

# Brèves de pharmacovigilance

Michel Gerson

Endocrinologue  
michelgerson@gmail.com

## Vasoconstricteurs oraux décongestionnants de la sphère ORL

• Mots clés : vasoconstricteurs ; décongestionnant nasal ; administration par voie orale [vasoconstrictor agents ; nasal decongestants ; administration, oral].

**Les vasoconstricteurs oraux sont des décongestionnants sympathomimétiques dotés d'une action vasoconstrictrice au niveau de la muqueuse nasale. Le principe actif est la pseudoéphédrine souvent en association avec du paracétamol ou de l'ibuprofène. L'indication est libellée « traitement au cours des rhumes de l'adulte et de l'adolescent de plus de 15 ans : des sensations de nez bouché, de l'écoulement nasal clair, des maux de tête et/ou fièvre » pour des spécialités comme Actifed Rhume®, Nurofen Rhume®, Rhinureflex®, Rhumagrip®.**

*Des effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques graves*

Ces médicaments sont responsables d'effets indésirables cardiovasculaires ou neurologiques rares mais graves qui continuent d'être rapportés à l'ANSM. Ces médicaments font l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance depuis 2008, en raison de ces effets indésirables graves : « la requête effectuée dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 15 janvier 2017 a fait ressortir 40 cas, soit 53 effets indésirables dont 40 graves. Deux décès par AVC hémorragique et par trouble du rythme, ont été constatés » [1]. L'âge moyen des patients était de 43 ans. Dans une série mexicaine de 22 cas, l'AVC est hémorragique dans 21 cas [2].

La voie nasale peut aussi être responsable d'effets indésirables graves ; ainsi, une équipe anglaise a rapporté un cas de vasoconstriction cérébrale réversible survenue chez une femme de 57 ans, trois jours après la fin d'un traitement par un vasoconstricteur nasal [3].

Une étude de pharmaco-épidémiologie a été demandée par l'ANSM aux fabricants. La coordination en a été confiée à « l'association française de l'industrie pharmaceutique pour une automédication responsable » ; ses résultats suggèrent que l'utilisation de

médicaments vasoconstricteurs n'est pas associée à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) chez les individus sans antécédents de pathologies cardiovasculaires. Mais, « ce résultat (...) ne peut être extrapolé à une population de sujets à risque sur le plan cardiovasculaire » et le « design mis en œuvre et les effectifs inclus ne permettent pas de répondre à la question d'un risque rare et/ou d'événement cardiovasculaire invalidant voire létal » [4].

*Contre-indiqués chez l'enfant et la femme enceinte*

La liste des contre-indications des vasoconstricteurs oraux est longue ; elle comprend une quinzaine d'items dont l'hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée par le traitement et l'insuffisance coronarienne sévère.

– Ces médicaments sont contre-indiqués chez l'enfant de moins de 15 ans.

– La prise de vasoconstricteurs décongestionnants de la sphère ORL au cours de la grossesse est déconseillée quelle que soit la voie d'administration et le stade de la grossesse. Dans une mise au point récente publiée dans le Bulletin du CRPV de Limoges, les auteurs notent que « au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres, il peut être attendu une vasoconstriction des artères utérines, une diminution de la perfusion placentaire et une perturbation de la circulation fœtale, responsables de complications fœtales » [5].

Enfin, l'association de deux décongestionnants est contre-indiquée, quelle que soit la voie d'administration (orale et/ou nasale).

*Des médicaments qui devraient être délivrés sur ordonnance*

Ces médicaments font l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance depuis 2008, en raison de ces effets indésirables

graves.

Depuis septembre 2012, les spécialités décongestionnantes à base de vasoconstricteurs en association à d'autres principes actifs ont été radiées de la liste des médicaments remboursables.

En décembre 2017, l'ANSM a décidé d'interdire la publicité grand public dans les médias et dans les officines « afin de faire évoluer les comportements et de favoriser le bon usage des vasoconstricteurs ».

À notre avis, cette mesure est insuffisante. Le BIP Occitanie la critique en ces termes : « depuis le temps que durent les enquêtes de pharmacovigilance et le suivi renforcé de ces spécialités (depuis 2008 !), les multiples rappels de bon usage, les mises à jour des données de surveillance, l'actualisation des RCP, les mesures de réduction du risque, les années passent et des cas « graves » continuent d'être déclarés. Combien d'effets cardiaques « graves » et de décès va-t-on devoir attendre avant de prendre la vraie décision qui s'impose : la prescription médicale obligatoire ? » [6].

Est-il cohérent que des spécialités grevées d'autant de contre-indications restent disponibles en prescription médicale facultative ?

Pour mémoire, c'est en 2012 que la Commission de pharmacovigilance avait rendu un avis positif à l'inscription de la forme orale des vasoconstricteurs sur liste II, soit six ans de tergiversations de l'ANSM avant cette demi-mesure d'utilité limitée alors que les vasoconstricteurs par voie nasale sont délivrés sur prescription médicale obligatoire.

1. ANSM. Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé. Compte rendu de la séance du 11 avril 2017.

2. Cantu Arauz, A, Murillo-Bonilla LM, et al. Stroke Associated With Sympathomimetics Contained in Over-the-Counter Cough and Cold Drugs. *Stroke* 2003 ; 34 : 1667-1673.

