

## SOMMAIRE

### Editorial

Vaccination contre la COVID  
19

### A suivre

Buprénorphine et risque  
malformatif

### Vos questions

Cannabis thérapeutique,  
dronabinol et syndrome  
d'hyperémèse cannabinoïde

Le phénomène des « ghost  
pills » ou comprimés fantômes

### Observation

ranibizumab et paralysie du  
nerf VI

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



# Brèves de PHARMACO-ADDICTOVIGILANCE

## Numéro 69 : Novembre 2020 - janvier 2021

**EDITO** : L'évènement majeur de ce début d'année 2021 est le démarrage de la vaccination contre la COVID 19. Si le nombre de sujets vaccinés est en importante progression, nombreux encore sont ceux qui refusent la vaccination ou envisagent de la refuser en raison de craintes et d'interrogations diverses quant à la sécurité du vaccin. En effet, la rapidité de son développement, le caractère innovant de sa technologie et le manque de recul sur sa sécurité d'utilisation inquiètent.

La recherche d'un vaccin contre la Covid 19 a bénéficié d'une mobilisation exceptionnelle des états pour le financement des équipes de recherche et le recrutement des volontaires pour réaliser le plus rapidement possible les essais cliniques dans les règles de l'art (aucune étape n'a été négligée). On bénéficiait de l'expérience ancienne sur les coronavirus, largement étudiés en 2003 lors de l'infection par le SARS-CoV1 en Asie et en 2012 lors de l'infection par le MERS-CoV en Arabie Saoudite : il avait ainsi été identifié qu'il suffisait d'obtenir une réponse contre la protéine Spike (protéine S) pour obtenir une protection. La production de l'ARN messenger correspondant à cette séquence a donc pu se faire quasiment immédiatement. Ce type de vaccin, très facile et rapide à produire, a l'avantage d'éviter de manipuler le virus.

- 1 Le caractère innovant vient du fait qu'il s'agit d'un vaccin à ARN messenger. Celui-ci va, lors de l'injection dans le muscle deltoïde, pénétrer dans le cytoplasme des cellules musculaires (et pas dans leur noyau) et sera traduit en protéines S. L'ARN messenger est ensuite dégradé et disparaît de l'organisme. La protéine S synthétisée s'exprime alors à la surface cellulaire et est présentée aux cellules immunitaires, ce qui va déclencher la production d'anticorps neutralisants par les lymphocytes B, une réponse lymphocytaire T cytotoxique (permettant de détruire les cellules infectées par le SARS-CoV2) et la génération de lymphocytes T mémoire. En cas de rencontre ultérieure avec le coronavirus, ces cellules pourront reconnaître et combattre efficacement le SARS-CoV2 avant qu'il ne développe une infection sévère.

Les essais cliniques du vaccin Pfizer-BioNTech ont inclus en tout 44 000 participants et ceux du vaccin MODERNA 30 000 participants. A ce jour, plusieurs millions de personnes dans le monde ont reçu le vaccin Pfizer-BioNTech et très peu d'effets indésirables ont été rapportés. La grande majorité d'entre eux sont des effets que l'on observe après tout type de vaccin et entrent dans le cadre de la « réactogénicité ». Il s'agit de rougeur et douleur au point d'injection, de fatigue, de maux de tête, de douleurs musculaires, de frissons ou fièvre ; ils se manifestent le plus souvent le lendemain de la vaccination et durent habituellement moins de 3 jours. Ces effets généraux sont plus fréquents après la 2<sup>ème</sup> dose de vaccin et chez les personnes plus jeunes. Depuis l'utilisation à grande échelle au Royaume Uni et aux USA, il a été rapporté quelques cas exceptionnels de réactions d'hypersensibilité immédiates graves, amenant à des recommandations très précises (1). Par ailleurs, quelques cas de paralysie faciale ont été rapportés dans les essais cliniques (4 cas dans les essais Pfizer-BioNTech) et 3 dans les essais Moderna. Le lien avec la vaccination n'a pas été établi.

Une surveillance renforcée en France, reposant, entre autres, sur le réseau des 31 CRPV et la circulation des informations de sécurité au niveau européen et international depuis le début de la vaccination permettent à ce jour et fort des millions de personnes vaccinées, d'être rassurant, avec un rapport bénéfice/risque nettement en faveur de la vaccination.

