

# Echos De Pharmacovigilance

Régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand-Est

## Edito

Chers lectrices et lecteurs,

En ce début de printemps, nous avons le plaisir de vous adresser le n° 25 de notre bulletin interrégional de pharmacovigilance.

Dans la suite du précédent numéro « spécial antalgiques », nous vous proposons une synthèse du rapport « Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques » récemment publié par l'ANSM.

Par ailleurs, malgré le retour des beaux jours, les pathologies ORL associées à une congestion nasale sont encore bien présentes, le deuxième article sera donc consacré au bon usage des vasoconstricteurs décongestionnants de la sphère ORL, à leurs effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques ainsi qu'aux signes qui doivent conduire à leur arrêt immédiat.

Restant dans le domaine respiratoire, le cas clinique illustrera un grand classique, toujours d'actualité : les pneumopathies induites par l'amiodarone !

Enfin, la revue des alertes... avec la suspension d'autorisation de Pneumorel® (fenspiride), la saga des sartans, les précautions d'utilisation de l'argile chez les nourrissons et de nouveaux médicaments hormonaux impliqués dans la survenue de méningiomes.

Merci pour votre fidélité et... continuez à déclarer en pharmacovigilance !

Bonne Lecture !

CRPV de Nancy

### DANS CE NUMÉRO :

Alertes	2-3
Risques liés à l'usage des opioïdes, état de lieux de l'ANSM	3-4
Bon usage des vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnants de la sphère ORL	4-5
Amiodarone et Pneumopathie	6



Le Centre de Pharmacovigilance de votre territoire d'intervention (correspondant aux anciennes régions) :

- **répond à vos questions sur le médicament** (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),
- **recueille et expertise** les suspicions d'effet indésirable médicamenteux.

Nous vous rappelons que tout **effet indésirable** suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de **surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse** ainsi que les effets indésirables liés à une **exposition professionnelle** doivent être notifiés à votre CRPV.

Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.



## Alertes des Autorités de Santé

### **Fenspiride (Pneumorel 80 mg, comprimé enrobé et Pneumorel 0,2 pour cent, sirop) :**

#### **Suspension des autorisations de mise sur le marché**

Les médicaments à base de fenspiride étaient soumis à prescription médicale et étaient utilisés pour traiter les signes fonctionnels respiratoires (toux, expectorations) au cours des bronchopneumopathies bénignes.

En 2018, suite à la revue des données cumulatives de sécurité depuis la commercialisation, les laboratoires Servier ont mené des études expérimentales visant à évaluer le potentiel pro-arythmogène du fenspiride (étude du blocage du canal hERG et étude sur cœurs isolés de cobayes). Les résultats de ces études ont montré que le fenspiride avait le potentiel d'allonger l'intervalle QT.

Depuis sa première commercialisation en 1973, 5 cas d'allongement de l'intervalle QT issus de déclarations spontanées ont été rapportés dans le monde (3 d'entre eux associés à une torsade de pointe).

À la lumière des nouvelles données de sécurité non cliniques et considérant que le fenspiride est utilisé dans les affections respiratoires bénignes pour traiter des signes fonctionnels respiratoires (toux, expectorations) pour lesquels il existe des alternatives thérapeutiques, l'ANSM a décidé de suspendre les autorisations de mises sur le marché de ces médicaments.

### **Médicaments à base de valsartan et autres sartans : L'ANSM et l'EMA demandent aux fabricants de mettre en place des contrôles supplémentaires pour garantir la qualité des médicaments**

Depuis l'été 2018, l'ANSM participe aux investigations conduites au niveau européen sur la présence d'impuretés (NDMA, NDEA) dans des lots de valsartan et d'autres sartans.

L'EMA a récemment apporté de nouvelles informations concernant ces impuretés. Nous savons maintenant que ce type de nitrosamines peut se former lors de la fabrication des sartans qui contiennent une structure hétérocyclique particulière, le noyau tétrazole (valsartan, losartan, olmésartan, candésartan et irbésartan), sous certaines conditions, comme le contact avec des solvants, des réactifs ou d'autres matériaux bruts. Aussi, il est possible que des impuretés aient été présentes dans certains sartans en raison de l'utilisation d'équipements ou de réactifs déjà contaminés.

L'EMA indique que les fabricants de sartans devront revoir leur processus de fabrication de façon à ce qu'ils ne produisent plus d'impuretés de type nitrosamine.