3. Pollard C, Nazir F, Jampana R. Nasal decongestants and reversible cerebral vasoconstriction. *BMJ* 2019 ; 364 : k5112
4. ANSM- Groupe de travail Etudes Epidémiologiques des Produits de Santé. Séance du 15 décembre 2016
5. Coubret A, Laroche ML. Les vasoconstricteurs décongestionnants de la sphère ORL : à éviter chez la femme enceinte. Bulletin d'information du CRPV de Limoges. Mars 2016.
6. Olivier-Abbal P. Vasoconstricteurs décongestionnants de la sphère ORL : finie la publicité grand public mais est-ce la juste décision ? *BIP Occitanie* 2018 ; 25 (1) : 8.

### En pratique

- Les vasoconstricteurs oraux sont toujours en vente libre alors que la Commission de pharmacovigilance avait conseillé en 2012 une délivrance sur prescription. Ces médicaments exposent à des effets indésirables graves et leurs contre-indications sont nombreuses. Il reste aux médecins à informer leurs patients.

## Glifozines : de nouveaux effets indésirables

- Mots clés : glifozines ; effets indésirables [glifozins ; adverse effects].

**Plusieurs inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2 alias glifozine) ont bénéficié d'une AMM en Europe pour le traitement du diabète de type 2 (DT2). Aucune glifozine n'est actuellement disponible sur le marché français, mais ces médicaments peuvent être prescrits en France puis délivrés chez nos voisins, d'où l'importance de connaître leurs effets indésirables.**

Certains d'entre eux, les plus fréquents, ont été identifiés dès les premiers essais cliniques. Ils résultent du mécanisme d'action de ces médicaments qui entraînent une glycosurie ; ce sont les infections génitales et la déplétion volémique.

D'autres effets indésirables ont été mis en évidence, d'abord aux États-Unis grâce au système de notifications spontanées de la FDA.

**Acidocétoses.** L'acidocétose associée aux iSGLT2 a fait l'objet d'une alerte de la FDA en 2015 [1]. Cette alerte a été suivie par la publication de nombreux cas isolés et de petites séries. Une revue générale récente de 105 cas d'acidocétose associés à la prise d'iSGLT2 montre que dans 35 % des cas la glycémie est inférieure à 2 g/L et que dans 22 % des cas on ne retrouve pas les facteurs déclenchants habituels [2]. Cette présentation atypique et la rareté des acidocétoses dans le DT2 peuvent expliquer des retards diagnostiques. Une étude de cohorte basée sur les registres nationaux suédois et danois suggère un risque doublé d'acidocétose [3].

**Amputations.** La FDA a signalé cet effet indésirable notamment pour la canagliflozine. Une étude rétrospective de cohorte menée aux États-Unis suggère un risque accru d'amputation (HR 2,12 ; 95 % IC : 1,19-3,77) [4]. L'étude de cohorte scandinave mentionnée ci-dessus suggère un risque accru d'amputation (HR 2,32 ; 1,37-3,91).

**Gangrène de Fournier.** La fasciite nécrosante périnéale, ou gangrène de Fournier (GF) est une infection nécrosante de la région périnéale très délabrante et nécessitant une intervention chirurgicale. La FDA a identifié 55 cas (dont 3 décès) de GF survenus chez des patients traités par iSGLT2 entre le 1<sup>er</sup> mars 2013 (date de mise sur le marché de la canagliflozine aux États-Unis) et le 31 janvier 2019 [5] ; il s'agit de 39 hommes et 16 femmes alors que dans une étude épidémiologique, menée aux États-Unis, il avait été colligé 1 641 cas chez des hommes et 39 chez des femmes [6]. La FDA a identifié 19 cas de GF rapportés de 1984 au 31 janvier 2019 chez des patients traités par d'autres antidiabétiques.

1. FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. 15/05/2015. [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
2. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: an updated review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 2018 ; 20 : 25-33.
3. Ueda P, Svanström H, Melbye M, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ* 2018 ; 363 : k4365. Doi : 10.1136/bmj.k4365
4. FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR). 17/10/2017 [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

5. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, et al. Fournier Gangrene Associated With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors. *Ann Intern Med*. 2019 doi:10.7326/M19-0085?
6. Sorensen MD, Krieger JN, Rivara FP, et al. Fournier's Gangrene: Population Based Epidemiology and Outcomes. *J Urol* 2009 ; 181 (5) : 2120-2.

### En pratique

- Un effet indésirable rare mais grave peut apparaître plusieurs années après la mise sur le marché ; c'est le cas pour les glifozines.
- Cela incite à prescrire avec modération les nouveaux médicaments lorsque leur supériorité par rapport aux anciens n'est pas clairement démontrée. En France, la Commission de la Transparence (CT) a décidé, lors du réexamen du dossier de l'em-pagliflozine, de « dégrader » le SMR à « insuffisant » estimant que cette glifozine « n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 ».
- La lecture de l'avis de la CT, daté du 27 février 2019 ([www.has-santé.fr](http://www.has-santé.fr)) montre que les effets indésirables rares mais graves (acidocétose, amputations, gangrène de Fournier) ont pesé dans cette décision.

~ **Liens d'intérêts** : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.