

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE: 2021

THESES 2021/TOU3/2054

THÈSE

**En vu de l'obtention du
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement par :

Sandrine FARDOUX

**ETUDE DE TERRAIN SUR LA DELIVRANCE ET IMPACT EN
SANTE PUBLIQUE DE LA PSEUDOEPHEDRINE**

Date de soutenance : 16 Septembre 2021

Directeur de thèse :

Professeur Jean-Louis MONTASTRUC

JURY

Président : Professeur Anne ROUSSIN

1^{er} assesseur : Professeur Jean-Louis MONTASTRUC

2^{ème} assesseur : Docteur Laure ESTANG

3^{ème} assesseur : Docteur Margaux LAFAURIE

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie Analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie – Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie – Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie Thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FAVRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie Analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie Analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire Enseignement et de Recherche (ATER)

M. François-Xavier TOUBLET Chimie Thérapeutique

AUTEUR : Sandrine FARDOUX

TITRE : Etude de terrain sur la délivrance et impact en Santé Publique de la Pseudoéphédrine

DIRECTEUR DE THESE : Docteur Jean-Louis MONTASTRUC

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : A Toulouse, le 16 Septembre 2021

RESUME :

La pseudoéphédrine, contenue dans de nombreux médicaments disponibles sans ordonnance est considérée par tout un chacun comme un médicament sans risques. Chaque année, de nombreux cas de pharmacovigilance relatent différents effets indésirables de ces médicaments, concernant notamment la sphère cardio-vasculaire et neurologique. Les centres de pharmacovigilance se démènent auprès des professionnels de santé, des structures et institutions pour avertir et informer la population générale des différents effets indésirables qu'ils engendrent ainsi que leurs potentiels risques.

L'étude menée, sur deux fronts, téléphonique et de terrain, a eu pour but de décrire les bonnes pratiques de dispensation de ces médicaments ainsi que rappeler la nécessité d'une vigilance optimale quant à leur délivrance. A partir de cette étude, plusieurs axes d'amélioration ont pu être décelés quant à la vigilance et l'information au patient.

MOTS-CLES :

Pseudoéphédrine – Pharmacovigilance – Etude – Délivrance

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R :

Remerciements

Au Professeur Jean-Louis Montastruc,

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Professeur de Pharmacologie Médicale à la Faculté de Médecine de Toulouse

Médecin Pharmacologue des Hôpitaux de Toulouse

Directeur du Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament

Pour m'avoir encadrée tout au long de cette thèse, m'avoir accordée de son temps, de sa patience, et aiguillée au mieux possible dans ce travail. Un grand merci pour votre gentillesse et votre réactivité.

Au Professeur Anne Roussin,

Pour avoir accepté de présider cette thèse ainsi que votre disponibilité. En espérant qu'elle vous ait plu.

Au Docteur Laure Estang,

Mille mercis pour m'avoir tout appris, avec douceur et gentillesse, et d'avoir accepté de faire partie de mon jury sans la moindre hésitation.

Au Docteur Margaux Lafaurie,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury avec enthousiasme, pour son intérêt et son expertise sur ce sujet.

A la Pharmacie Bobo-Durand,

Tellement d'heures passées à vos côtés. Tellement de bons moments partagés. Vous m'avez tout appris et vous m'avez donnée envie d'aimer mon métier, ainsi que mes collègues. Vous m'avez fait grandir et évoluer. Un grand merci à toutes et à tous, Vincent, Mathieu, Laure, Laurie, Sylvie, Marie, Cécile, Adeline, Karine, Nath et Flo. Pour notre prochain repas, on fête ma thèse !!

A ma maman,

Pour tout ce que tu as fait pour moi, tout au long de ta vie. Pour ton soutien lors de mes études, pour avoir supporté mes crises de nerfs. Sans toi cette thèse n'aurait pas abouti, merci du temps que tu m'as accordé dans cette étude. Aujourd'hui je sais que tu es fière de moi, mais n'oublie jamais que si j'en suis là, si je suis devenue la femme que je suis aujourd'hui, c'est grâce à toi, à ta force et ton courage.