A ce titre, les firmes pourront bénéficier d'une période de transition de deux ans pour réaliser tous les changements nécessaires. Durée pendant laquelle, ils devront, toutefois, respecter des taux limites temporaires pour ces impuretés. Après cette période, les fabricants devront démontrer que leurs sartans ne contiennent plus de taux quantifiables de NDMA et NDEA (< 0,03 ppm) avant de pouvoir être utilisés dans l'Union Européenne.

### **Médicaments à base d'argile dans le traitement symptomatique de la diarrhée aiguë chez l'enfant**

Les argiles contenues dans les médicaments, comme Smecta® (Diosmectite), utilisés en traitement symptomatique de la diarrhée aiguë, sont obtenues par extraction du sol et peuvent contenir de faibles quantités de métaux lourds présents naturellement dans l'environnement, tel que le plomb.

Suite à de nouvelles recommandations internationales sur les seuils de métaux lourds acceptables dans les médicaments, l'ANSM a demandé aux laboratoires de s'assurer de l'absence de risque de passage de plomb dans le sang chez les patients traités, et plus particulièrement chez les enfants. En réponse, les laboratoires IPSEN ont fourni une étude clinique, dont les résultats indiquent qu'il n'existe pas de risque de passage de plomb dans le sang chez les adultes traités par Smecta® (diosmectite) pendant 5 semaines. Ce risque ne peut, cependant, être exclu chez les enfants de moins de 2 ans. En conséquence, il est recommandé par mesure de précaution de ne plus administrer de Smecta® ou son générique Diosmectite Mylan aux enfants de moins de 2 ans.

Dans le même sens, l'utilisation de Smecta®, ou de son générique, n'est pas recommandée chez la femme enceinte ou allaitante.

L'ANSM précise toutefois qu'il s'agit d'une mesure de précaution et qu'elle n'a pas connaissance de cas de saturnisme chez des patients adultes ou enfants qui auraient été traités par Smecta® ou son générique.

### Lutéran (acétate de chlormadinone) et Lutényl (acétate de nomégestrol) et leurs génériques : des cas de méningiome rapportés

Les données de pharmacovigilance actuelles mettent en évidence des cas de méningiomes associés à l'utilisation d'acétate de chlormadinone ou d'acétate de nomégestrol à des doses thérapeutiques. Cependant ces cas déclarés ne permettent pas de conclure, à ce stade, que les femmes qui utilisent ces médicaments présentent un risque de méningiome plus élevé que celui observé dans la population générale. C'est pourquoi une étude épidémiologique sera conduite dans les prochains mois par les épidémiologistes experts du Groupe d'intérêt scientifique Epi-Phare afin de déterminer si l'utilisation de ces deux progestatifs est associée à un surrisque de développer un méningiome. A noter que la présence de récepteurs de la progestérone dans les méningiomes est documentée depuis plusieurs années.

Parallèlement, une enquête de pharmacovigilance est en cours sur ce sujet afin de mieux caractériser ce risque.

CRPV de Strasbourg

Toutes les infos sur <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite>

## Risques liés à l'usage des opioïdes, état des lieux de l'ANSM.



L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) rapporte depuis quelques années une augmentation de décès liés à la consommation d'opioïdes délivrés sur ordonnance ou lors d'usage illicite. Les opioïdes sont des substances psychoactives tirées du pavot à opium ou obtenues par synthèse chimique. La morphine est l'un des alcaloïdes constitutifs de l'opium. Dans l'organisme, la codéine, la pholcodine, la codéthyline et l'héroïne sont transformées en morphine. Ces opioïdes miment les effets des opioïdes endogènes (endorphines, enképhalines, dynorphines) et ont un effet antalgique utilisé dans le traitement symptomatique de la douleur. Devant ce rapport inquiétant de l'OMS, l'ANSM a évalué la consommation des antalgiques opioïdes en France et émis des propositions afin d'en améliorer l'usage et de réduire le mésusage.

D'après les données de l'assurance maladie, en 2015, près de 10 millions de français (soit 17,1%) ont reçu une prescription d'antalgique opioïde. Entre 2006 et 2017, les prescriptions d'opioïdes forts (morphine, oxycodone, fentanylloïdes...) ont augmenté d'environ 150% (représentatif des patients ayant au moins une prescription dans l'année). L'augmentation la plus importante étant celle de l'oxycodone passant de 0,1 à 1 DDJ/1000hab/jour, et le sulfate de morphine restant l'opioïde fort le plus consommé.