(1) <https://sfa.lesallergies.fr/vaccination-contre-la-covid-19-et-antecedents-allergiques/>  
<https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-COVID-192>

**Vos questions** : Cannabis thérapeutique, dronabinol et syndrome d'hyperémèse cannabinoïde.

Des questions à propos de la survenue d'effets indésirables digestifs (nausées persistantes, douleurs abdominales) chez des patients traités par dronabinol (MARINOL®) dans le cadre de douleurs chroniques sont l'occasion de faire un point sur le syndrome d'hyperémèse cannabinoïde (SHC).

Pour mémoire, le dronabinol est le tétrahydrocannabinol (THC) de synthèse qui bénéficie en France d'une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) nominative dans le cadre de douleurs neuropathiques centrales ou périphériques après échec des traitements de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> lignes.

Si les risques de survenue de symptômes digestifs tels que les douleurs abdominales, les nausées et les vomissements sont bien décrits dans les monographies de ce médicament, le risque de survenue d'un syndrome d'hyperémèse cannabinoïde (SHC) n'y est pas mentionné. Ce syndrome a été décrit pour la première fois en 2004 avec la consommation régulière de cannabis (1). Il évolue classiquement en 3 phases : prodromique, hyperémétique et récupération, et survient habituellement après plusieurs années (parfois moins) de consommation (2,3). Les critères majeurs de diagnostic de ce syndrome sont des nausées et vomissements sévères et cycliques, des douleurs abdominales, épigastriques ou périombilicales modérées à sévères, la résolution des symptômes à l'abstinence et une particularité bien singulière qui est l'amélioration des symptômes lors de la prise de douches ou de bains chauds. En effet, une revue de littérature (2) rapporte, sur 98 patients atteints de SHC, que plus de la moitié d'entre eux prennent des douches ou des bains chauds de façon compulsive parfois pendant plusieurs heures, ce qui permet de soulager significativement la symptomatologie digestive (2,3). D'autres critères mineurs sont également proposés pour établir le diagnostic, notamment une perte de poids supérieure à 5 kg, une prédominance matinale des symptômes et un transit intestinal normal (2).

La physiopathologie exacte du SHC reste floue et, à ce jour, la principale hypothèse reposerait sur une dérégulation par le THC des récepteurs CB1. Ces récepteurs, principalement localisés au niveau du système nerveux central (mais également au niveau du système digestif), jouent un rôle dans la thermorégulation, la régulation du vomissement et la motilité intestinale (3,4). D'autres études sont cependant nécessaires afin de confirmer cette hypothèse. La littérature disponible sur le sujet va probablement s'étoffer dans un avenir proche car la légalisation du cannabis dans certains pays a entraîné une augmentation des cas de SHC recensés (5).

A ce jour, la Base Nationale de Pharmacovigilance comporte 10 cas de SHC dont 9 sont en rapport avec la consommation de cannabis fumé sans exposition au dronabinol. Le 10<sup>ème</sup> cas, que notre Centre a reçu ces jours-ci, concerne une jeune femme consommatrice chronique de cannabis qui a présenté un SHC à l'introduction du dronabinol.

Avec le déploiement, en France, de la phase expérimentale du cannabis thérapeutique et l'utilisation de médicaments à base de THC tels que le dronabinol, les professionnels de santé seront probablement confrontés à des cas de SHC.

Nous comptons sur vous pour nous déclarer les cas que vous rencontrerez.

(1) Gut 2004;53:1566-70.

(2) Mayo Clinic Proceedings. 2012;87(2):114-9.

(3) Eur J Gastroenterol Hepatol 2017;29(2):135-43.

(4) Pharmaceuticals 2010;3(7):2163-77.

(5) Acad Emerg Med 2015;22:694-9.

**A SUIVRE ....** L'observation de pieds bots varus équin bilatéraux chez le bébé d'une femme traitée par buprénorphine nous a interrogé sur un éventuel risque malformatif de la buprénorphine.

A ce jour, la littérature médicale à notre disposition ne va pas dans le sens d'un effet malformatif de la buprénorphine. En élargissant aux opioïdes en général (la buprénorphine étant un agoniste-antagoniste morphinique qui se fixe au niveau des récepteurs cérébraux  $\mu$  et  $\kappa$ ), nous avons retrouvé une étude intéressante.