A Yohann,

Malgré toute la distance qui nous sépare, malgré notre passé compliqué, de mes yeux de petite fille qui idéaliserait toujours son grand frère, tu m'as toujours poussée dans mes études, consolée dans mes peines. Je ne te le dirai jamais assez, mais je suis fière de toi, de tes projets et de ton parcours.

A la Team Officine,

Toutes mes années d'études n'auraient pas été pareilles sans vous. Eva, Sab, Cyrielle, Ali, Chris, Nico, Galy et Laure, merci d'avoir toujours été là. J'espère que malgré la distance nous réussirons à garder ce lien et que de belles soirées nous attendent encore, à vous revoir tous vous déhancher et rire jusqu'au matin.

Aux collègues catalanes,

Laura, Océ, Ophé, Sarah, Gaëlle, Faustine pour m'avoir secouée, soutenue et supportée ces derniers mois. Et merci à celles qui ont passé des appels téléphoniques pour m'aider.

A mes enfants terribles,

Justine, pour ton amour et ton soutien inconditionnel dans toutes les épreuves depuis la PACES. Maéva, pour être la plus géniale des fillotes, et malgré la distance maintenant, ne m'oublie pas quand tu vivras à Dubaï. Val & Cindy, pour être toujours à l'écoute et disponible. Léa, ma petite sœur, pour ton endurance quotidienne à me supporter. Mon bébé, ma Steph, parce que rien n'arrive par hasard dans la vie, je n'ai pas fini de t'embêter. Et à la plus fidèle, Laurie, pour avoir toujours été là, avec tes bons conseils, tes encouragements et ton soutien tous les jours de ma vie.

A mon évidence,

Merci de m'avoir aidée dans mon étude, d'avoir fait des km pour faire le tour des pharmacies et me permettre d'avancer. Merci de me supporter, de m'encourager et de m'apaiser, même si ce n'est pas toujours évident, depuis tant d'années. Tu sais tout l'amour que je te porte et aucun mot ne pourrait décrire notre histoire.

Serment de Galien

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Date

Signature de l'étudiant et du Président du Jury

Table des matières

I.	La pseudoéphédrine : qu'est-ce que c'est ?	12
A.	Formule chimique de la pseudoéphédrine	13
B.	Indications et utilisation	13
1.	Rappel physiopathologique de la rhinite	14
C.	Mécanismes d'action de la pseudoéphédrine	15
D.	Effets indésirables	17
E.	Contre-indications formelles et précautions d'emploi	19
1.	Contre-indications de la pseudoéphédrine per os	19
2.	Précaution d'emploi de la pseudoéphédrine per os	19
F.	Interactions médicamenteuses	20
G.	Médicaments retrouvés à l'officine	21
H.	Controverse à propos de son utilisation	25
II.	La Pharmacovigilance	28
A.	Législation	28
B.	Organisation de la pharmacovigilance	30
1.	En France	30
2.	En Europe	31
3.	Au niveau mondial	32
C.	Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV)	33
1.	Les critères chronologiques	34
2.	Les critères sémiologiques	35
3.	Score d'imputabilité intrinsèque	36
4.	Imputabilité extrinsèque	37
D.	Vigibase	37
1.	Classification MedDRa	38
2.	Classification ATC	39
3.	Cas recensés dans Vigibase	40
E.	Etude de Pharmacovigilance	41
III.	Etude des conditions de délivrance des médicaments à base de pseudoéphédrine à l'officine	47
A.	Matériels et méthodes	47
1.	Conception de l'étude	47

2.	Inclusion des pharmacies	47
B.	Résultats de l'étude.....	49
2.	Analyse du graphique des questions posées.....	52
3.	Analyse du graphique du pourcentage de professionnels ayant posés une question.....	53
C.	Discussion	54
1.	Discussion des résultats	54
2.	Limites de l'étude	59
3.	Forces de l'étude	62
4.	Perspectives futures	63
	Bibliographie.....	65