La consommation d'opioïde faible, quant à elle, est restée relativement stable. Une hausse de la consommation du tramadol a été majoritairement observée dans les suites du retrait du marché du dextropropoxyphène en 2011. En effet, en 2017 le tramadol était l'antalgique opioïde le plus consommé passant de 7,51 à 11,2 DDJ/1000hab/jour, soit une augmentation de 68% en 11 ans, ce qui en fait l'antalgique opioïde le plus consommé, tant en ville qu'à l'hôpital.

Les premiers prescripteurs sont les médecins généralistes, qui initient le traitement dans 59,1% des cas pour les opioïdes faibles et 62,9% pour les opioïdes forts, suivis par les dentistes, les rhumatologues et les chirurgiens orthopédistes.

Il est important de noter que les antalgiques les plus consommés en France en 2017 étaient les antidouleurs non opioïdes à 78% (paracétamol, aspirine, AINS).

Ces chiffres restent avant tout évocateurs d'une amélioration de la prise en charge de la douleur, priorité de santé publique en France, dans laquelle les opioïdes ont une place incontournable.

Cependant, une hausse du nombre d'hospitalisations liées à la consommation d'antalgiques opioïdes est observée, avec 40 hospitalisations pour un million d'habitants en 2017 contre 15 en 2000. Ces données sont confortées par le taux de notifications d'intoxication aux antalgiques opioïdes colligées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) qui a quasiment doublé entre 2005 et 2016, les substances les plus impliquées étant le tramadol, la morphine et l'oxycodone.

done. La mortalité par overdose a également augmenté de 1,3 à 3,2 décès pour un million d'habitants sur 15 ans, ce qui représente au moins 4 décès par semaine.

Le réseau d'addictovigilance, rapporte une augmentation de plus 50% des notifications d'usage problématique d'opioïdes, le tramadol étant la principale molécule impliquée. C'est également la première molécule impliquée dans l'enquête « Décès Toxiques par Antalgiques » et citée dans l'enquête « Ordonnances suspectes ».

Les dérives de l'usage de la codéine, dont son usage récréatif chez les jeunes dans le « purple drank » (à l'origine du décès de deux adolescents en France), ont amené à rendre obligatoire, par arrêté ministériel en juillet 2017, la prescription de toutes les spécialités à base de codéine, de même que celles à base de dextrométhorphan, d'éthylmorphine et de noscapine.

Bien que la situation en France ne soit pas (encore) comparable à celle (catastrophique) des Etats-Unis (70 000 morts en 2018), notamment en raison de conditions de prescriptions plus strictes, les indicateurs présents dans ce rapport doivent inciter à une vigilance accrue de la part des autorités et des professionnels de santé. **Un antalgique opioïde qu'il soit faible ou fort, expose à un risque de dépendance, d'abus, de mésusage, de surdosage et de dépression respiratoire pouvant conduire au décès**

Afin de réduire les risques liés à un surdosage, l'antidote des opioïdes, la naloxone est désormais accessible aux patients traités par ces antalgiques. Par ailleurs, l'ANSM, en plus du maintien de la surveillance sanitaire, envisage de renforcer la formation des professionnels de santé, l'information sur le médicament et la communication auprès des professionnels de santé.

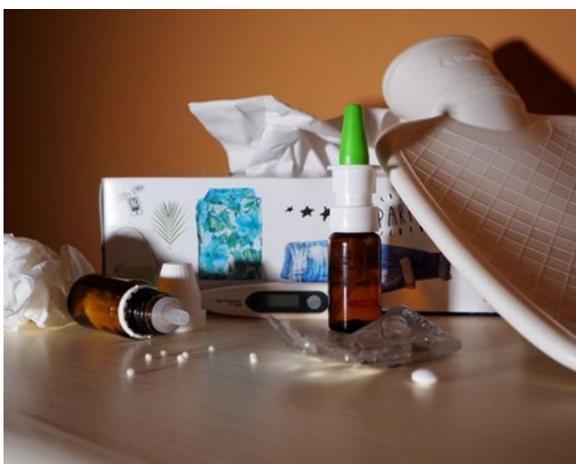
Enfin, la journée d'échange partenarial du 11 mai 2017, a permis de faire émerger des mesures permettant une amélioration du parcours de soins, comme la facilitation de la prise en charge non médicamenteuse, la réévaluation des traitements après 3 mois ou encore le relais des recommandations des sociétés savantes telles que les bonnes pratiques cliniques sur l'utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse de la Société Française d'Evaluation et de traitement de la douleur.

