoire gastrique, principalement indiquée pour traiter le reflux gastro-oesophagien, mais aussi dans des situations particulières en anesthésie, nutrition parentérale et cancérologie. Les médicaments contenant de la ranitidine (AZANTAC® et génériques) ne sont plus disponibles dans les pharmacies depuis fin septembre 2019. Cela fait suite à un rappel effectué par mesure de précaution eu égard à la présence d'une impureté (NDMA) identifiée dans certains lots. Dans ce contexte, l'ANSM informe les professionnels de santé sur les alternatives disponibles. La prescription de la

ranitidine par voie orale doit être remplacée par les autres médicaments de la classe des anti-H2 (cimétidine, famotidine et nizatidine) ou par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) et précise les recommandations dans certaines situations particulières en anesthésie, nutrition parentérale et cancérologie). L'ANSM rappelle que la présence potentielle de NDMA n'induit pas de risque aigu pour la santé des patients : il n'est donc pas nécessaire de stopper immédiatement le traitement à base de ranitidine (AZANTAC® ou génériques) ni de rapporter les boîtes en pharmacie.

...
Dans le contexte de tensions d'approvisionnement des spécialités BCG Medac® et ONCOTICE® (spécialité importée), utilisées suite à l'arrêt de commercialisation de l'IMMUCYST® (souche Connaught) en juillet 2019, l'ANSM, en concertation avec le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU), actualise les recommandations de prise en charge des patients.

Afin de préserver les unités résiduelles de BCG MEDAC® et ONCOTICE® disponibles, ces deux médicaments sont à prescrire et délivrer sur la base des recommandations suivantes : réserver le traitement par BCG aux patients dont le traitement est le plus urgent, en présence de facteurs de pronostic défavorable dont la présence de carcinome in-situ (CIS). Des critères d'attribution de la BCG thérapie sont actuellement en cours de validation par le CCAFU afin d'établir une hiérarchisation. Dans ces situations, le traitement d'induction par BCG doit être démarré dès obtention de la cicatrisation complète de la vessie (généralement 4 à 6 semaines / 30-45 j minimum après l'intervention de résection endoscopique des tumeurs). Il est possible d'utiliser le BCG tant en traitement d'induction qu'en traitement d'entretien. Il est également possible de changer de souches en cours de traitement d'entretien ou d'induction. L'administration d'une dose de BCG selon le schéma thérapeutique recommandé, quelle que soit la souche, est préférable à l'absence de BCG-thérapie. Ne délivrer que 2 flacons par patient à la fois. Les patients inclus dans un essai clinique évaluant l'association d'une immunothérapie systémique à la BCG-thé-

rapie, pour lesquels le respect des délais est protocolaire, peuvent être également prioritaires dans l'attribution des doses.

...
Rupture de stock prolongée des spécialités Spironolactone Altizide 25mg/15mg (ALDACTAZINE® et certains génériques) : attention aux modifications de traitement - L'ANSM a été informée d'une prolongation de plusieurs mois de la rupture de stock des spécialités contenant de la spironolactone et de l'altizide (l'altizide étant indisponible pendant plusieurs mois).

Deux spécialités génériques restent à ce jour disponibles.

Mais dans ce contexte, l'ANSM rappelle les modalités de modification de traitement : le traitement de « substitution ? » devra comporter 2 diurétiques et non 1 seul, de préférence : l'association spironolactone 25mg (diurétique hyperkaliémiant) ET hydrochlorothiazide 25mg (diurétique hypokaliémiant) ou l'association spironolactone 25mg (diurétique hyperkaliémiant) / indapamide 1,5 mg LP (diurétique hypokaliémiant) peut également être proposée.

Il ne faut pas remplacer un médicament à base de spironolactone ET d'altizide par un médicament à base de spironolactone seule (ALDACTONE®). Cela exposerait les patients à des variations de la pression artérielle et de la kaliémie.

Au total :

- ne pas remplacer par la spironolactone seule en raison du risque majoré d'hyperkaliémie
- respecter les doses
- vérifier la kaliémie et la fonction rénale du patient au bout de 7 à 10 jours
- vérifier la pression artérielle du patient au bout de 3 à 4 semaines

...
Angioedème bradykinique : penser aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) mais aussi aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) et aux gliptines (inhibiteurs de DPP4) utilisées dans le traitement du diabète de type 2.

Revue de la littérature

Yasmina Molero, et al. Associations between gabapentinoids and suicidal behaviour, unintentional overdoses, injuries, road traffic incidents, and violent crime: population based cohort study in Sweden. BMJ 2019;365:l2147

Les gabapentinoïdes (prégabaline et gabapentine) sont indiqués dans le traitement des douleurs neuropathiques et dans l'épilepsie. La prégabaline est également prescrite dans les troubles anxieux généralisés. La prescription de ces 2 médicaments, parfois hors AMM, a fortement augmenté durant ces dernières années et les données de la littérature sont discordantes concernant le risque suicidaire associé à ces molécules. Le risque d'intoxication ou d'autres comportements psychosociaux inadaptés sont peu ou pas étudiés. Dans ce contexte, Molero *et al.* ont évalué les risques de comportements suicidaires, d'intoxications/overdose avec des drogues illicites, des médicaments ou de l'alcool, de blessures corporelles, d'accidents/infractions routières et d'acte de criminalité associés aux gabapentinoïdes.

