VIGINEWS

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

N° 10
08.
2020

Cas Clinique
Syndrome anti-cholinergique : attention aux nombreux anti-cholinergiques cachés ! 2

Médicaments et population à risque
Antalgiques et insuffisance rénale chez l'adulte 3

Pharmacologie
Hypersensibilités immédiates et retardées entre les bêta-lactamines : point sur la réactivité croisée 4

Thématique COVID-19 5

En direct des agences 7

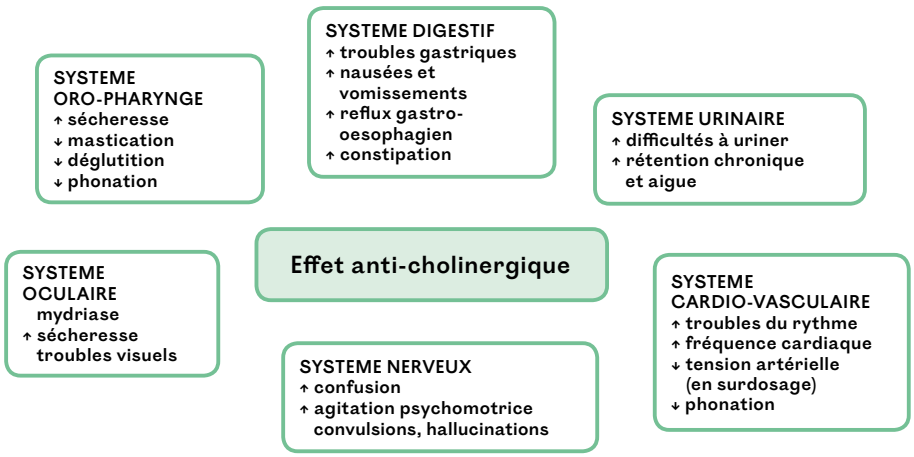
CHU ANGERS CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES
RFCRPV

Cas Clinique

Syndrome anti-cholinergique : attention aux nombreux anti-cholinergiques cachés !

CAS CLINIQUE

Un enfant de 8 ans présente une gastro-entérite. Pendant 7 jours, il va recevoir métopimazine (VOGALIB® 7,5mg) 1 comprimé 2 fois par jour et diosmectite (SMECTA®).
Quelques jours plus tard, il est hospitalisé pour une rétention aiguë d'urine. A l'échographie, un globe urinaire est retrouvé, l'enfant ne présente pas d'autres signes cliniques et la biologie est normale.
A l'arrêt de la métopimazine, la reprise de la diurèse est progressive, à l'échographie de contrôle 4 jours plus tard, il n'est pas observé de résidu mictionnel.



La métopimazine (VOGALIB®) est un antiémétique appartenant à la classe des phénothiazines dont l'activité principale est anti-dopaminergique avec un passage très limité de la barrière hémato-encéphalique. Comme toutes les phénothiazines, cette molécule présente une activité anti-cholinergique.

En cas d'effet indésirable lié à un médicament anti-cholinergique, celui-ci va persister jusqu'à l'élimination du principe actif et de ses métabolites actifs (environ 7 demi-vies), or, certains médicaments possèdent une longue demi-vie d'élimination.

QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS À LA COMPOSANTE ANTI-CHOLINERGIQUE ?

L'acétylcholine est un neuromédiateur impliqué dans de nombreux processus physiologiques au niveau du système nerveux central et périphérique, *via* la liaison à des récepteurs muscariniques et nicotiniques. L'atropine (un alcaloïde naturel) ou un médicament anti-cholinergique va inhiber l'action de l'acétylcholine au niveau principalement des récepteurs muscariniques. C'est pourquoi ce syndrome appelé communément syndrome anticholinergique devrait être d'un point de vue pharmacologique plutôt nommé syndrome atropinique ou antimuscarinique. Sur le système nerveux autonome, les médicaments anti-cholinergiques (atropiniques) vont diminuer le tonus parasympathique, l'influence du système sympathique devient alors prépondérante. L'atropine aura également une action sur les muscles lisses (relâchement des muscles lisses, etc), et une action sur les sécrétions (diminution des sécrétions digestives, bronchiques, cutanées et lacrymales…). Sur la figure 1 ci-dessous sont représentés les principaux effets anticholinergiques par organe :

Le risque anti-cholinergique des médicaments a été évalué à partir de l'activité anticholinergique du sérum, de la mesure de la constante de dissociation, d'un avis d'experts. Différentes échelles sont disponibles : Anticholinergic Risque Scale (ARS), l'échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques (Anticholinergic Cognitive Burden ACB), l'échelle des médicaments anti-cholinergiques : Anticholinergic Drugs Scale -ADS)…

DANS QUELS MÉDICAMENTS SE CACHE UNE ACTION ANTI-CHOLINERGIQUE ?

De nombreuses classes thérapeutiques comprennent des médicaments ayant une action anti-cholinergique, y compris en auto-médication.