CRPV de Besançon

ANSM. Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France. Point d'information, 20 février 2019.

ANSM. État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. Rapport (résumé), 20 février 2019.

## Bon usage des vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnants de la sphère ORL :



Les spécialités contenant des vasoconstricteurs, seuls ou associés à une ou plusieurs substances actives, par voie orale et/ou nasale, sont indiquées dans le traitement symptomatique de la congestion nasale et de la rhinite chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans. La durée maximale du traitement est de 5 jours.

Les vasoconstricteurs décongestionnants de la sphère ORL ont une activité sympathomimétique à la fois directe, agissant sur les récepteurs alpha- et bêta-adrénergiques, et indirecte en augmentant la libération de noradrénaline par les terminaisons nerveuses sympathiques.

La stimulation des récepteurs adrénergiques alpha-1, situés sur la paroi lisse des vaisseaux sanguins de la muqueuse nasale, entraîne une vasoconstriction, une diminution du volume sanguin et une diminution du volume de la muqueuse nasale, d'où une décongestion nasale.

Les principes actifs actuellement commercialisés sont : la pseudoéphédrine, l'éphédrine, la phényléphrine, la naphazoline, l'oxymétazoline et le tuaminoheptane.

Les spécialités administrées par voie orale sont disponibles sans prescription médicale, tandis que celles administrées par voie nasale en nécessitent une.

Les vasoconstricteurs décongestionnants de la sphère ORL peuvent être à l'origine d'effets indésirables graves cardiovasculaires (hypertension artérielle, angine de poitrine) ou neurologiques (convulsions, troubles du comportement et accident vasculaire cérébral (AVC)) qui continuent à être rapportés à l'ANSM via les déclarations de pharmacovigilance. Ces médicaments font d'ailleurs l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance depuis 2008, en raison de ces effets indésirables graves.

Ils sont contre-indiqués chez l'enfant de moins de 15 ans et en cas d'hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée, d'antécédents d'AVC ou de facteurs de risque susceptibles de favoriser la survenue d'AVC, en raison de l'activité sympathomimétique alpha du vasoconstricteur, d'insuffisance coronarienne sévère, de convulsions.

**Ainsi, l'association de deux décongestionnants est contre-indiquée**, quelle que soit la voie d'administration (orale et/ou nasale) car elle est inutile et surtout dangereuse. Elle correspond à un mésusage.

Depuis septembre 2012, les spécialités décongestionnantes à base de vasoconstricteurs en association à d'autres principes actifs ont été radiées de la liste des médicaments remboursables par la sécurité sociale et leur publicité est interdite depuis le 18 décembre 2017.

Souvenons-nous que le rhume (coryza) est une infection virale bénigne fréquente qui guérit spontanément en 7 à 10 jours. L'utilisation de solutions de lavages de nez adaptées (sérum physiologique...) doit être privilégiée en première intention.

Afin de limiter le risque d'effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques graves dus à un mésusage des vasoconstricteurs décongestionnants, les règles suivantes de sécurité d'emploi et de bon usage doivent être rappelées: au patient par tout professionnel de santé :

- Respecter la posologie maximale journalière et une durée maximale de traitement de 5 jours
- Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 15 ans
- Ne pas utiliser en cas d'hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée, d'antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de facteurs de risque susceptibles d'en favoriser la survenue, d'insuffisance coronarienne sévère ou d'antécédents de convulsion.
- Informer sur les signes d'alerte (tachycardie, palpitations, céphalées, malaise...) qui doivent faire arrêter le traitement
- Ne pas associer ces médicaments (même administrés par des voies différentes) car c'est dangereux et inutile !
- Bien lire la notice pour connaître la composition du médicament, connaître ses risques et éviter un risque d'accumulation.