Une étude de cohorte a été réalisée dans la population générale à partir de plusieurs registres suédois. Le régime d'assurance maladie a permis d'inclure les patients de plus de 15 ans ayant reçu au moins 2 prescriptions consécutives de gabapentinoïdes entre 2006 et

2013. Les effets indésirables étaient collectés à partir des données d'hospitalisation, de consultation chez un spécialiste, du registre des décès suédois et du registre des personnes suspectées d'infractions incluant toutes les arrestations pour crime (après enquête policière). Chaque cas était son propre contrôle (période sans traitement).

L'étude a inclus 191 973 patients dont 120 664 dans le groupe prégabaline et 85 360 dans le groupe gabapentine. Des comportements suicidaires parfois fatals ont été décrits chez 10 026 patients (5,2%), une intoxication/overdose dans 17 144 cas (8,9%), un accident/infraction routière dans 12 070 cas (6,3%), des blessures corporelles pour 70 522 patients (36,7%) et 7984 (4,1%) ont été arrêtés pour un acte violent de criminalité.

L'analyse statistique a montré que les gabapentinoïdes étaient associés de manière significative à des risques accrus de comportement suicidaire (adjusted Hazard Ratio aHR : 1,26 ; IC 95% = 1,20-1,32), d'intoxication/overdose (aHR : 1,24 ; IC95 = 1,19-1,28),

de blessures corporelles (aHR : 1,22 ; IC95 = 1,19-1,25) et d'accidents/infractions routières (aHR : 1,13 ; IC95 = 1,06-1,20). Le risque n'était pas significatif pour les actes violents de criminalité (aHR : 1,04 ; IC95 = 0,98-1,11). Quand les molécules ont été analysées séparément, la prégabaline a été associée à un risque accru pour tous ces effets indésirables, alors que la gabapentine a été associée à une diminution ou à l'absence de risques statistiquement significatifs. Des analyses complémentaires ont montré que : 1) la population des 15-24 ans était la plus exposée, 2) le risque augmente avec la durée de traitement et 3) ces risques sont diminués lorsque les consommateurs de substances illicites sont exclus de l'analyse. Les auteurs expliquent la différence entre la prégabaline et la gabapentine par leurs profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques divergents. La prégabaline aurait une meilleure biodisponibilité, une activité gabapentinoïde plus importante et une meilleure absorption que la gabapentine.

Azzouz et al. Psoriasis After Exposure to Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors: French Pharmacovigilance Data and Review of the Literature. Drug Safety. 2019 (42):1507-1513

Certains médicaments ont été mis en cause dans la survenue ou l'aggravation de psoriasis, avec une relation causale «forte» pour le lithium ou les bêtabloquants, et «possible» pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). Les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) des IEC ne répertorient pas de façon constante cet effet indésirable (e.g captopril, énalapril). Dans l'objectif d'investiguer l'association entre psoriasis et IEC, les auteurs ont réalisé une étude descriptive associée à une étude de disproportionnalité (méthode cas/non cas) à partir des cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) entre 1985 et 2018, ainsi qu'une description des cas publiés dans la littérature scientifique. Dans la BNPV, il a été retrouvé 100 cas de manifestations cutanées de psoriasis avec les IEC, concernant des patients âgés en moyenne de $67,2 \pm 13$ ans et majoritairement de sexe masculin (sex-ratio (H/F) de 2,57). Dans 30% des cas, un antécédent de psoriasis était décrit, ces cas ont été classés comme des exacerbations de psoriasis. Les notifications étaient graves dans 40% des cas et l'IEC était le seul médicament suspect

pour un tiers des cas ; dans les cas où l'IEC n'était pas seul suspect, les bêtabloquants, les antagonistes calciques (médicaments connus pour être pourvoyeurs de psoriasis) et les diurétiques étaient les médicaments les plus souvent associés. Le délai d'apparition de l'effet était inférieur à 1 an dans 67% des déclarations et l'évolution était favorable dans 73% des cas après arrêt des IEC. Le ramipril, le captopril et le périndopril étaient impliqués dans 60% des cas rapportés. L'analyse de disproportionnalité a retrouvé une association significative entre le nombre de notifications de manifestations cutanées de psoriasis et les IEC, ce qui constitue un signal de sécurité potentiel (ROR 2,40 [95% IC 1,96-2,95]). Le ROR le plus important a été retrouvé pour le trandolapril (ROR 5,55 [2,72-11,33]). Dans la littérature, 21 cas ont été retrouvés avec un délai d'apparition de 1 semaine à 4 mois après introduction de l'IEC. L'évolution a été favorable après l'arrêt de l'IEC dans plus de la moitié des cas. L'hypothèse pharmacologique largement répandue pour expliquer les manifestations de psoriasis serait l'augmentation du taux de bradykinine induite par l'IEC, entraî-

nant des concentrations élevées de médiateurs de l'inflammation. En tenant compte de l'affinité des différents IEC pour les sites de fixation de la bradykinine et des résultats de l'étude, les auteurs estiment que cette seule hypothèse est insuffisante pour expliquer la survenue d'un psoriasis avec un IEC.

