



SOMMAIRE

Editorial	
Vapotage et cannabidiol	1
Vos questions	
Migration d'implant contraceptif : Nouvelles recommandations	2
Triptans et grossesse : la prudence s'impose!	2
Littérature	
Angioedème bradykinique médicamenteux : savoir l'évoquer et stopper le médicament en cause	3
Risque de fracture ostéoporotique et AOD et AVK	4
A suivre	
Oxygène liquide et brûlures cryogéniques	2
Ruptures de stock et erreurs médicamenteuses	2

Ont participé à la réalisation
de ce numéro : J. Béné, S. Bergeron, A.
Boinet, R. Bordet, A-S. Caous, L.
Carton, S. Deheul, J. Dekemp, L.
Gaboriau, S. Gautier, C. Potey, J.
Truong, J. Pamart



Brèves de PHARMACO-ADDICTOVIGILANCE

Numéro 65 : Novembre 2019-Janvier 2020

EDITORIAL : Vapotage de cannabidiol (CBD) : mais s'agit-il vraiment de CBD ?

Durant l'été 2019, les autorités sanitaires des Etats-Unis ont lancé une alerte suite à la survenue de cas de pneumopathies sévères chez des utilisateurs de cigarettes électroniques ou d'autres dispositifs de vapotage. Dans les suites de cette alerte, une enquête épidémiologique a été mise en place par Santé Publique France (1). Son objectif est de détecter l'émergence éventuelle de tels cas dans notre pays.

Si dans la région Hauts-de-France, aucun cas de pneumopathie sévère n'a actuellement été rapporté, un autre phénomène, en lien lui aussi avec le vapotage, a fait son apparition en 2019. En effet, le centre d'Addictovigilance de Lille a reçu depuis mars 2019, une quinzaine de notifications de cas de malaise chez des lycéens ou des collégiens ayant vapoté ce qui leur était présenté, pour certains, comme du cannabidiol (CBD), l'un des principaux composants du cannabis. Agés de 14 à 16 ans, les consommateurs étaient tous scolarisés dans l'Aisne. Les signes présentés allaient du simple malaise avec vertige à une perte de connaissance et une confusion. Des céphalées, une tachycardie et des vomissements étaient également décrits chez ces jeunes consommateurs dont plusieurs ont dû être pris en charge durant quelques heures en service d'urgences. Tous ont présenté une évolution favorable. Lorsque des analyses toxicologiques du e-liquide inhalé ont pu être réalisées, elles ont mis en évidence la présence de 5F-MDMB-PICA et de 4F-MDMB-BINACA, deux **cannabinoïdes de synthèse** qui n'ont rien à voir avec le CBD. Les cannabinoïdes de synthèse ont ainsi été classés sur la liste des produits Stupéfiants en avril 2017 en raison de leur toxicité élevée (2). Ce nouveau type de consommation chez des jeunes n'est très probablement pas limité au département de l'Aisne ; des cas similaires sont également décrits dans les régions Grand Est et Normandie. Tout élément permettant de mieux connaître l'ampleur de ce phénomène et des complications liées potentiellement au vapotage peut être notifié sur pharmacodependance@chru-lille.fr ou via le portail des vigilances : signalement.social-sante.gouv.fr

(1) <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/dispositif-de-signalement-des-pneumopathies-severes-liees-au-vapotage>

(2) <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Inscription-de-nouveaux-cannabinoïdes-de-synthèse-sur-la-liste-des-stupefiants-Point-d-Information2>

Si vous **observez un effet indésirable** grave et/ou inattendu ou si vous désirez un **renseignement sur un médicament**,
n'hésitez pas à nous contacter :

☎ : 03-20-96-18-18

☎ : 03-20-44-56-87

✉ : pharmacovigilance@chru-lille.fr



@crpv_lille

QUESTION : Migration d'implant contraceptif : nouvelles recommandations

Cinq mois après la pose d'un implant contraceptif NEXPLANON® (étonogestrel) au niveau du sillon biceps-triceps du bras droit, une jeune femme a présenté des symptômes à type de céphalées et douleurs thoraciques fugaces. L'implant n'était plus palpable et un scanner thoracique le retrouvait en regard d'une branche de l'artère pulmonaire. Cet implant, n'a pu être retiré et une plicature et une fragmentation de l'implant en plusieurs morceaux ont été observées, rendant une nouvelle intervention très délicate, voire impossible.

