



SOMMAIRE

Editorial

Les compléments alimentaires

1

Vos questions

Anticoagulants oraux directs et
arthralgies

2

A suivre

Effet méconnu, idées suicidaires et
méthotrexate

2

Un cas d'inefficacité du décanoate
d'halopéridol

2

Littérature

Perte d'audition d'origine iatrogène :
quoi de neuf ?

3

« Covid-toe » post-vaccinal : effet
indésirable ou expression clinique
d'une réponse immunitaire au
COVID?

4

MONTELUKAST et troubles
psychiatriques

4

Vos observations

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



Brèves de PHARMACO-ADDICTOVIGILANCE

Numéro 70 : février 2021 - juillet 2021

EDITORIAL :

S'il est dans l'air du temps de s'interroger, à juste titre, sur la composition de ce que nous consommons dans le domaine alimentaire, on observe depuis quelques années les mêmes interrogations à propos des médicaments (par exemple avec la présence d'oxyde de titane en tant qu'excipient comme vu dans les brèves numéro 67). Ainsi, des patients, des parents mais aussi des professionnels de santé deviennent de plus en plus réticents à l'utilisation de certains médicaments et s'orientent vers l'utilisation de compléments alimentaires sans s'interroger toujours sur leur composition, persuadés de leur innocuité. Pourtant, de nombreux compléments alimentaires, à la composition souvent peu lisible, sont bien moins inoffensifs qu'ils n'en ont l'air.

Ainsi, le réseau des CRPV, mais également les centres antipoisons, reçoivent régulièrement des cas d'hypercalcémies sévères avec néphrocalcinose nécessitant des hospitalisations chez des nourrissons qui présentaient une intoxication vitaminique D suite à l'usage de compléments alimentaires en lieu et place des spécialités médicamenteuses de vitamine D. Cette substitution pose en réalité plusieurs problèmes :

- la concentration en vitamine D dans les compléments alimentaires peut être très élevée (jusqu'à 10 000 UI par goutte) selon les compléments, bien loin des 600 à 1500 UI/jour (en fonction de l'enrichissement du lait en vitamine D) recommandés en France avec les spécialités médicamenteuses pour les nourrissons;
- la présence sur le marché d'un nombre important de compléments alimentaires (y compris au sein d'un même laboratoire) avec un risque de confusion ou de cumul de dose; la présence dans ces compléments d'autres composants comme notamment du calcium à forte dose (qui participe aussi au risque d'atteinte rénale à type de lithiase / néphrocalcinose);
- un risque d'erreur de dosage lors du passage du médicament au complément alimentaire ou d'un changement de complément alimentaire.
- l'absence de recommandation de dosage en fonction de l'âge du bébé ou de l'enfant pour ces compléments alimentaires;
- la réelle innocuité de ces produits « naturels » qui peut inciter à une multiplication de leur emploi.

Ainsi, l'ANSM, en collaboration avec la Société Française de Pédiatrie, le Collège National des Sages Femmes, les Centres Antipoisons et l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), a communiqué en janvier 2021 pour rappeler que les médicaments à base de vitamine D, qui sont des produits dont la qualité est contrôlée et qui répondent à des spécifications très précises, doivent être privilégiés par rapport aux compléments alimentaires, qu'à ce jour, aucun lien n'a été établi entre la présence de certains arômes ou excipients dans ces médicaments (notamment le BHT (butylhydroxytoluène)) et la survenue de pathologies et que les utilisateurs doivent veiller à contrôler les doses administrées et ne doivent pas multiplier l'administration de produits contenant de la vitamine D.

Ce qui est vrai avec l'exemple de la vitamine D l'est également pour de nombreux compléments alimentaires utilisés en cancérologie, en adjonction des traitements de chimiothérapie, ou pendant la grossesse... Ensemble, restons vigilants sur ces pratiques !

QUESTION :

Les anticoagulants oraux directs peuvent-ils induire des arthralgies ?