TABLE DES FIGURES

FIGURE 1: EPHEDRA SINICA HERBAL LIBRARY (OMKARVANASPATI.COM)	12
FIGURE 2: STRUCTURE CHIMIQUE DE LA D-PSEUDOEPHEDRINE (FILE : PSEUDOEPHEDRINE STRUCTURE.SVG - WIKIDOC).....	13
FIGURE 3: INNERVATION DE LA MUQUEUSE NASALE PAR LE SYSTEME NERVEUX SYMPATHIQUE (6).....	16
FIGURE 4: IMPACT DU SYSTEME SYMPATHIQUE SUR LES ORGANES (WWW.DOCTEURCLIC.COM/ENCYCLOPEDIE/SYSTEME-SYMPATHIQUE.ASPX).....	17
FIGURE 5: LISTE DES MEDICAMENTS CONTENANT DE LA PSEUDOEPHEDRINE DISPONIBLE EN PHARMACIE	24
FIGURE 6: PAYS MEMBRES DU PROGRAMME INTERNATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE L'OMS (UMC WHO PROGRAMME FOR INTERNATIONAL DRUG MONITORING (WHO-UMC.ORG) (MARS 2021))	33
FIGURE 7: TABLE DE DECISION DES CRITERES CHRONOLOGIQUES (19)	34
FIGURE 8: TABLE DE DECISION DES CRITERES SEMIOLOGIQUES (19)	35
FIGURE 9 : SCORE D'IMPUTABILITE INTRINSEQUE (19)	36
FIGURE 10 : HIERARCHIE DE LA TERMINOLOGIE MEDDRA (21)	38
FIGURE 11 : CLASSIFICATION ATC : GROUPES ANATOMIQUES PRINCIPAUX (22).....	39
FIGURE 12 : REPARTITION DES EFFETS INDESIRABLES EN FONCTION DES DIFFERENTS SYMPATHOMIMETIQUES ETUDIES (24).....	42
FIGURE 13 : REPARTITION DES RESULTATS DE L'ETUDE EN FONCTION DES QUESTIONS, DU PROFESSIONNEL DE SANTE ET DE L'AGE DU PATIENT PRESENT DANS LA PHARMACIE	49
FIGURE 14: GRAPHIQUE COMPARATIF DE L'ENQUETE TELEPHONIQUE ET DE L'ENQUETE DE TERRAIN	52
FIGURE 15 : TABLEAU COMPARATIF EN FONCTION DE L'AGE DU PATIENT	53
FIGURE 16 : CLASSES DE MEDICAMENTS LES PLUS FREQUEMMENT ASSOCIEES A UN COMPORTEMENT D'AUTOMEDICATION (28)	59

PARTIE I :

LA PSEUDOEPHEDRINE :
QU'EST-CE QUE C'EST ?

A l'heure actuelle, de nombreux médicaments à base de pseudoéphédrine sont présents dans nos pharmacies. Beaucoup sont vendus chaque année en France pour la plupart sans avis médical préalable. Pourtant, la prise de médicament contenant de la pseudoéphédrine n'est pas anodine, et le risque de cette prise est parfois sous-évalué par les patients. C'est un médicament disponible sans ordonnance, donc de ce fait, la pseudoéphédrine est pour beaucoup considérée comme sans danger. Les conséquences peuvent parfois s'avérer dramatiques et il est de notre ressort en tant que pharmaciens de veiller aux bonnes pratiques de délivrance de ces médicaments.

I. La pseudoéphédrine : qu'est-ce que c'est ?

La pseudoéphédrine est un sympathomimétique agoniste des récepteurs α -adrénergiques. De ce fait, elle entraîne une contraction des fibres musculaires lisses, notamment au niveau des vaisseaux. La pseudoéphédrine est donc fréquemment utilisée par voie systémique pour son effet vasoconstricteur et décongestionnant nasal.