Le tableau ci-dessous présente une liste **non exhaustive** des classes et molécules possédant une activité anti-cholinergique, adaptée à partir de la revue de Briet J *et al.*

Par ailleurs, il est nécessaire de rappeler que les médicaments anti-cholinergiques doivent être utilisés avec précaution voire, contre-indiqués dans les pathologies suivantes : glaucome à angle fermé, adénome de la prostate, constipation chronique, etc…

- **En cas d'effet indésirable à type de rétention aigue d'urine, chute, constipation, diminution des sécrétions, rechercher systématiquement la présence de médicaments ayant une activité anti-cholinergique (même cachée).**
- **Réévaluer le bénéfice-risque à chaque nouvelle prescription de médicament anti-cholinergique**
- **Prendre en compte l'auto-médication (de nombreux médicaments en auto-médication contre les nausées, le rhume, l'insomnie ont une action anti-cholinergique…)**
- **Evaluer la charge anticholinergique globale, prenant en compte l'effet anticholinergique cumulatif.**

Tableau I - Classes thérapeutiques contenant des molécules ayant une activité anti-cholinergiques plus ou moins importante (liste non exhaustive)

Appareil Cardiovasculaire (disopryamide, IEC, vasodilatateurs, beta-bloquants)
Appareil respiratoire (anti-tussifs anti-histaminiques, antiallergiques ant-histaminiques, bronchodilatateurs atropiniques)
Système nerveux (antidépresseurs - tricycliques et ISRS, neuroleptiques - phénothiazines, antiparkinsoniens, anxiolytiques - hydroxyzine et benzodiazépines…)
Appareil gastro-intestinal (anti-émétiques - neuroleptiques cachés, anti-histaminiques H2…)
Appareil urologique (oxybutinine, trospium…)
Divers (certains antibiotiques, certains immunosuppresseurs, certains corticoïdes, scopolamine, pseudo-éphédrine)

Références bibliographiques : Csajka et al. Rev Med Suisse 2017_; 13_: 1931-7 | Duran et al. Eur J Clin Pharmacol (2013) 69:1485–1496 | Lang PO et al. NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie (2015) 15, 323—336 | J Am Geriatr Soc. 2019 Apr;67(4):674-694 | Briet J et al. Therapie. 2017 Sep;72(4):427-437 | Montastruc JL, et al. British journal of clinical pharmacology, 2010, vol. 69, no 5, p. 561.

Médicaments et population à risque

Antalgiques et insuffisance rénale chez l'adulte

Article écrit en collaboration avec le Dr GARNIER Anne-Sophie, néphrologue au CHU D'Angers

En situation d'insuffisance rénale, le rein ne pourra plus jouer pleinement son rôle d'épuration avec un impact direct sur la pharmacocinétique des médicaments et de leurs métabolites: allongement du temps de demi-vie (t ½) et accumulation des médicaments et de ses métabolites, pouvant conduire à une toxicité.

Chez le patient insuffisant rénal, il convient d'initier le traitement à la posologie la plus minimale puis d'adapter la posologie en fonction de l'efficacité et de la tolérance cliniques. Les formes LP sont à éviter, en raison d'une maniabilité difficile lors de la survenue d'effets indésirables.

Les AINS ont un effet néphrotoxique par vasoconstriction de l'artère afférente du glomérule, à l'origine d'une diminution du débit sanguin rénal. Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère. Ils ne seront donc pas abordés ici.

Les données concernant la posologie des antalgiques lors d'une dialyse péritonéale continue ambulatoire et d'une hémodialyse veinoveineuse continue (HDVVC) sont peu ou pas connues (cf site du GPR pour chaque molécule).

En cas d'insuffisance rénale, le «start low, go slow» doit être la règle. Une augmentation très progressive de la posologie et/ou un espacement des intervalles de prise doivent s'accompagner d'une surveillance clinique rapprochée. Quel que soit le débit de filtration glomérulaire (DFG), les antalgiques à privilégier sont le paracétamol, le tramadol et les opioïdes alternatifs ou le fentanyl.

Tableau d'adaptation posologique des différents analgésiques dans les douleurs non neuropathiques en fonction du degré de l'insuffisance rénale[1,3]