Les monographies, française et nord-américaine, du dabigatran, de l'apixaban et du rivaroxaban ne mentionnent pas de risque de survenue d'arthralgie isolée (hors hémarthrose) mais seulement un risque de « douleur des extrémités » pour le rivaroxaban dans l'indication pose de prothèse totale de hanche ou de genou.

Dans la littérature, quelques références font mention d'un tel risque : (i) description de cas cliniques : 2 cas de polyarthrite inflammatoire survenant chez deux hommes âgés de 65 et 69 ans traités par apixaban depuis respectivement 2 jours et 3 semaines. Dans les 2 cas, les symptômes persistaient après relais par 1 ou plusieurs anticoagulants oraux directs (AOD) et un traitement par prednisolone était introduit permettant la régression des symptômes dans un cas (1) ; (ii) l'analyse de disproportionnalité sur la base internationale de pharmacovigilance VigiBase (2) retrouvant un sur-risque d'arthralgie sous AOD par rapport à la warfarine (ROR [IC95 %]): 3,55 [2,72–4,63]), sur-risque également identifié pour chaque AOD (rivaroxaban 1,6 [1,11-2,29] ; apixaban 3,83 [1,96-7,49] ; dabigatran 4,3 [3,29-5,63]). Un sur-risque était également retrouvé, tous AOD confondus, concernant la survenue d'arthrite, de dorsalgies, de gonflement des articulations, de douleur des extrémités.

La Base Nationale de Pharmacovigilance contenait, à la date du 31/12/2019, 42 cas d'arthralgies isolées impliquant un AOD (rivaroxaban 69 % ; apixaban 19 % ; dabigatran 12 %) et dans lesquels il était le seul médicament suspecté. Le sex-ratio était de 1,35 ; la médiane [min-max] d'âge des patients était de 65 [34-90] ans. Les arthralgies étaient localisées aux membres inférieurs dans 48 % des cas, et/ou aux membres supérieurs (40 %) ou à d'autres articulations (hanche 17 %). Le délai médian (min – max) de survenue des symptômes était de 30 [1-365] jours. Le traitement était arrêté chez 35 patients : parmi eux, 77 % présentaient une amélioration ou une régression des symptômes (dans 4 de ces cas la réintroduction du même AOD entraînait la réapparition des symptômes), dans 14 % des cas les symptômes persistaient, et dans 9 % l'évolution était inconnue.

Ces quelques données suggèrent donc un risque réel de survenue de douleurs articulaires chez les patients traités par AOD. Le mécanisme impliqué n'est pas connu mais il faut noter que ce risque est également décrit avec les antivitamines K (3). Les professionnels de santé confrontés à un patient présentant des arthralgies et traités par AOD doivent donc, après avoir exclu toute autre étiologie plus évidente, considérer ce symptôme comme un possible effet indésirable de leur anticoagulant, même après plusieurs semaines de traitement, et adapter le traitement en conséquence.

1. Francis et al. Rheumatology 2019;58 (supplément 3)

2. Monaco et al. Br J Clin Pharmacol 2017;83:1532-43

3. Béné et al. Fundam Clin Pharmacol 2018;32(6):663-68

A SUIVRE

Un cas rapporté par le réseau des CRPV nous a récemment interpellés sur **un effet méconnu du méthotrexate**. Il s'agissait d'un patient qui présentait pour seul antécédent un psoriasis récemment pris en charge par une injection hebdomadaire de méthotrexate 20mg (Imeth®). A partir de la 4^{ème} injection et 3 à 4h après chaque injection, il présentait **des idées suicidaires associées à des accès de colère** s'amendant en 2 à 3 jours. L'arrêt du méthotrexate (et non la diminution de posologie à 10 mg) a conduit à une disparition de la symptomatologie 2 à 3 jours après la dernière injection. Bien qu'aucun cas ne soit rapporté dans la littérature avec ce médicament, la Base Nationale de Pharmacovigilance comporte 8 cas d'idées suicidaires (en dehors de ce cas) avec le méthotrexate dont 4 où ce médicament est le seul suspect. La base internationale de pharmacovigilance de l'OMS (Vigilyze) rapporte 135 cas (incluant les cas français) dont 39 pour lesquels le méthotrexate est le seul suspect.