Elle provient de la 2-éphédrine, naturellement présente dans certaines plantes de l'espèce Ma Huang ou *Ephedra sinica*, de la famille des *Ephedraceae*. (1) (Figure 1)

Cet arbuste, d'origine asiatique contient des alcaloïdes sympathomimétiques comme l'éphédrine et la pseudoéphédrine à l'intérieur de sa tige et de ses feuilles, stimulant ainsi le système nerveux central ainsi que le système nerveux végétatif. Cette plante est utilisée depuis l'Antiquité en Chine pour ses propriétés stimulantes et fait partie de la pharmacopée chinoise depuis lors. (2)



Figure 1: *Ephedra sinica* Herbal Library (omkarvanaspati.com)

A. Formule chimique de la pseudoéphédrine

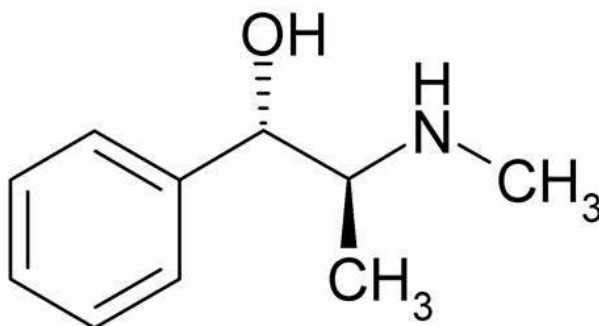


Figure 2: Structure chimique de la D-pseudoéphédrine (File : Pseudoephedrine structure.svg - wikidoc)

La D-pseudoéphédrine est un stéréo-isomère de l'éphédrine. Il s'agit d'un dérivé alcaloïde d'une phényléthylamine. (Figure 2) Ces 2 molécules sont structurellement proches et appartiennent à la famille des amphétamines.

Artificiellement, elle est synthétisée à partir de la 2-éphédrine. Après désacétylation et réarrangement grâce à l'acide acétique anhydre et l'acide chlorhydrique, on obtient la D-pseudoéphédrine de configuration chimique différente.

(1)

B. Indications et utilisation

Les médicaments contenant de la pseudoéphédrine sont indiqués par voie locale ou orale dans le traitement du rhume avec sensation de nez bouché ou d'écoulement nasal clair mais également dans les cas de manifestations allergiques ou de rhinite saisonnière avec sensation de nez bouché. Pour cela, la pseudoéphédrine est souvent associée à un ou plusieurs autres principes actifs :

- Un antalgique.
- Un antihistaminique H1.
- Un anti-inflammatoire stéroïdien.

1. Rappel physiopathologique de la rhinite

Le rhume, ou rhinite infectieuse, est une maladie fréquente hivernale. Cette maladie inflammatoire touche les voies respiratoires supérieures et en particulier la muqueuse nasale.

Dans le nez, la régulation du réseau vasculaire muqueux permet le remplissage et la vidange des plexus veineux caverneux, fondamental dans la régulation des flux d'air ainsi que dans la sensation d'obstruction nasale. (2)

La plupart du temps d'origine virale, le rhume peut dans certaines situations se compliquer de surinfections bactériennes ou être dû à des allergies (rhinite allergique). Les signes cliniques et biologiques sont, le plus souvent, plus désagréables que graves.

Les sinus sécrètent physiologiquement et continuellement un liquide de consistance plus ou moins visqueuse appelé communément le mucus, pour maintenir une certaine humidité dans les cavités nasales. Lors d'une agression de cette muqueuse par une variété de stimuli infectieux ou non infectieux, cette dernière va alors se mettre à gonfler, produisant une hyperémie et une hypersécrétion de mucus nasal, de manière à éliminer le virus. Cet œdème de la muqueuse nasale, accompagné de la libération des médiateurs chimiques de l'inflammation et par l'augmentation de la viscosité du mucus, va permettre de se protéger des agressions extérieures et de combattre les virus.