Une étude cas témoin (1), effectuée aux Etats Unis entre 2007 et 2011, a répertorié tous les cas de pieds bots varus équins sans anomalies chromosomiques, sans antécédent familial de pied bot, sans agénésie rénale bilatérale, sans syndrome de Potter ni anomalies de fermeture du tube neural, et a analysé les traitements maternels auxquels les femmes étaient exposées en début de grossesse. Les témoins (4 témoins par cas) étaient des enfants nés pendant la même période et ne présentant pas de malformation. 677 cas de pieds bot ont ainsi été répertoriés et une association positive entre la survenue de pied bot et la prise d'opioïdes a été retrouvée (OR 1,77 (IC 95 (1,03-3,03))). Les substances opioïdes les plus utilisées étaient l'hydrocodone, la codéine et l'oxycodone. Quelques cas avaient été exposés à la morphine, à la méthadone, à la buprénorphine, au fentanyl et au propoxyphène. Il n'y avait aucun cas d'exposition au tramadol. La pathogénèse évoquée par les auteurs pourrait être un effet des opioïdes au moment de la neurulation.

Par ailleurs, la Base Nationale de Pharmacovigilance comporte 2 cas de pied bot varus équins chez des bébés exposés à la buprénorphine pendant la grossesse et la Base Internationale de Pharmacovigilance de l'OMS (Vigilyze), 15 cas (incluant les cas français) dont 6 pour lesquels la buprénorphine est le seul traitement suspecté. Ces données ne comptabilisent pas le bébé de notre patiente.

Même si ces données doivent être confirmées, elles interrogent et une attention particulière doit à notre avis être portée dans ce contexte d'exposition in utero, en attendant la réalisation d'études complémentaires.

(1) Am J Epidemiol 2014;180(1), 86-93.

(2) Reprod Toxicol 2015;58, 246-251

## QUESTION : Le phénomène des « ghost pills » ou comprimés fantômes

Régulièrement, nous sommes interrogés par des confrères ou des patients inquiets de retrouver leurs médicaments dans les selles avec inévitablement, la question de savoir si le principe actif a bien été absorbé. La présence dans les selles d'une partie non digérée ou insoluble d'un médicament à libération prolongée (LP) pris par voie orale porte le nom de « ghost pills » ou comprimés fantômes. Ce phénomène souvent méconnu peut susciter confusion et anxiété (1).

Le phénomène des « ghost pills » est expliqué par la forme galénique du médicament. Il concerne un certain nombre de médicaments dans leur forme LP parmi lesquels on trouve l'oxycodone, la venlafaxine, la prazosine, la doxazosine, le diltiazem, la nifédipine, le méthylphénidate, le glipizide, le chlorure de potassium (liste non exhaustive) (2). Cette forme galénique permet la libération du principe actif soit par un mécanisme de libération osmotique soit à l'aide d'une matrice inerte. Pour le premier, les liquides gastro-intestinaux vont pénétrer dans la gélule ou le comprimé via une membrane semi-perméable et, en exerçant une pression osmotique positive, vont expulser le principe actif par un orifice ou des pores créés sur la gélule ou le comprimé. Pour le deuxième, la matrice inerte forme un réseau poreux, tridimensionnel dans lequel le principe actif est piégé et va lentement se libérer dans le tractus gastro-intestinal. Bien évidemment, que ce soit pour l'une ou l'autre des techniques, le principe actif est parfaitement absorbé et seule la partie insoluble, se retrouve dans les selles.

Si l'existence de ce phénomène est mentionnée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice de certains médicaments, cette mention n'est malheureusement pas systématique.

De plus, les « ghost pills » semblent être peu connus des professionnels de santé (3). Une étude réalisée dans 3 hôpitaux anglais dont le but était d'évaluer la proportion des professionnels de santé (médecins, pharmaciens et infirmiers, stagiaires ou non) ayant connaissance du phénomène de « ghost pills » a ainsi montré, parmi les 321 participants, que seuls 12,8 % (n = 41) avaient connaissance de ce phénomène et 13 participants (4 %) avaient fait le lien avec la forme galénique du médicament.

Enfin, ces formes ne doivent pas être écrasées ou divisées avant la prise, au risque de perdre de ce fait le bénéfice de la formulation LP.

**Ainsi, la connaissance de ce phénomène par les professionnels de santé (médecins et pharmaciens notamment) est essentielle afin de prévenir et rassurer les patients qui penseraient que le principe actif n'est pas totalement absorbé. De ce fait, les RCP et notices des médicaments concernés devraient porter systématiquement la mention de cet effet possible.**

(1) Lettre d'information des CRPV de Bretagne n°3 juillet-août-septembre 2020

(2) CNS Drugs 2016; 30:455-460.