Antalgique	Posologie habituelle	DFG > 60mL/min	DFG 30-60mL/min	DFG < 30mL/min	Hémodialyse	Commentaires
Antalgiques non opioïdes (niveau I)						
Paracétamol (PO, IV)	500mg à 1gr/ 4-6h Max : 4 gr/ J		500mg à 1gr/6h Max : 3 gr/ J		500mg à 1gr/8h Max : 2 gr/ J après la dialyse	
Néfopam (IV, IM)	20 à 120mg/J			10 à 60 mg/J	10 à 60 mg/J après la dialyse	Métabolite inactif (en IV, IM)
Antalgiques opioïdes faibles (niveau 2)						
Paracétamol + Codéine (PO)	500mg à 1gr/4-6h Max : 4 gr/ J (paracétamol) 15-120 mg/ 4-6 h Max : 240mg/J (codéine)		Intervalle de 8h entre 2 prises Réduction de 25% de la posologie habituelle	Intervalle de 8h entre 2 prises Réduction de 50% de la posologie habituelle	Max 2gr de paracétamol après la dialyse Pas d'information concernant la codéine	métabolisation en morphine ↗ t½ vie d'élimination de la codéine Association à éviter (balance bénéfice-risque incertaine de la codéine)
Paracétamol + Opium + caféine (PO ou rectale)	3 à 10 gélules/ J en 2 à 5 prises 3 à 6 suppositoires/J en 2 à 3 prises		Pas de données	Pas de données	Pas de données	Manque de données sur l'opium
Tramadol PO	50 à 100mg/ 4-6h Max : 400 mg/ J		50 à 100mg/12h Max : 200 mg/ J		50 à 100mg/J après la dialyse	Elimination urinaire, ↗ t½ vie d'élimination, éviter les formes LP et espacer les prises
Tramadol IV	50 à 600mg/ J		Pas de données			Elimination urinaire, ↗ t½ vie d'élimination
Antalgiques opioïdes forts (niveau 3)						
Morphine PO	Débuter entre 50 et 60 mg/J à ajuster en fonction des besoins			Débuter à 15mg/J et ↗ progressive selon la tolérance aux EI	Débuter à 15mg/J et ↗ progressive selon la tolérance Après la dialyse	Élimination urinaire de 2 métabolites dont 1 actif, le M6G Privilégier un opioïde alternatif Éviter les formes LP
Morphine injectable	5 à 10 mg par injection SC et 1 à 3 mg/injection IV			Débuter entre 1 et 2mg et ↗ progressive selon la tolérance aux EI	Débuter entre 1 et 2mg et ↗ progressive selon la tolérance aux EI Après la dialyse	Élimination urinaire de 2 métabolites dont 1 actif, le M6G Privilégier un opioïde alternatif
Oxycodone PO	Débuter à 5mg/6h	Réduction de 25% de la posologie habituelle		Dose unique Réduction de 50% de la posologie habituelle	Pas de données	Élimination urinaire de 2 métabolites actifs
Hydromorphone	4 à 24mg/12h				4 à 24mg/12h après la dialyse	Élimination urinaire du métabolite actif Disponible uniquement en LP
Fentanyl patch, transmuqueux	Débuter à 25 µg/72h (patch), à 100µg (cpé) ou à 200µg (applicateur buccal, film orodispersible)				Débuter à 25µg/72h (patch), à 100µg (cpé) ou à 200 µg (transmuqueux) avant ou après la dialyse	Risque d'accumulation minimale des métabolites inactifs t ½ peu impacté par l'IR

↗ : augmentation, EI = effet indésirable, h = heures, IM = intramusculaire, IR= Insuffisance rénale, IV = intraveineuse, J = jour, LP = libération prolongée, M6G = morphine-6-glucuronide, PO = per os (voie orale) 25%, 50% : respectivement réduction de 25%, 50% de la posologie habituelle recommandée chez le patient normo-rénal

Références bibliographiques : (1) GPR: http://sitegpr.com/fr/ consulté pour la dernière fois le 09/07/2020 | (2) Dean M. J Pain Symptom Manage 2004;28:497–504. | (3)Robinet S.,et al. Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement, 201819(3), 133–138.

Pharmacologie

Hypersensibilités immédiates et retardées entre les bêta-lactamines : point sur la réactivité croisée

Article écrit en collaboration avec le Dr Anaïs PIPET pneumo-allergologue

Les bêta-lactamines sont un vaste groupe d'antibiotiques comprenant 4 familles développées à partir d'un noyau bêta-lactame : les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes et le monobactame (figure 1).

Environ 10 % de la population serait étiquetée « allergique aux pénicillines » et parfois à tort car l'allergie vraie est rare et seuls 10 à 15% de ces individus sont réellement allergiques à ce médicament. Ces patients seront dans la majorité des cas privés de tout antibiotique appartenant aux bêta-lactamines. Cet excès de prudence a un impact sur le coût des traitements mais aussi sur l'émergence de résistances des micro-organismes. D'où l'importance du bilan allergologique qui permet dans la majorité des cas d'éclaircir la situation. Même en cas d'allergie avérée à un type de bêta-lactamine, la plupart des patients pourront tolérer d'autres antibiotiques appartenant à ce groupe[1].

MÉCANISMES IMPLIQUÉS DANS LES RÉACTIONS ALLERGIQUES AUX BÊTA-LACTAMINES

L'allergie médicamenteuse est définie par une réaction immunologique spécifique lors de la prise du médicament et la classification de Gell et Coombs permet de distinguer quatre types de réaction d'hypersensibilité. En ce qui concerne les allergies aux bêta-lactamines, les quatre types de réaction peuvent survenir mais les réactions d'hypersensibilité de type immédiat (type I) et les atteintes cutanées de type retardé (type IV) sont les plus fréquentes.

- Les réactions de type immédiat débutent en principe dans l'heure qui suit l'administration du médicament. Elles sont caractérisées par le développement d'immunoglobulines E (IgE) dirigées contre les composants de l'antibiotique administré. Ces IgE sont parfois dirigées contre l'antibiotique dans son ensemble, mais plus souvent contre les produits de dégradation de l'anneau bêta-lactame liés de manière covalente aux protéines plasmatiques ou tissulaires. Les allergies peuvent aussi survenir à l'occasion d'une sensibilisation aux chaînes latérales des antibiotiques, ce qui est assez fréquent avec l'amoxicilline (figure 1).
- Les réactions de type retardé apparaissent classiquement après 24h de traitement au moins. Dans la majorité des situations, elles se traduisent par une éruption maculo-papuleuse morbilliforme, d'évolution favorable en quelques jours à quelques semaines après l'arrêt du traitement, et le décours est habituellement bénin. Occasionnellement, des atteintes plus sévères peuvent survenir avec développement de fièvre, de lésions de type pustulose exanthématique aigue généralisée ou d'atteintes muco-cutanées plus sévères (*e.g* syndrome de Stevens-Johnson) ainsi que des atteintes systémiques sévères de type DRESS (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms).