A SUIVRE

Un cas d'inefficacité du **décanoate d'halopéridol (Haldol Decanoas®)** a été rapporté par le réseau des CRPV. Il s'agissait d'une patiente de 48 ans, présentant une obésité de stade III (IMC à 65). Devant l'insuffisance de la réponse thérapeutique suite aux premières injections intramusculaires réalisées dans le muscle deltoïde, la posologie a été augmentée jusqu'à atteindre 300 mg tous les 21 jours (à noter que la posologie maximale autorisée de l'AMM est de 300 mg tous les 28 jours en injection dans le muscle fessier). **Pour une bonne administration en IM chez les adultes obèses ou en surpoids, en particulier les femmes, l'injection dans le muscle deltoïde est préférée au muscle fessier (1)**. De plus, **pour atteindre le muscle deltoïde, chez les femmes de plus de 90 kg, une aiguille d'au moins 38mm de long est nécessaire (2)**. Dans le cas particulier de cette patiente, l'aiguille utilisée ne garantissait pas la bonne administration du décanoate d'halopéridol. En pratique courante, le choix du site d'administration mais également de la taille de l'aiguille doit se poser devant des sujets obèses ou en surpoids afin d'assurer la bonne administration d'un médicament en intramusculaire.

(1) Réussir une injection intramusculaire, La revue Prescrire Juin 2010/Tome 30 n°320

(2) Poland Ga et al. JAMA. 1997 Jun 4;277(21):1709-11. PMID: 9169899.

LITTÉRATURE : Perte d'audition d'origine iatrogène : quoi de neuf ?

Récemment, des équipes françaises de pharmacologie et d'ORL ont publié une étude cas/non cas* sur les pertes d'audition d'origine iatrogène à partir d'une analyse des cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) (1). Cette étude s'attachait plus précisément à identifier les signaux concernant les médicaments mis sur le marché sur les 20 dernières années.

Pour rappel, la perte d'audition est caractérisée par une baisse de la capacité à percevoir les sons. Les pertes d'audition peuvent être secondaires au vieillissement physiologique de l'oreille, faire suite à un traumatisme sonore, une tumeur ou encore à l'exposition à un médicament appelé « ototoxique ». Les auteurs rappellent que près de 150 molécules sont connues pour leur toxicité auditive. Ces médicaments se caractérisent par des mécanismes de toxicité différents : les aminosides, les macrolides et les dérivés du platine entraînent une atteinte vestibulaire et cochléaire et les glycopeptides, la quinine, les diurétiques de l'anse et les analgésiques salicylés entraînent une atteinte cochléaire (2). Les atteintes auditives d'origine iatrogène sont souvent irréversibles (par atteinte des cellules ciliées, de la strie vasculaire ou du nerf auditif), bilatérales, symétriques ou asymétriques, et une oreille peut être atteinte avant l'autre. L'atteinte est progressive, s'aggrave tant que le traitement est maintenu et quelques fois malgré l'arrêt du médicament en cause.

Cette nouvelle étude retrouvait au total 555 observations de perte d'audition enregistrées dans la BNPV entre 2007 et 2017, sur un total de 384 184 observations de pharmacovigilance enregistrées sur cette même période. Les principales classes de médicaments concernés dans la survenue de ces troubles de l'audition étaient, par ordre de fréquence, les anticancéreux (n=240), les anti-infectieux d'usage systémique (n=182), les immunosuppresseurs (n=42), les diurétiques de l'anse (n=26 cas), les antalgiques et les antipyrétiques salicylés (n=26).

L'analyse de disproportionnalité retrouvait des résultats significatifs pour 68 molécules, les deux principales étant le cisplatine et l'amikacine, puis la vincristine, la vancomycine, le voriconazole, le furosémide, ou encore certains antiépileptiques, dont l'ototoxicité est connue.