Cette étude montre que le psoriasis est un effet de classe rapporté avec l'ensemble des IEC. Cet effet survient généralement dans la première année de traitement et l'évolution est favorable à l'arrêt des IEC. L'origine médicamenteuse, et notamment le rôle des IEC, dans ces manifestations ne doit pas être sous-estimée et la sensibilisation des professionnels de santé ainsi que l'harmonisation des RCP de l'ensemble des IEC, pourrait aider à un meilleur diagnostic.



CRPV de Nantes

COMITÉ DE RÉDACTION :

Pr Pascale JOLLIET,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier,
chef de service de pharmacologie clinique

Dr Gwenaëlle VEYRAC, Praticien Hospitalier, responsable du CRPV

Dr Anne-Lise RUELLAN, Praticien Attaché

Dr Julien MAHE, Praticien Hospitalier

Dr Caroline JOYAU, Praticien Attaché

François VANDERCROYCE, Interne en pharmacie

CONTACT :

Vous résidez ou exercez dans les départements

44 ou 85 : **CRPV de Nantes**

Tel : 02 40 08 40 96

Fax : 02 40 08 40 97

Email : pharmacovigilance@chu-nantes.fr

CRPV de Angers

COMITÉ DE RÉDACTION :

Pr Marie BRIET, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier,
chef de service du laboratoire de pharmacologie-toxicologie-
pharmacovigilance, responsable du CRPV

Dr Laurence LAGARCE, Praticien Hospitalier

Dr Delphine BOURNEAU-MARTIN, Praticien Hospitalier

Dr Guillaume DRABLIER, Praticien Hospitalier

Dr Marina BABIN, Assistante spécialiste

CONTACT :

Vous résidez ou exercez dans les départements

49, 53 ou 72 : **CRPV d'Angers**

Tel : 02 41 35 45 54

Fax : 02 41 35 55 02

Email : pharmacovigilance@chu-angers.fr

*Bonnes fêtes
de fin d'année*

Vous pouvez aussi notifier la survenue d'un effet
indésirable sur le site : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

Le comité rédactionnel de ce bulletin appartient
au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.
Suivez nous et testez vos connaissances sur Twitter @reseau_crpv

Dépôt légal à parution
ISSN : 2608-5585

Bulletin rédigé et diffusé par les CRPV d'Angers
et de Nantes sans aide de l'industrie pharmaceutique.

Jeudi 6 FEVRIER 2020
10H00 - 17H00 | AMPHI LARREY - CHU D'ANGERS

MEDICANONIX
Médicaments et personnes âgées

INTRODUCTION
Marie Briet, Cédric Annweiler, CHU Angers

Principes généraux de Pharmacocinétique, particularités de la personne âgée
Chadi Abbasa (Service de Pharmacologie-Toxicologie, CHU Angers)

Déremboursement des médicaments anti-Alzheimer : pourquoi et quelles conséquences aujourd'hui?
Delphine Bourneau-Martin (CRPV, CHU Angers),
Valérie Chauviré (Neurologie, CMRR, CHU Angers)

Interlude : lecture critique et gériatrie
Alexis d'Escatha (CAPTV, CHU Angers)

Patients avec troubles cognitifs majeurs : attention aux pains de savon
Marion Legeay (CAPTV, CHU Angers)

Intoxications accidentelles dans les établissements pour personnes âgées
Morgane Cellier (CAPTV, CHU Angers)

PAUSE DE JEUNER

40 euros

Représentation du médicament
Frédéric Lagarce (PUI, CHU Angers)

Difficultés de prescription en gériatrie
Jean Barré (Gériatrie, CHU Angers)

Les outils de la prescription à la déprescription chez le sujet âgé
Marie-Laure Laroche (CRPV, CHU Limoges)

Poly médication et risque d'interaction médicamenteuse
Guillaume Drablier (CRPV, CHU Angers), Anne-Lise Ruellan (CRPV, CHU Nantes)

Pharmacodépendance et sujets âgés
Edouard Laforge, (Addictovigilance, CHU Nantes)

Inscription par email, marie.briet@chu-angers.fr dans la limite des places disponibles

Inscriptions avant le 30 janvier 2020

Contact : Pr Marie Briet
Service de Pharmacologie-Toxicologie et Pharmacovigilance
Tél : 02 41 35 36 43 / Fax : 02 41 35 48 77
E-mail : marie.briet@chu-angers.fr

Comité scientifique
Service de Pharmacologie-Toxicologie et Pharmacovigilance
Centre Antipoison et Toxicovigilance du Grand Ouest
CHU d'Angers

CHU ANTERS
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

UA FACULTÉ DE SANTÉ
UNIVERSITÉ D'ANGERS