RÉACTIONS CROISÉES

La similitude des chaînes latérales R1 entre les bêta-lactamines peut être la source de réactions croisées. Ainsi, les amino-céphalosporines (cefadroxil, cefalexin, cefprozil, cefaclor), qui partagent une chaîne latérale R1 identique avec les aminopénicillines (amoxicilline et ampicilline) comportent un risque plus élevé de réactivité croisée par rapport aux autres céphalosporines.

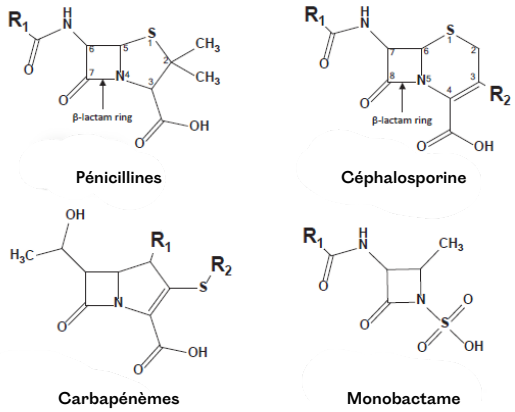


Figure 1 : Structures chimiques des bêta-lactamines (D'après Zagursky et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6(1):72-81.e1).

Les chaînes latérales R2 n'ont été impliquées que dans des réactions croisées entre les céphalosporines. Le risque cité de réaction croisée entre pénicillines et céphalosporines comme étant de l'ordre de 8 à 10 % est une surestimation fondée sur des études des années 1970 qui sont maintenant considérées comme imparfaites[2]. Une équipe Canadienne a récemment publié une méta-analyse pour déterminer le risque de réactivité croisée aux céphalosporines et carbapénèmes chez des patients présentant une allergie IgE médiée ou une allergie retardée prouvée à la pénicilline, tout en prenant en compte le degré de similitude de la chaîne latérale R1 [3]. Le risque de réactivité croisée avec les pénicillines était le plus élevé, 16,45% (95% CI, 11,07-23,75), pour les amino-céphalosporines (céfadroxil, céfalexine, , céfaclor et céfatrizine) qui partagent une chaîne latérale R1 identique avec les aminopénicillines (amoxicilline et ampicilline). Le risque de réaction croisée était de 5,60 % (IC à 95 %, 3,46-8,95) pour quelques céphalosporines ayant une similarité intermédiaire de R1, de 2,11 % (IC à 95 %, 0,98- 4,46) pour les céphalosporines avec une similarité faible de R1 et ce indépendamment de la génération des céphalosporines et de 0,87% (IC 95%, 0,32-2,32) pour les carbapénèmes. Une autre étude retrouve de même un risque de réaction croisée de 0,8% avec l'imipénem chez des enfants ayant une allergie immédiate prouvée aux pénicillines[4]. Par contre dans le cas d'allergie retardée aux pénicillines, Schiavino et al rapportent un risque de 5,5% de réaction croisée avec l'imipenèm avec comme hypothèse pour expliquer cette différence le fait que les lymphocytes T reconnaissent différents déterminants que ceux reconnus par les IgE[5].

La céfazoline (céphalosporine de première génération), le céfuroxime (deuxième génération), et toutes les troisième et quatrième générations, présentent des chaînes latérales R1 peu similaires et comportent un très faible risque de réactivité croisée avec les aminopénicillines[1,2].

L'emploi d'aztréonam est en principe sûr en cas d'allergie aux céphalosporines et aux pénicillines. Une exception importante à cette règle est la sensibilisation à la ceftazidime, qui comporte une chaîne latérale similaire à l'aztréonam, ceci expose les patients à un risque de réactions croisées entre ces deux antibiotiques[1,6].

On ne sait pas très bien comment ces conclusions s'appliquent aux patients allergiques aux autres pénicillines non-aminopénicillines (par exemple, pipéracilline, ticarcilline, pénicilline G ou V, et cloxacilline) car presque tous les patients inclus dans les études étaient allergiques à une aminopénicilline. Cependant, il est à noter que l'amoxicilline est de loin l'antibiotique le plus prescrit dans la plupart des pays.

Enfin, certains patients présentent une réactivité à certaines céphalosporines pouvant être indépendante de l'allergie à la pénicilline (co-réactivité), et certains sujets ont des tests cutanés positifs pour l'ensemble des bêta-lactamines avec des anticorps IgE probablement dirigés contre un déterminant commun, le cycle bêta-lactame[6].

En cas d'allergie à l'amoxicilline le risque de réaction croisée est plus important avec les amino-céphalosporines. Il est plus faible (de l'ordre de 5,6%) avec les céphalosporines à score de similarité intermédiaire et apparait très faible avec les céphalosporines à faible score de similarité (2,1%) et tous les carbapénèmes (0,9%).