L'œdème et le mucus, en diminuant l'espace libre dédié à l'écoulement à l'intérieur des fosses nasales, sont responsables de cette sensation d'obstruction nasale présente et dérangeante chez les patients enrhumés. (3) (4)

Les muscles lisses vasculaires sont responsables de la régulation du flux sanguin des capillaires muqueux artériels et veineux, principalement grâce au contrôle neuronal. De ce fait, la vascularisation nasale joue un rôle dans la perméabilité des voies respiratoires nasales. (5)

C. Mécanismes d'action de la pseudoéphédrine

Physiologiquement, à la périphérie, les deux principales catécholamines sont l'adrénaline et la noradrénaline. Elles agissent sur les récepteurs adrénergiques. Il existe des récepteurs α -adrénergiques et β -adrénergiques, présents partout au niveau de l'organisme. Les plexus veineux et les artérioles qui accompagnent les muscles lisses bronchiques reçoivent une innervation du système nerveux autonome. Les récepteurs activés sont les récepteurs α et β -adrénergiques. L'activation des récepteurs β -adrénergiques provoque une vasodilatation, alors que celle des récepteurs α -adrénergiques provoque une vasoconstriction. Ces derniers sont prépondérants dans la muqueuse nasale en comparaison aux récepteurs β -adrénergiques.

L'éphédrine et la pseudoéphédrine sont des sympathomimétiques aminés dit mixtes :

- Ils stimulent de façon directe les récepteurs adrénergiques post-synaptiques présents à la jonction entre le nerf sympathique et le muscle des parois vasculaires, comme les catécholamines endogènes. Ces médicaments sont des agonistes directs des récepteurs α -adrénergiques. De ce fait, ils simulent l'action vasoconstrictrice de la noradrénaline physiologiquement produite par la fibre nerveuse sympathique.
- Ils stimulent également de façon indirecte la libération de noradrénaline endogène des terminaisons nerveuses orthosympathiques ce qui conduit à une activation post-synaptique des récepteurs α et β -adrénergiques.

La décongestion résulte de la constriction des artérioles dilatées de la muqueuse, ce qui diminue l'hyperémie et l'œdème, rétrécit les membranes nasales gonflées et diminue ainsi la résistance des voies respiratoires. (5) Il a été démontré que la pseudoéphédrine est un vasoconstricteur efficace et donc un décongestionnant de la muqueuse nasale. Elle dégage les voies respiratoires grâce à une action directe et indirecte sur les muscles lisses bronchiques.

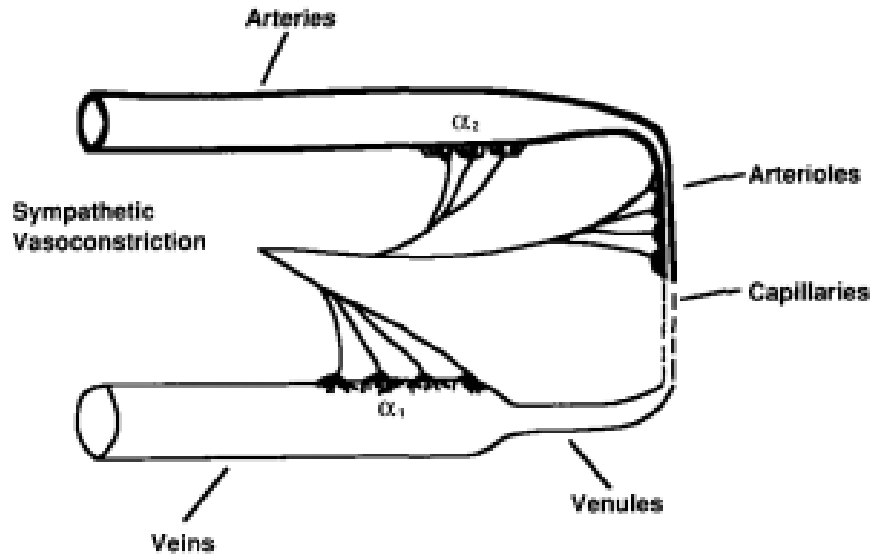


Figure 3: Innervation de la muqueuse nasale par le système nerveux sympathique (6)

Au niveau des récepteurs α -adrénergiques, il est à noter que nous disposons de deux récepteurs différents :

- Les récepteurs α_2 présynaptiques sont présents sur les capillaires artériels et inhibent la libération neuronale de noradrénaline (figure 3).
- Les récepteurs α_1 postsynaptiques sont présents sur les veinules postcapillaires et entraîne une vasoconstriction des cellules musculaires lisses. (6)

La pseudoéphédrine entraîne l'activation des récepteurs α -adrénergiques postsynaptiques trouvés sur les précapillaires et les postcapillaires des vaisseaux sanguins de la muqueuse nasale. Cela entraîne une vasoconstriction diminuant le flux sanguin de la muqueuse et ainsi une diminution de l'œdème et de la rhinorrhée.