Une analyse des cas graves de migration de l'implant d'étonogestrel dans l'artère pulmonaire (ou ses branches) notifiés aux CRPV ou au laboratoire jusqu'à l'automne 2018 (1 cas avec Implanon®, 26 cas avec Nexplanon®) a été réalisée par le CRPV de Tours. L'âge médian des patientes était de 25 ans (extrêmes de 16 et 39 ans). Chez certaines patientes, il était fait mention de **difficultés** d'insertion, d'un hématome, ou d'un implant non palpable **juste après la pose**, évoquant une insertion intravasculaire ou très profonde. Cependant, dans plus de la moitié des cas, l'implant était palpable juste après la pose et pendant plusieurs mois, puis devenait non palpable, **évoquant une migration secondaire, à distance de la pose**. Si la migration était souvent asymptomatique, des manifestations respiratoires ou des douleurs thoraciques ont conduit, chez certaines patientes, à des examens complémentaires, ces derniers amenant à la découverte de la migration. Dans la plupart des cas, l'implant a pu être retiré par voie endovasculaire, mais chez environ 20% des patientes, une thoracoscopie ou une thoracotomie (quelques fois compliquée) a été nécessaire. L'incidence des cas notifiés en France augmente depuis 2013, date de la 1ère publication, estimée à 3,17 cas pour 100 000 implants en 2017. Cette incidence est très supérieure à l'incidence mondiale estimée par la firme (1,3 cas pour 1000 000 implants).

Afin de limiter cet effet indésirable rare mais grave, l'ANSM a publié le 14 janvier 2020 une lettre aux professionnels de santé (1) concernant le renforcement des mesures de réduction du risque de migration des implants contraceptifs Nexplanon®, notamment avec des recommandations sur la pose de l'implant et sur sa vérification par le professionnel de santé après la pose et par la patiente 1 à 2 fois par mois.

(1)<https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Implant-contraceptif-Nexplanon-renforcement-des-mesures-de-reduction-du-risque-de-migration-notamment-dans-l-artere-pulmonaire-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

QUESTION : Triptans et grossesse : la prudence s'impose !

Si les données concernant la prise **ponctuelle** de triptans au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse sont rassurantes, des données récentes sur l'administration des triptans aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres interrogent. La Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) contient ainsi quelques cas de fausse couche tardive, de mort fœtale, ainsi que de retard de croissance intrautérin (RCIU) après une exposition ponctuelle (1 à 3 prises rapprochées) ou chronique (3 à 4 prises par semaine) à un triptan.

Même si d'autres facteurs de mort fœtale ou de RCIU sont présents pour certains de ces cas (âge maternel, tabagisme, obésité...), on ne peut écarter un rôle du triptan. En effet, ses propriétés vasoconstrictrices peuvent être à l'origine d'une diminution de la vascularisation placentaire et donc d'une hypoperfusion pouvant provoquer un RCIU lors d'une utilisation chronique voire une mort fœtale en utilisation ponctuelle (avec un effet dose possible).

Ces données doivent être prises en compte et invitent à la prudence. La prescription de triptans pendant la grossesse doit être encadrée et il est important que pharmaciens et médecins informent les patientes des risques potentiels aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse et insistent sur le respect des conditions de l'AMM (en termes de fréquence d'administration et de posologie).