Références bibliographiques : [1] Compte D et al. Rev Med Suisse 2012; 8 : 836-42 | [2] Comité provincial de gérance des antimicrobiens des régies de la santé du Nouveau-Brunswick, septembre 2017 | [3] Picard M et al. J Allergy Clin Immunol Pract.,Nov-Dec 2019;7(8):2722-2738 | [4] Atanaskovic-Markovic M et al. J Allergy Clin Immunol. Volume 124,Number1: 167-68 | [5] Schiavino et al. Allergy 2009: 64: 1644–1648 | [6] Romano A et al. Allergy Clin Immunol. 2016 Jul;138(1):179-186.

Thématique COVID-19

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET TRAITEMENTS UTILISÉS DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA COVID-19

La gestion des interactions médicamenteuses (IAM) chez les patients pris en charge pour une infection à SARS-CoV-2 est une problématique complexe en raison de la polymédication importante en lien avec les nombreux médicaments qu'ils sont susceptibles de recevoir aux différents stades de la maladie (curares, benzodiazépines, opioïdes, anticoagulants, antagonistes calciques, glucocorticoïdes, antiviraux, immunomodulateurs, antibiotiques…) et leur traitement chronique éventuel.

Ces interactions médicamenteuses résultent le plus souvent de leurs propriétés pharmacocinétiques (induction ou inhibition des isoenzymes des cytochromes P450 (CYP), compétition au niveau de l'élimination rénale…), mais également de leurs propriétés pharmacodynamiques (allongement du QT…). A ces interactions s'ajoute une composante inflammatoire importante observée chez les patients COVID-19 qui peut modifier le comportement pharmacocinétique des médicaments utilisés (down-regulation des isoenzymes des CYP, défaillances d'organes, modification des concentrations des protéines plasmatiques…).

Les médicaments qui ont été proposés dans le traitement de la COVID-19 sont, soit des médicaments déjà connus, mais dont le protocole d'utilisation diffère de leur prescription habituelle (lopinavir, ritonavir, hydroxychloroquine, azithromycine, tocilizumab), soit des médicaments récents ou en évaluation pour lesquels peu de données sont encore disponibles (sarilumab, favipravir, remdesivir).

Plusieurs de ces médicaments peuvent allonger le QT (hydroxychloroquine, azithromycine, lopinavir). Leur association, entre eux ou avec d'autres médicaments allongeant le QT ou bradycardisants, peut être dangereuse en particulier dans le contexte d'hypokaliémie fréquemment rencontrée chez les patients atteints de COVID-19.

Le lopinavir et le ritonavir ont un effet inducteur enzymatique mais sont surtout des substrats et inhibiteurs du CYP3A4, de la glycoprotéine P (P-gp) et des transporteurs BCRP et OATP1B1. A ce titre, ils sont responsables de nombreuses interactions médicamenteuses en majorant le plus souvent l'exposition et la toxicité des médicaments co-administrés. Ils peuvent interagir avec des médicaments utilisés durant la phase aigüe de la maladie comme le midazolam ou pris de façon chronique comme le métoprolol, les statines ou certains antiarythmiques par exemple.

Le tocilizumab et le sarilumab sont des anticorps monoclonaux qui se fixent sur les récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 et inhibent ses effets. Bien que non encore étudiés dans le contexte particulier de l'infection à COVID-19, il est connu que l'expression et l'activité des isoenzymes hépatiques des CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 sont réduites par certaines cytokines et notamment l'IL-6. Ainsi, il n'est pas exclu que les anticorps anti-IL6 puissent restaurer l'activité de ces isoenzymes et ainsi moduler le métabolisme des substrats de ces CYP.

Le favipiravir et le remdesivir sont 2 pro-médicaments inhibiteurs de l'ARN polymérase virale. Le métabolisme hépatique du favipiravir est important, majoritairement médié par l'aldéhyde oxydase mais il n'est pas substrat des CYP. C'est un inhibiteur faible de plusieurs voies métaboliques et de transport mais seul son effet sur le CYP2C8 peut avoir un retentissement clinique et nécessite une précaution avec les substrats dont l'exposition peut être augmentée. Le risque d'allongement du QT avec le favipiravir est considéré comme faible mais une surveillance régulière est nécessaire en cas d'association avec d'autres médicaments allongeant le QT.

Le remdesivir est rapidement métabolisé par une hydrolase en un dérivé nucléoside monophosphate qui pénètre dans la cellule cible et y subit une activation en dérivé triphosphorylé. D'après les études menées *in vitro*, le remdesivir est substrat et inducteur de plusieurs CYP et transporteurs. Concernant ses métabolites, les données disponibles ne sont pas en faveur d'un effet inducteur ou inhibiteur sur les CYP. Aucune interaction pharmacocinétique n'est donc attendue à ce jour.

QUELQUES EXEMPLES EN PRATIQUE

(pour plus d'informations sur d'autres classes médicamenteuses se référer à l'article https://sfpt-fr.org/images/covid19/IAM_et_traitements_du_COVID.pdf)

- **IAM avec les antalgiques/antipyrétiques**

Ne pas dépasser 3g/j de paracétamol en cas d'association avec le favipiravir,en raison d'une augmentation, bien que modeste, des concentrations plasmatiques en paracétamol.