(3) Int J Basic Clin Pharmacol. 2014; 3:602-607.

L'équipe du Centre de Pharmacovigilance et Addictovigilance vous souhaite tous les meilleurs vœux pour l'année 2021

### A QUOI SERT LE CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ? QUE PEUT-IL VOUS APPORTER ?

Il répond à vos questions sur le médicament (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),

Il recueille et expertise les suspicions d'effet indésirable médicamenteux,

Il vous aide dans le diagnostic et la prise en charge des effets indésirables médicamenteux.

**En ce moment il peut vous aider sur la vaccination contre la COVID-19!**

**OBSERVATION** : Un patient âgé de 42 ans, a présenté, 48 heures après une injection intravitréenne de ranibizumab (LUCENTIS®) en raison d'un œdème maculaire diabétique, une paralysie du nerf VI (nerf moteur oculaire externe ou nerf abducens). Une injection dans l'œil gauche avait eu lieu 8 jours avant sans problème. Il s'agit d'un patient diabétique traité par insuline et Kardegic®. Une IRM a été pratiquée et n'a révélé aucune anomalie.

Huit semaines environ après la survenue de la paralysie, l'évolution semble favorable malgré une récupération encore incomplète. A noter que sur le plan de l'œdème maculaire diabétique, l'évolution s'est révélée spectaculaire sur le plan anatomique et fonctionnel.

*Le **ranibizumab** est un anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). La monographie française ne rapporte pas, parmi ses effets indésirables, de survenue de paralysie du nerf VI. Nous retrouvons cependant quelques éléments dans la littérature médicale à notre disposition avec le ranibizumab ou avec un autre anti-VEGF, le bévacizumab:*

*- un homme de 55 ans a présenté une paralysie du nerf VI survenue 4 jours après la 3<sup>ème</sup> injection de ranibizumab. (1) Ce patient présentait depuis 22 ans un diabète de type II bien équilibré. L'examen neurologique et les IRM cérébrale et ophtalmique étaient normaux. Le patient n'avait pas d'antécédents cardiovasculaires et n'avait pas subi de traumatisme crânien récent. Les examens ophtalmologiques et neurologiques ont confirmé la paralysie et le traitement a été arrêté. Les troubles se sont intégralement résolus en 2 mois.*

*- un patient de 64 ans sans antécédents cardiovasculaires, diabétique bien équilibré a présenté une paralysie du nerf VI, 7 jours après une injection intravitréenne de bévacizumab (2). Les symptômes sont restés stables pendant 1 mois et la résolution a été progressive et complète en 3 mois.*

*- un patient de 64 ans ayant présenté une paralysie du nerf III 16 jours après l'injection de bévacizumab (3). Ce patient présentait une hypertension artérielle bien équilibrée et n'avait pas d'autres antécédents. La paralysie s'est résolue en 53 jours.*

*Pour ces 3 cas, la survenue de la paralysie des nerfs VI ou III a été mise en lien avec un effet systémique du bévacizumab ou du ranibizumab et constitue une complication microvasculaire de ces traitements anti-VEGF. En fait, le VEGF joue un rôle important dans le système circulatoire en régulant l'angiogénèse, la perméabilité et la dilatation vasculaire. L'administration intra-vitréenne de bévacizumab mais aussi de ranibizumab peut s'accompagner d'une diminution du VEGF, cette diminution pouvant être responsable de la survenue d'évènements thromboemboliques, d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde ou d'hypertension artérielle. En ce qui concerne plus spécifiquement les complications microvasculaires au niveau oculaire, une étude a montré que l'injection intra-vitréenne de ranibizumab induisait une constriction des artéioles de la rétine qui pouvait durer jusqu'à 30 jours (4).*

*La Base Nationale de Pharmacovigilance ne comporte aucun cas de paralysie du nerf VI ni du nerf III chez des patients ayant reçu des injections de ranibizumab.*

*Même si la survenue de paralysie des nerfs III ou VI en rapport avec l'injection intravitréenne de ranibizumab ou de bévacizumab est rare, elle mérite d'être connue des médecins et des ophtalmologues.*

(1) *Cutan Ocul Toxicol* 2016;35: 248-250.

(2) *Strabismus* 2010;18(1):18-20.

(3) *Acta ophtalmologica* 2011;89:99-100.

(4) *Ophthalmol* 2009;116: 1755-1761.

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](mailto:pharmacovigilance@chru-lille.fr)

🐦 @crpv\_lille