D. Effets indésirables

La pseudoéphédrine présente de nombreux effets, qu'ils soient recherchés ou indésirables. En effet, les récepteurs α et β -adrénergiques sont retrouvés dans de nombreux tissus. (Figure 4)

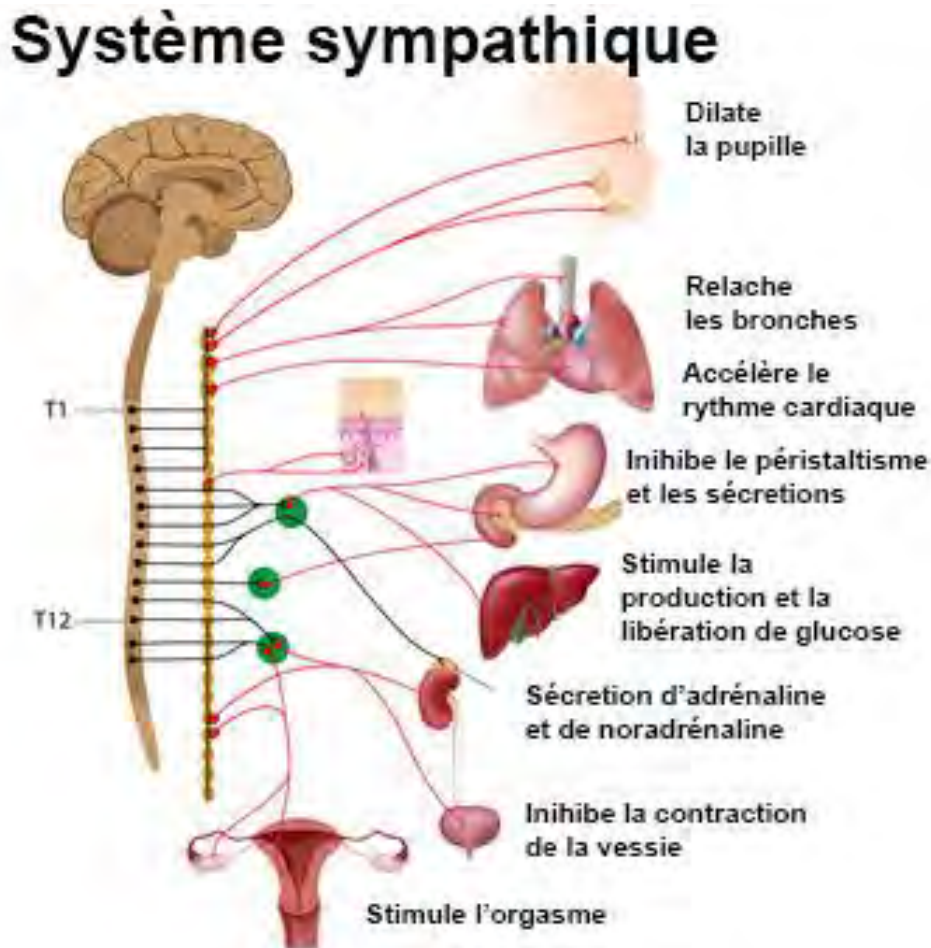


Figure 4: Impact du système sympathique sur les organes
(www.docteurlic.com/encyclopedie/systeme-sympathique.aspx)

Au niveau cardiovasculaire, la contraction des vaisseaux sanguins grâce à l'action de la pseudoéphédrine entraîne une augmentation de la pression sanguine artérielle ainsi qu'une hypertension concomitante à la prise du médicament. Cette hypertension peut aussi être accompagnée de palpitations et d'une tachycardie, en raison de l'activation conjointe des récepteurs β -adrénergiques retrouvés au niveau cardiaque.