A SUIVRE

Oxygène liquide et brûlures cryogéniques

En décembre, un patient de 62 ans recevant de l'oxygène liquide s'est présenté à l'hôpital pour la réalisation d'une imagerie médicale. L'équipe soignante a alors placé l'unité portable d'oxygène liquide en position horizontale sur la table au pied du patient. L'oxygène liquide s'est propagé causant des brûlures du second degré. Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, un cas similaire avec des brûlures dues à une fuite d'oxygène liquide qui s'est produite lors du transport d'une patiente a été retrouvé. L'unité mobile d'oxygène liquide était alors couchée.

Cette nouvelle observation est l'occasion de rappeler à tous les professionnels de santé que les récipients cryogéniques mobiles d'oxygène liquide ne doivent pas être couchés, sous peine d'un risque de fuites amenant à des brûlures parfois graves (1).

1. [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Gaz-a-usage-Medical/Recommandations-d-utilisation/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Gaz-a-usage-Medical/Recommandations-d-utilisation/(offset)/3)

Ruptures de stock et erreurs médicamenteuses

A la suite de quelques observations, parfois dramatiques, d'erreurs médicamenteuses dans un contexte de rupture de stock, le réseau Français des CRPV lance une étude spécifique en 2020 : l'étude CIRUPT pour Conséquences Iatrogènes d'une Rupture de stock. N'hésitez pas remonter à vos CRPV les cas d'effets indésirables ou d'erreurs médicamenteuses survenus dans ce contexte : nous comptons sur vous !

Angioedème bradykinique médicamenteux : savoir l'évoquer et stopper le médicament en cause !

Avec l'aimable autorisation du CRPV de Tours (C Lengellé)

Les angioedèmes (AE) bradykiniques (par défaut de la dégradation de bradykinine) sont d'origine héréditaire (associés ou non à un déficit en C1 inhibiteur), ou médicamenteuse (par inhibition d'enzymes qui dégradent la bradykinine). Ces enzymes sont pour les principales l'enzyme de conversion (EC), la dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV), et la néprilysine (ou endopeptidase neutre-NEP). Les AE bradykiniques sont essentiellement rapportés chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), ou plus rarement par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II). Leur incidence, estimée entre 0,1 et 2,2 %, est sûrement très largement sous-estimée. L'AE peut être favorisé et/ou révélé par la prise d'un autre médicament (souvent débuté depuis moins de 3 mois) intervenant également sur les voies de dégradation de la bradykinine, à savoir les inhibiteurs de DPP IV (les gliptines et les immunosuppresseurs, en particulier les inhibiteurs mTOR), les inhibiteurs de la néprilysine (racécadotril et le métabolite actif du sacubitril), les thrombolytiques ou encore les œstrogènes.

Ces AE se présentent le plus souvent comme des œdèmes isolés de l'hypoderme (sans urticaire ou tout autre signe clinique évoquant une réaction anaphylactique), non prurigineux, de survenue brutale, localisés principalement au niveau du visage, de la langue ou des voies aériennes supérieures (30% d'atteinte laryngée si AE de la face). Plus rarement, ils peuvent être localisés au niveau de la muqueuse digestive et se présenter sous forme de douleurs abdominales d'intensité variée. Les délais de survenue sont variables de quelques heures à plusieurs années après le début du traitement, avec une majoration de leur fréquence et/ou de leur intensité, et toujours une prédilection pour la localisation ORL. Contrairement à l'AE allergique (IgE médié), l'AE bradykinique régresse spontanément malgré la poursuite du médicament, ce qui conduit souvent à ne pas évoquer l'hypothèse médicamenteuse. Les taux de C1 inhibiteur (pondéral ou fonctionnel) et de C4 sont normaux, contrairement aux formes héréditaires ou acquises. Enfin, certains patients peuvent présenter une récurrence de l'AE, jusqu'à 6 mois après l'arrêt du médicament ce qui peut compliquer le diagnostic. La prise en charge repose sur l'arrêt définitif du traitement et l'injection, en cas de signes de gravité, d'un antagoniste compétitif sélectif des récepteurs de la bradykinine de type 2 comme l'icatibant (FIRAZYR®) ou d'un traitement substitutif par concentré de C1 inhibiteur (BERINERT®).