Les antalgiques opiacés sont le plus souvent métabolisés par plusieurs voies et forment, pour beaucoup d'entre eux, des métabolites actifs. Ainsi, les conséquences de l'inhibition ou de l'induction d'une voie métabolique particulière dépendront de l'existence de voies métaboliques alternatives à même de compenser l'interaction et de la nature des métabolites impactés. Les conséquences des interactions impactant simultanément plusieurs voies métaboliques (ex. inhibition du CYP3A4 et du CYP2D6 par le lopinavir/ritonavir) sont difficiles à prévoir et les études n'ont pas toujours été menées. En cas d'administration d'opiacés avec l'association lopinavir/ritonavir une surveillance attentive des patients est recommandée afin de rechercher tout signe de surdosage ou d'inefficacité et d'adapter le traitement antalgique si nécessaire.

- **IAM avec les psychotropes**

En raison de son potentiel torsadogène, l'hydroxychloroquine est contre-indiquée avec le citalopram, l'escitalopram et l'hydroxyzine et son association est déconseillée avec la plupart des antipsychotiques. Il conviendra également d'être prudent en cas de coprescription de ces médicaments avec l'azithromycine ou l'association lopinavir/ritonavir et de surveiller le QT.

Au total, de nombreuses interactions sont possibles avec les médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 ce qui doit rendre extrêmement prudente leur utilisation chez des patients fragiles et polymédiqués.

Références bibliographiques : Interactions médicamenteuses et traitement proposés et à l'essai dans le traitement COVID-19 | Florian Lemaitre, Caroline Solas, Matthieu Grégoire, Laurence Lagarce, Laure Elens, Elisabeth Polard, Béatrice Saint-Salvi, Agnès Sommet, Michel Tod et Chantal Le Guellec on behalf of SFPT and IATDMCT | Article disponible sur le site de la SFPT : | https://sfpt-fr.org/images/covid19/IAM_et_traitements_du_COVID.pdf | Base de données Liverpool : https://www.covid19-druginteractions.org/

ENQUÊTES OUVERTES : SURVEILLANCE CONTINUE DES EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS À L'UTILISATION DES MÉDICAMENTS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LA COVID-19.

Un dispositif spécifique de surveillance renforcée des traitements des patients atteints de la COVID-19 a été mis en place par l'ANSM le 23 mars 2020, en lien avec le réseau national des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et en complément du suivi habituel en continu des effets indésirables des médicaments. Dans ce contexte, deux enquêtes de pharmacovigilance, réalisées à partir des cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), ont débuté le 27 mars 2020. Les CRPV de Dijon et de Nice assurent le suivi des effets indésirables rapportés chez les patients COVID-19. Les données de ces enquêtes ont été discutées de façon hebdomadaire au sein d'un comité spécifique de l'ANSM, afin d'identifier des signaux potentiels, d'envisager les mesures à prendre et d'alerter, le cas échéant, les professionnels de santé et les patients.

La première, conduite par le CRPV de Dijon, est une enquête générale qui analyse l'ensemble des effets indésirables, survenant chez des patients pris en charge pour une infection à SARS-CoV-2 non inclus dans un essai clinique. Plusieurs molécules sont particulièrement suivies dans ce contexte, dont l'hydroxychloroquine, l'association lopinavir/ritonavir, la chloroquine, le tocilizumab, le remdesivir. Au 04/08/2020, 977 cas d'effets indésirables ont été déclarés en lien avec une infection à COVID-19, dont 71,5% de cas graves. Parmi ces cas, 480 (49%) sont imputés aux médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19, les autres cas étant répartis entre les médicaments ayant pu aggraver l'infection à COVID-19 (11%) et les cas liés aux autres médicaments prescrits chez ces patients (40%). Parmi ces cas, figurent davantage de cas associés à la prise d'hydroxychloroquine (263 cas, soit 55%), et en seconde position, l'association lopinavir/ritonavir, avec 197 cas, soit 41%. La plupart des effets observés sont connus et décrits dans la littérature et dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (hépatotoxicité, néphrotoxicité, atteintes rétiniennes, troubles cardio-vasculaires). Il est également retrouvé 46 cas de thrombopénie, dont 43 cas de thrombopénie induite par l'héparine immunologique (TIH de type 2), confirmée par des tests biologiques de type anticorps antiPF4. Les patients étaient traités par héparine non fractionnée dans 37 cas et sous héparine de bas poids moléculaire dans 6 cas. Les délais de survenue varient de 1 à 26 jours.

Le mésusage est également surveillé par l'analyse des cas de la BNPV et de l'étude MESANGE. Cette étude a permis de rapporter 42 déclarations en lien avec le contexte de pandémie à COVID-19, dont 19 déclarations faisant état d'un mésusage concernant l'hydroxychloroquine dont 15 en association avec l'azithromycine et 2 concernant la chloroquine en association avec l'azithromycine.