Certains médicaments dont la monographie ne mentionne pas ce risque ont également été identifiés dans cette analyse de disproportionnalité :

- des anticancéreux et notamment la doxorubicine et l'épirubicine (anthracyclines), la dacarbazine (agent alkylant), l'azacitidine et le pémétréxed (respectivement mis sur le marché en 2004 et 2008), et le fluorouracile (anti-métabolites), la vinorelbine (alcaloïde), l'étoposide et le méthotrexate (les auteurs précisait cependant que, hormis l'azacitidine, ces médicaments étaient systématiquement associés à d'autres anticancéreux dont l'ototoxicité était bien connue, comme la vincristine ou le cisplatine).

- la névirapine, la caspofungine, le vaccin contre l'hépatite B, le léflunomide et l'agalsidase et pour les plus anciens, la dexaméthasone, la doxycycline, l'éthambutol, le vaccin anti typhoïde et anti grippal, et l'époétine bêta.

Concernant les médicaments de type anticorps monoclonaux, anti-TNF alpha ou encore inhibiteur de protéine kinase, l'analyse de disproportionnalité retrouvait un risque significatif d'ototoxicité avec le rituximab, l'imatinib, le nilotinib, le bortézomib, l'adalimumab, déjà connus pour leur ototoxicité, ainsi qu'avec le panitumumab, le vandétanib, non décrits à ce jour pour leur ototoxicité.

Ainsi, devant une perte d'audition, il faut savoir évoquer une origine iatrogène.

* pour rappel, une étude cas-non cas compare l'exposition médicamenteuse pour des cas d'un effet indésirable d'intérêt avec celle de cas ayant présenté d'autres effets et appelés « non cas » (3). Leurs résultats sont présentés sous la forme de reporting odds ratio (ROR) dont l'interprétation permet de mettre en évidence des signaux de pharmacovigilance.

(1) Favreliere et al. *Fundam Clin Pharmacol* 2020 ; 34 :397-407.

(2) Lanvers-Kaminsky et al. *Clin Pharmacol Ther* 2017 ;101 :491-500.

(3) Faillie. *Case-non case studies: Principles, methods, bias and interpretation. Therapies* 2018 ;73 :247-255.

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

Littérature – « Covid-toe » post-vaccinal : effet indésirable ou expression clinique d'une réponse immunitaire au COVID?

Depuis le début de la pandémie de COVID-19, une recrudescence des lésions cutanées des extrémités à type d'engelures/pseudo-engelures (« COVID-toe »), a été observée. Un lien a été établi avec le virus de la COVID-19 (SARS-CoV-2) et plusieurs hypothèses ont été émises : (i) le SARS-CoV-2 pourrait être à l'origine de ces dommages vasculaires périphériques à type de micro-vascularite car la protéine Spike a été retrouvée au niveau de capillaires endothéliaux (1) ; (ii) ces manifestations cutanées pourraient être l'expression clinique d'une bonne immunité innée contre le SARS-CoV2 (2). En effet, d'un point de vue physiopathologique, l'engelure est un signe clinique caractéristique d'une perturbation de la régulation des interférons de type 1 (alpha ou bêta), les interférons de type 1 étant particulièrement impliqués dans le contrôle précoce de la réplication virale. A l'inverse, une expression insuffisante de l'interféron de type 1 serait un élément déterminant de l'évolution de la maladie COVID-19 vers une forme sévère. Chez ces patients exposés à la COVID avec un « COVID toe », les PCR ou sérologies SARS-CoV2 sont souvent négatives et ils ne présentent, en général, pas de symptômes de la maladie (2).