Avec les inhibiteurs de la DPP IV (inhibiteurs de mTOR et gliptines)

Avec les inhibiteurs de mTOR (évérolimus, sirolimus, temsirolimus) le risque d'AE est augmenté en cas de traitement associé avec un IEC, l'incidence estimée en 2010 passant de 1,2% sous inhibiteur de mTOR seul à 6,6% chez les transplantés traités par inhibiteur de mTOR et IEC (2,2% chez les patients sous IEC seul). Pour certains auteurs, le risque d'AE sous IEC serait majoré avec tous les immunosuppresseurs, mais les données in vitro suggèrent que le sirolimus serait plus à risque (diminution de l'activité de la DPP-IV plus importante). L'association d'une gliptine à un IEC multiplie quant à elle d'un facteur 4 à 9 le risque d'AE.

Avec les inhibiteurs de la néprilysine (racécadotril, sacubitril)

L'association du racécadotril à un IEC favorise également la survenue d'AE bradykinique. Cette association est désormais déconseillée, et elle est contre-indiquée chez les patients ayant un antécédent d'AE sous IEC. Le sacubitril, dont le métabolite est inhibiteur de la NEP, est quant à lui contre-indiqué avec un IEC et une fenêtre de 36 heures est recommandée en cas de relais du sacubitril vers un IEC ou inversement.

Avec les autres médicaments (altéplase, œstrogènes et hormonothérapie)

Les thrombolytiques tels que l'altéplase augmentent la synthèse de bradykinine (via le Tissue Plasminogen Activator en clivant le kininogène). Après injection d'altéplase lors d'un AVC ischémique, l'incidence des AE (à prédominance orolinguale mais pouvant atteindre la face) est estimée entre 1,7 et 5,1% des patients. Une étude a montré que les patients traités par IEC avaient un risque d'AE 13 fois plus élevé après injection d'altéplase (RR 13,6 IC 95% [3-63]), le second facteur de risque étant la localisation de l'AVC aux zones du cortex frontal et insulaire (RR 9,1 IC 95% [1,4-30]). Enfin, les œstrogènes et l'hormonothérapie (estramustine) sont susceptibles d'interagir avec toutes les étapes de la synthèse de la bradykinine. Les femmes sous traitement hormonal substitutif présentent une réduction de l'activité de l'EC et un taux plus bas de C1 inhibiteur ; ce qui augmente le risque de survenue d'AE en cas de traitement par un IEC. L'estramustine indiquée pour le traitement des cancers prostatiques hormonorésistants, est déconseillée chez les patients traités par IEC. Enfin, certains auteurs indiquent qu'au-delà de l'estradiol, les œstrogènes au sens large (endogènes et exogènes) et les phyto-œstrogènes, ainsi que les modulateurs des récepteurs aux œstrogènes (raloxifène, tamoxifène) pourraient être inducteurs d'AE bradykiniques.

L'ANSM rappelle dans son alerte de novembre 2019 que la survenue d'un AE bradykinique chez un patient traité par IEC ou ARA II (sartan) doit conduire à son arrêt immédiat et à sa contre-indication à vie.

Point d'information de l'ANSM du 12 novembre 2019

Lettre D'information Pharmacovigilance de Bretagne de Janvier-Février-Mars 2018

Bulletin d'information du CRPV Val de Loire juillet-novembre 2019

LITTERATURE

Une étude récente (1), publiée en octobre 2019, a comparé le risque de fracture ostéoporotique des patients traités par anticoagulants oraux directs (AOD) à celui de patients traités par antivitamines K (AVK). Il s'agit d'une étude rétrospective effectuée entre le 1^{er} janvier 2013 et le 30 juin 2017 à partir des registres nationaux danois des patients et des prescriptions médicamenteuses. Les patients inclus présentaient une fibrillation atriale (FA) non valvulaire pour laquelle un traitement par AVK ou AOD avait été initié pour la première fois depuis au moins 180 jours. Etaient exclus les patients présentant une valve mécanique ou une sténose mitrale ainsi que les patients qui avaient déjà reçu une médication contre l'ostéoporose avant l'inclusion.