Le CRPV de Nice est en charge d'une enquête complémentaire, portant spécifiquement sur les effets cardiovasculaires associés aux médicaments prescrits dans le cadre de la COVID-19, et susceptibles de prolonger l'intervalle QTc ou d'entraîner des troubles du rythme et de la conduction cardiaque. Les médicaments principalement concernés par cette enquête sont les suivants : hydroxychloroquine, azithromycine et lopinavir/ritonavir. Au total, 202 cas de toxicité cardiaque ont été rapportés sur une période de 133 jours depuis le 27 mars 2020, associées au traitement de la COVID-19. La majorité des cas sont associés à l'hydroxychloroquine (171 cas, soit 85% des cas), seule ou associée à l'azithromycine, qui est retrouvée dans 55% des cas (111 cas, dont 100 associés à l'hydroxychloroquine et 6 associés à l'association lopinavir/ritonavir). Vingt-six cas ont été associés à la prise de l'association lopinavir/ritonavir (soit 13% des cas) et 3 cas à la chloroquine. Parmi ces cas, 4 morts subites ou inexpliqués, 6 arrêts cardiaques, 52 troubles du rythme ou de la conduction, 132 prolongations de l'intervalle QTc, 2 cas d'insuffisance cardiaque et 6 cas de troubles cardiaques divers ont été notifiés. En l'absence de données d'efficacité, à la date de la rédaction du rapport, la balance bénéfice/risque de ces traitements utilisés hors essais cliniques est considérée comme défavorable.

La surveillance effectuée par les CRPV a permis de confirmer que les risques, notamment cardio-vasculaires associés au traitement prescrit dans le cadre d'une infection à SARS-CoV-2, constituent un signal potentiel. La balance bénéfice/risque des traitements suspectés reste défavorable à ce jour, en l'absence de données d'efficacité.

PHARMACOVID

La Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, en partenariat avec le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, le Collège National des Enseignants de Thérapeutique/APNET et le Collège National de Pharmacologie Médicale, en lien avec l'ANSM, a mis en place un système d'information qui recense des questions réponses pour le grand public sur le médicament dans le cadre de l'épidémie COVID-19.

Ce dispositif sans équivalent, permet ainsi de répondre de façon concise et précise aux questions les plus fréquentes sur les médicaments posées par le grand public. Ce repérage de questions et d'interrogations sur le médicament est possible *via* les Centres régionaux de Pharmacovigilance qui reçoivent des appels de patients ou *via* le SAMU-centre 15 et par une veille sur les réseaux sociaux. Cette base de questions réponses est de surcroit interactive car elle peut être enrichie par les questions des visiteurs. Chaque question identifiée amène une réponse précise et actualisée par le comité scientifique de ce dispositif. Pour chaque réponse, il est indiqué, *via* un lien, l'origine des sources consultées (avis issus des agences sanitaires, de l'OMS, de sociétés savantes, ou de consensus d'expert en l'absence de source). Compte tenu de l'évolution rapide de la situation, chaque question est datée précisément du moment de rédaction de la réponse. Cette réponse n'est donc valable qu'à la date indiquée.

https://sfpt-fr.org/covid19-presentation

ANSM - Rapports du 10/06/2020 - https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/COVID-19-Dispositif-renforce-de-Pharmacovigilance-et-d-Addictovigilance/(offset)/0#paragraph_173853

Bilan des effets indésirables validés dans la base nationale de pharmacovigilance concernant les patients pris en charge dans le contexte d'une infection à SARS-CoV2 et des cas de mésusage (11/06/2020)

Bilan des effets indésirables validés dans la base nationale de pharmacovigilance concernant les patients pris en charge dans le contexte d'une infection à Covid19 et des cas de mésusage - CRPV Nice (11/06/2020)

En direct des agences

Dans le contexte de l'épidémie de COVID-19, l'ANSM s'est mobilisée afin d'émettre des recommandations pour s'adapter aux circonstances exceptionnelles (tensions d'approvisionnement, utilisation inappropriée de médicaments, …).

...

Médicaments importés : attention au risque d'erreurs médicamenteuses

Dans le contexte de l'épidémie de SARS-CoV2 et de tensions d'approvisionnement de médicaments indispensables, des importations de médicaments sont prévues. Cependant, afin de répondre à l'urgence, l'étiquetage de ces médicaments en langue française, comme cela est fait habituellement, n'est pas prévu, entraînant un risque d'erreurs médicamenteuses. Des fiches explicatives standardisées et validées par l'ANSM accompagnent les boîtes de ces médicaments mises à disposition des hôpitaux. Ces fiches sont à transmettre dans les services de réanimation et sont disponibles sur le site de l'ANSM ici.

...

04/05/2020 - L'ANSM met en garde contre les produits présentés sur internet comme des solutions à la COVID-19 dont l'*Artemisia annua*

L'armoise naturelle (*Artemisia annua*), sous forme de plante sèche, décoction, tisane ou gélule, est présentée comme une solution thérapeutique ou préventive de l'infection. Ces allégations sont fausses et dangereuses (aucune vertu thérapeutique démontrée avec ces produits à ce jour) et pourraient conduire à un retard de prise en charge nécessaire en cas d'infection confirmée. De plus, l'ANSM rappelle que seul le circuit des pharmacies d'officine et de leurs sites internet autorisés pour la vente en ligne de médicaments, régulièrement contrôlés par les autorités sanitaires, apportent des garanties sur les médicaments achetés.

...

06/04/2020 - Précautions d'emploi lors de l'administration de MEOPA aux patients

Dans le cas de traitement par MEOPA d'un patient porteur du SARS-CoV-2 ou susceptible de l'être, il pourrait y avoir un risque de contamination du personnel soignant par le virus exhalé dans l'environnement immédiat du patient, en l'absence du respect des recommandations de bon usage. Dans ce contexte, au-delà des précautions déjà en place au sein des établissements (masque chirurgical ou FFP2, gants, lunettes, etc.) et en cas d'administration du MEOPA à un patient contaminé par le virus ou susceptible de l'être, des précautions spécifiques de ce produit sont à respecter.