Au contraire, en raison de la vasoconstriction périphérique, une bradycardie réflexe et une hypotension orthostatique peuvent survenir, surtout chez les personnes âgées. (6)

La stimulation des récepteurs α_1 entraîne des troubles urinaires tel qu'une diminution des urines et une rétention urinaire, en particulier si le patient présente des troubles uréthro-prostatiques et une hypertrophie bénigne de la prostate.

En raison de son mécanisme d'action, la pseudoéphédrine provoque une mydriase, un blocage de la sortie d'humeur aqueuse de la chambre antérieure de l'œil ainsi qu'une augmentation de la pression artérielle oculaire. Cela peut aggraver un glaucome par fermeture de l'angle chez les patients à risque.

Au niveau neurologique, il existe aussi un certain nombre d'effets indésirables qui peuvent s'expliquer par la stimulation cérébrale secondaire à l'activation du système nerveux central :

- Des insomnies et des troubles du sommeil.
- Des céphalées.
- De l'agitation et des hallucinations.
- Des modifications du comportement (irritabilité).
- Des convulsions.

Au niveau endocrinien, on observe un effet de ces médicaments sur la régulation du métabolisme, il est donc nécessaire d'être prudent en cas de diabète ou de toute autre pathologie endocrinienne ou désordre métabolique. (5)

Comme pour tout médicament, il existe également un risque de survenue de nausées ou de vomissements et d'allergies.

E. Contre-indications formelles et précautions d'emploi

1. Contre-indications de la pseudoéphédrine per os

En raison de ses propriétés pharmacodynamiques, les médicaments contenant de la pseudoéphédrine, seule ou associée, sont contre indiqués dans les cas :

- D'antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de facteurs de risque (augmentation de la vasoconstriction cérébrale).
- D'hypertension artérielle sévère ou non équilibrée (aggravation).
- D'insuffisance coronarienne sévère (vasoconstriction des artères coronaires).
- D'antécédents de convulsions ou de risques de survenu de convulsions.
- De risque d'aggravation de glaucome par fermeture de l'angle.
- De risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatiques.
- D'allaitement (passage dans le lait maternel).
- De grossesse (pas d'effet malformatif mis en évidence, mais du fait du risque de vasoconstriction : mesure de précaution).
- D'association avec un autre décongestionnant (oral ou nasal).
- D'association à un dérivé de l'ergot de seigle ou à un inhibiteur de la monoamine oxydase.
- Âge inférieur à 15 ans (Annexe 1).

2. Précaution d'emploi de la pseudoéphédrine per os

La pseudoéphédrine, en raison de ses propriétés stimulantes est déconseillée en cas de troubles neurologiques. Elle peut provoquer des symptômes tels que des hallucinations, des troubles du comportement, des agitations ou des insomnies. Un avis médical est dans ces cas-là conseillé.

Les pathologies métaboliques, comme les antécédents de diabète ou d'hyperthyroïdie, nécessitent également un avis médical avant la prise concomitante de pseudoéphédrine, étant des facteurs de risques cardiovasculaires ou de maladies cardiovasculaires, notamment sur le plan tensionnel (hypertension, tachycardie, palpitations, céphalées). (Annexe 1)

La pseudoéphédrine, présentant des propriétés dopantes, il est nécessaire d'avertir les sportifs que sa prise peut rendre positif en cas de contrôle anti-dopage en compétition. (7)

En cas de survenue d'effets indésirables, il est donc nécessaire de rappeler au patient d'arrêter immédiatement son médicament et d'en faire la déclaration à son pharmacien, médecin ou directement lui-même au centre de pharmacovigilance via le site internet de déclaration des effets indésirables.