CRPV de Dijon

- Brunton LL et al Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13th Edition. Mc Graw Hill Education, New York, 2018. 1440pp

- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé Afssaps. *Point d'information 15 décembre 2011. Décongestionnants de la sphère ORL, renfermant un vasoconstricteur, administrés par voie orale ou nasale : information importante sur la sécurité d'emploi et l'usage.*

- ANSM. *Point d'information actualisée 11 décembre 2012. Décongestionnants de la sphère ORL renfermant un vasoconstricteur : Mise en garde de l'ANSM.*

- ANSM. *Questions/Réponses 27 Décembre 2017. Rappel sur le bon usage des décongestionnants de la sphère ORL contenant un vasoconstricteur utilisés par voie orale.*



**Vous nous avez rapporté...**

## Amiodarone et Pneumopathie

Début février 2019, un homme de 78 ans, souffrant d'une fibrillation auriculaire anticoagulée, est hospitalisé pour la prise en charge d'un syndrome coronarien aigu ST+ par angioplastie primaire et implantation d'un stent nu. Depuis, il bénéficie d'un traitement par amiodarone 200 mg/j, clopidogrel 75 mg/j, acétylsalicylate de lysine 75 mg/j, rivaroxaban 15 mg/j, furosemide 40 mg/j, éplérénone 25 mg/j, bisoprolol 3,75 mg/j, ramipril 2,5 mg/j, atorvastatine 80 mg/j et lansoprazole 15mg/j.

Dix jours après sa sortie, il présente une toux sèche sans expectoration, une désaturation en O<sub>2</sub> au doigt à 86% contre 96% habituellement, une altération de l'état général et une perte de poids. Des lésions érythémateuses du tronc sont également apparues de façon concomitante. Une radiographie thoracique en évidence un aspect flou des 2 champs pulmonaires avec un aspect condensé d'allure interstitielle. Le scanner thoracique réalisé le même jour montre une importante atteinte pulmonaire atypique parenchymateuse sans participation pleurale associée à une atteinte ganglionnaire médiastinale. Il est alors pris en charge pour suspicion de tuberculose.

L'élément marquant du bilan biologique est une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles à 12,4 G/L [2-7,5] et une hyperéosinophilie à 2,7 G/L [0,1-0,4]. Le reste du bilan est négatif (sérologies y compris aspergillaire, bilan bactérien, viral, dysimmunitaire...).

A ce stade, après élimination d'autres pathologies, une pneumopathie interstitielle diffuse induite par l'amiodarone est évoquée. Le traitement est stoppé après avis cardiologique. Une corticothérapie sous couverture antibiotique est débutée. En quelques jours, le patient a l'impression clinique de se sentir mieux avec diminution de la toux, disparition progressive des lésions cutanées et une saturation en O<sub>2</sub> à 91%.

Pour rappel, la pneumopathie induite par l'amiodarone survient chez 5 à 10% des patients, selon les études. Le tableau clinique est le plus souvent chronique avec dyspnée d'effort, plus ou moins une toux, une fébricule et un amaigrissement. Le tableau peut être cependant aigu. Les corticostéroïdes sont le traitement de choix. Le pronostic est habituellement bon, mais la normalisation peut être très longue à obtenir, du fait de la demi-vie longue de l'amiodarone qui est de 20 à 100 jours. De même, une pneumopathie peut survenir de façon décalée, après l'arrêt du traitement.

Le pronostic sera d'autant meilleur que le diagnostic sera fait précocement. Dans deux tiers des cas, une normalisation de l'état de santé est obtenue mais des séquelles graves à type d'insuffisance respiratoire invalidante sont possibles. Dans 5 à 10% des cas, une aggravation, voire un décès par détresse respiratoire aiguë ou une fibrose peuvent survenir. La toxicité est associée à l'âge, la durée du traitement et la dose administrée mais elle peut également survenir à faible posologie. Différents mécanismes sont suspectés : certains patients présentent des signes de toxicité directe et d'autres des signes de toxicité immunologique.

Il n'y a pas d'intérêt à effectuer un dépistage systématique de la toxicité pulmonaire de l'amiodarone chez des patients traités, que ce soit par radiographie ou par EFR (DLCO).

CRPV de Reims

### Coordonnées

**Pour contacter votre Centre Régional de Pharmacovigilance :**

#### Besançon

Tél. : 03-81-66-84-74

Fax : 03-81-66-55-58

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

Site internet : <http://www.pharmacovigilance-fcomte.fr>

#### Dijon

Tél. : 03-80-29-37-42

Fax : 03-80-29-37-23

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

#### Nancy

Tél. : 03-83-85-27-60

Fax : 03-83-32-33-44

Mail : [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

Site internet : <http://crpv.chu-nancy.fr>

#### Reims

Tél. : 03-26-78-77-80

Fax : 03-26-83-23-79

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

Site internet : <https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/>

#### Strasbourg

Tél. : 03-88-11-64-80

Fax : 03-88-11-67-26

Mail : [pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr](mailto:pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr)