...

24/04/2020 - COVID-19 - substituts nicotiniques : attention aux risques, notamment chez les non-fumeurs

L'ANSM rappelle que les substituts nicotiniques sont réservés au traitement de la dépendance tabagique, sont notamment contre-indiqués chez les non-fumeurs et ne doivent pas être pris pour prévenir ou traiter une infection par le coronavirus. Bien que des données aient mis en évidence une faible proportion de fumeurs chez des patients atteints par le coronavirus, il n'est à ce jour pas possible de conclure sur un effet protecteur de la nicotine contre la COVID-19. A titre de précaution, afin d'éviter le mésusage de ces médicaments et de garantir leur disponibilité pour les patients chez qui ces traitements sont nécessaires, la délivrance des substituts nicotiniques en pharmacie est temporairement limitée et la vente sur internet de tous les substituts nicotiniques est suspendue.

...

17/03/2020 - COVID-19 : l'ANSM prend des mesures pour favoriser le bon usage du paracétamol

Dans le contexte de la COVID-19, l'ANSM rappelle qu'en cas de douleur et/ou fièvre, l'utilisation du paracétamol est à privilégier en respectant les règles de bon usage (les anti-inflammatoires pouvant masquer une infection et potentiellement avoir un effet aggravant dans certaines situations). Afin de garantir la disponibilité du paracétamol, depuis le 18 mars 2020, les pharmaciens ne peuvent délivrer sans ordonnance qu'une seule boite de paracétamol (500 mg ou 1g) par patient ne présentant aucun symptôme ou 2 boites (500 mg ou 1g) en cas de symptômes (douleurs et/ou fièvre).La vente sur Internet des médicaments à base de paracétamol, d'ibuprofène et d'aspirine est suspendue.

...

26/03/2020 - L'ANSM sécurise l'accès aux traitements PLAQUENIL® et KALETRA® pour les patients atteints de maladie chronique

Suite à des remontées de difficultés d'accès dans les pharmacies en ville au PLAQUENIL® (hydroxychloroquine) et KALETRA® et son générique (lopinavir/ritonavir) pour les patients à qui ces médicaments sont destinés (VIH, lupus, polyarthrite rhumatoïde), l'ANSM demande aux pharmaciens d'officine de ne délivrer ces médicaments que sur prescription médicale dans leurs indications habituelles. A ce jour, ni le PLAQUENIL®, ni le KALETRA® n'ont d'indication dans la prise en charge de la COVID-19 en ville. En aucun cas ces médicaments ne doivent être utilisés ni en automédication, ni sur prescription d'un médecin de ville, ni en auto-prescription d'un médecin pour lui-même, pour le traitement de la COVID-19.

...

30/03/2020 - PLAQUENIL® et KALETRA® : les traitements testés pour soigner les patients COVID-19 ne doivent être utilisés qu'à l'hôpital

...

26/05/2020 - COVID-19 : l'ANSM souhaite suspendre par précaution les essais cliniques évaluant l'hydroxychloroquine dans la prise en charge des patients

...

12/06/2020 - Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de Covid-19 : point de situation à la fin du confinement

L'ANSM et la CNAM ont constitué un groupement d'intérêt scientifique (GIS) EPI-PHARE. Ce groupement a réalisé une étude pharmaco-épidémiologique à partir du système national des données de santé (SNDS) avec pour objectif de caractériser les comportements de consommation de la population vis-à-vis des médicaments prescrits en ville, qu'ils soient lien ou non avec le Covid-19, dans le contexte de l'épidémie et du confinement. Cette surveillance sera poursuivie jusqu'au retour à une situation normalisée. Les résultats après huit semaines de confinement et une semaine post-confinement montrent que durant cette période, la consommation de médicaments de ville en France a été profondément modifiée, après comparaison au nombre « attendu » estimé sur la base de la même période en 2018 et 2019 :

- Forte baisse de l'instauration de traitements pour de nouveaux patients pendant le confinement (-39% pour les antihypertenseurs, -48,5% pour les antidiabétiques et -49% pour les statines). Ceci appuie la baisse de l'activité de médecine de ville malgré le développement de la téléconsultation.
- Forte diminution de la délivrance de produits nécessitant une administration par un professionnel de santé (vaccins et produits destinés aux actes diagnostiques médicaux), baisse également des examens de coloscopies, IRM et scanner, pouvant entraîner des retards de prise en charge
- Effondrement de l'utilisation de l'antibiothérapie (-30 à 40%), notamment chez les enfants pouvant s'expliquer par un effet de l'arrêt de la circulation de tous les virus (hors SARS-Cov-2) et autres agents infectieux avec la fermeture des crèches et des établissements scolaires durant le confinement et leur réouverture partielle la première semaine post-confinement.
- Augmentation en fin de confinement et lors des premières semaines post-confinement des hypnotiques et des anxiolytiques, possiblement du au confinement et ses conséquences sociales et économiques.

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
Mr Simon CESBRON, 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

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.

Conception graphique Cécile Joly