De rares cas d'engelures/pseudo-engelures ont également été rapportés suite à la vaccination contre la COVID-19. Dans la BNPV, on en comptabilise quelques dizaines avec les vaccins à ARNm. Dans la littérature, six cas sont décrits (1,3-7) chez des patients âgés de 41 à 70 ans. Ils sont survenus 24 heures à sept jours après une première ou une seconde injection d'un vaccin contre la COVID-19 (principalement des vaccins à ARNm). Dans la majorité des cas, l'évolution a été favorable en quelques semaines à quelques mois. Là encore, les tests (PCR et sérologies) sont négatifs chez ces patients. Certains auteurs ont émis l'hypothèse que les vaccins à ARNm déclencheraient une réaction immunitaire impliquant les interférons de type 1 (5). Chez ces patients présentant probablement une dysrégulation des interférons de type 1, les engelures seraient, en fait, comme avec la maladie COVID, le reflet d'une bonne immunité contre le SARS-CoV2 (6). On observe également quelques cas avec les vaccins à adénovirus

Ces évènements indésirables ne sont pas à confondre avec les « bras-COVID » ou « COVID-arm » qui correspondent à des réactions d'immunité cellulaire retardée, survenant un peu plus d'une semaine après la vaccination et se manifestant par une rougeur et une inflammation au niveau du site de l'injection (8).

(1) Davido et al. *J Travel Med.* 2021; (2) Yatim et al. *Rev Med Suiss.* 2021;732; (3) Pileri et al. *Br J Dermatol.* 2021 ;(4) Lopez et al. *Br J Dermatol.* 2021 ;(5) Kha et al. *JAAD Case Rep.* 2021;12:12-4; (6) Temiz et al. *Int J Dermatol.* 2021; (7) Piccolo et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021; (8) Blumenthal et al. *N Eng J Med.* 2021;384(13):1273-7.

Observations - Montelukast et troubles psychiatriques : une réalité à ne pas négliger

Un patient de 14 ans, traité depuis 6 ans par montelukast (SINGULAIR®) pour la prise en charge d'un asthme allergique, présente des troubles neuropsychiatriques d'apparition progressive. Ceux-ci se manifestent par de l'anxiété, des idées suicidaires, des TOC, des troubles de l'attention, de l'agressivité, des cauchemars et motivent une hospitalisation. Un traitement par rispéridone est alors instauré. Par la suite, le diagnostic d'hyperactivité est posé ce qui justifie l'arrêt de la rispéridone et l'instauration d'un traitement par méthylphénidate. Une amélioration de l'attention est observée, mais le comportement agressif persiste. Finalement, le traitement par montelukast est arrêté conduisant à une évolution favorable de tous les symptômes neuropsychiatriques en quelques jours.

Les évènements neuropsychiatriques sont bien décrits dans les monographies française et nord-américaine du montelukast. Ainsi, des troubles tels que hallucinations, cauchemars, irritabilité, problèmes de concentration sont rapportés. Le mécanisme impliqué dans ces effets indésirables reste mal connu.

La Base Nationale de Pharmacovigilance rapporte 150 cas de troubles psychiatriques liés à l'administration de montelukast chez des enfants comme chez des adultes.

Dans la majorité des cas, ces troubles apparaissent dans les jours qui suivent l'introduction du montelukast, mais il existe des cas pour lesquels le délai de survenue est de plusieurs mois voire de plusieurs années après l'instauration du médicament. Cette apparition tardive rend alors difficile le diagnostic iatrogène des symptômes. Dans tous les cas, le délai de régression, quand il est décrit, varie de quelques heures à 15 jours après l'arrêt du montelukast.

Bien que le risque de survenue d'effets indésirables neuropsychiatriques sous montelukast soit connu et ait été rappelé par l'ANSM via une lettre adressée aux professionnels de santé en février 2020, ce cas met en exergue le risque d'errance diagnostique (et les conséquences de prise en charge) lorsque les symptômes apparaissent après plusieurs années de traitement par montelukast. A garder en mémoire !

(1) Gloria Cereza et al. *European Respiratory Journal* 2012 40:1574-1575; (2) Risk of serious neuropsychiatric events with montelukast. *Health Canada. Health Product InfoWatch* : Aug 2020; (3) Veronica Sansing-Foster et al. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT.* JANUARY 2021; (4) Calapai G et al. *Pharmacology* 2014;94:60-70; (5) Manalai P et al. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8: 273-282; (6) Yunus Emre Donmez1 et al. *Ann Med Res* 2020;27(10):2654-60