Au total, 37 350 patients ont ainsi été inclus dans l'étude dont 12 168 dans le groupe AVK (32,6%) et 25 182 dans le groupe AOD (67,4%). L'âge moyen dans le groupe AVK était de 72 ans (65-79) et celui du groupe AOD de 73 ans (67-81). L'analyse était effectuée après au moins 2 ans de traitement par anticoagulant et les critères de jugement analysés étaient :

- la survenue de fracture ostéoporotique majeure (définie par une admission à l'hôpital avec un code correspondant au diagnostic de fracture de hanche, de l'avant-bras, des vertèbres ou de l'humérus proximal),
- la survenue de toute sorte de fracture (définie par les codes correspondant aux différentes fractures ostéoporotiques majeures auxquels on ajoute les fractures du fémur, de la rotule, du tibia, du péroné, des côtes, du pelvis, de la clavicule et de l'épaule),
- l'initiation d'un traitement contre l'ostéoporose.

Les résultats (présentés dans le tableau ci-dessous) ont montré que les risques de fracture, de fracture ostéoporotique majeure ainsi que l'initiation d'un traitement contre l'ostéoporose étaient significativement plus faibles chez les patients traités par AOD, confirmant ainsi les résultats d'études précédentes.

	Risque absolu standardisé % (IC 95%)	Risque relatif HR (IC 95%)
Fracture ostéoporotique majeure		
AVK	2,82 (2,46-3,19)	0,85 (0,72-0,99)
AOD	2,29 (2,02-2,49)	
Toutes fractures		
AVK	3,77 (3,37-4,19)	0,85 (0,74-0,97)
AOD	3,09 (2,85-3,33)	
Initiation d'un traitement contre l'ostéoporose		
AVK	3,14 (2,79-3,51)	0,82 (0,71-0,95)
AOD	2,44 (2,22-2,66)	
Risque combiné (ensemble des risques ci-dessus)		
AVK	6,43 (5,89-6,94)	0,54 (0,76-0,93)
AOD	5,21 (4,90-5,52)	

Les hypothèses évoquées par les auteurs pour expliquer le risque plus élevé de fracture chez les patients sous AVK sont :

- l'existence dans l'organisme, en plus des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants, de trois autres protéines également vitamine K dépendantes. Il s'agit de l'ostéocalcine, de la Matrix GLA Protein (MGP) et de la Growth Arrest Specific Protein 6 (GAS 6) qui jouent un rôle clef dans le maintien de la solidité osseuse, dans l'inhibition de la calcification vasculaire et dans la régulation de la croissance cellulaire (2). L'inhibition de la gamma carboxylation de ces protéines par l'AVK empêche leur activation et affecte ainsi le métabolisme minéral osseux, rendant l'os plus fragile et plus susceptible à l'ostéoporose.
- les patients sous AVK doivent se soumettre à certaines restrictions alimentaires (notamment sur certains légumes) pouvant contribuer à une consommation faible en acide folique pouvant être à l'origine d'une hyperhomocystéinémie, or l'hyperhomocystéinémie est associée à une diminution de l'activité ostéoblastique et à une augmentation de l'activité ostéoclastique responsable d'une diminution de la solidité osseuse.

Ces données, bien qu'elles nécessitent d'être confirmées par d'autres études, méritent à notre avis d'être connues des prescripteurs. Dans l'attente d'éléments complémentaires, il semble avisé par principe de précaution, de privilégier, lorsque cela est possible, la prescription d'AOD par rapport à celle des AVK chez les patients à risque important de fracture ostéoporotique et présentant une FA non valvulaire.

(1) *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:2150-58

(2) (2) *BBA Clin.* 2015;4:76-80