F. Interactions médicamenteuses

La pseudoéphédrine interagit avec :

- Les dérivés de l'ergot de seigle : ces médicaments sont eux même des agonistes des récepteurs α -adrénergiques. Leur administration conjointe à celle de la pseudoéphédrine entraîne un risque accru de vasoconstriction importante et donc de poussées hypertensives et de potentialisation des effets cardiovasculaires.
- Les antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase : ces derniers inhibent la dégradation de la noradrénaline, entraînant ainsi une augmentation de la pression sanguine artérielle. On potentialise également les effets cardiovasculaires lors de la prise concomitante de ces deux médicaments.
- Les substances atropiniques, pouvant potentialiser le risque de survenue de tachycardie et de glaucome à angle fermé.
- Les médicaments diminuant le seuil épileptogène.
- Les autres sympathomimétiques à action directe ou indirecte, d'usage local ou systémique : induction de poussées hypertensives majeures.

Lors de la prise d'un antidépresseur inhibiteur de la monoamine oxydase, il est nécessaire d'attendre au moins 15 jours avant de prendre un médicament contenant de la pseudoéphédrine du fait de la durée d'action de l'inhibiteur de la monoamine oxydase.

G. Médicaments retrouvés à l'officine

Les médicaments à base d'éphédrine, plus puissante, sont soumis à prescription médicale. A contrario, ceux à base de pseudoéphédrine sont disponibles à l'heure actuelle sans ordonnance. (2)

Ces médicaments associent généralement la pseudoéphédrine à un autre principe actif pour palier au mieux les symptômes du rhume :

- Un antalgique ou antipyrétique : Le paracétamol ou l'ibuprofène.
- Un antihistaminique H1 :
 - o Soit pour réduire l'écoulement nasal grâce à leur action anticholinergique : triprolidine, diphénhydramine, doxylamine ou chlorphéniramine.
 - o Soit pour son action anti-allergique lorsqu'il s'agit d'une rhinite allergique : cétirizine.

Certains médicaments sont présents sur le marché avec des comprimés destinés au jour et d'autres à la nuit, jouant sur les différents principes actifs associés et leur mécanisme d'action privilégié selon le moment de la journée.

Voici une liste exhaustive des médicaments présents à l'officine contenant de la pseudoéphédrine et disponible sans ordonnance :

Spécialités disponibles	Composition en PA	Posologie	
Dolirhume®	Pseudoéphédrine chlorhydrate 30mg + Paracétamol 500mg	1 ou 2 cp 3 fois/jour <i>Max 5 jours</i>	
Dolirhume® Pro	<u>Comprimé jour :</u> Pseudoéphédrine chlorhydrate 30mg + Paracétamol 500 mg <u>Comprimé nuit :</u> Doxylamine succinate 7.5mg + Paracétamol 500 mg	1 cp jour 1 à 3 fois/jour + 1 cp nuit au coucher <i>Max 4 jours</i>	
Actifed® Rhume	Tripolidine chlorhydrate 2.5mg + Pseudoéphédrine chlorhydrate 60 mg + Paracétamol 500 mg	1 cp 1 à 3 fois/jour <i>Max 5 jours</i>	

Spécialités disponibles	Composition en PA	Posologie	
Actifed® Jour et Nuit	<p><u>Comprimé jour :</u></p> <p>Pseudoéphédrine chlorhydrate 60 mg + Paracétamol 500 mg</p> <p><u>Comprimé nuit :</u></p> <p>Diphénhydramine chlorhydrate 25mg + Paracétamol 500 mg</p>	<p>1 cp jour (<i>blanc</i>) 1 à 3 fois/jour + 1 cp nuit au coucher (<i>bleu</i>)</p> <p><i>Max 4 jours</i></p>	
Humex® Rhume	<p><u>Comprimé jour :</u></p> <p>Pseudoéphédrine chlorhydrate 60 mg + Paracétamol 500 mg</p> <p><u>Gélule nuit :</u></p> <p>Chlorphénamine maléate 4mg + Paracétamol 500 mg</p>	<p>1 cp jour 1 à 3 fois/jour + 1 gélule au coucher</p> <p><i>Max 4 jours</i></p>	
Rhinadvil® Rhume Et Rhinadvilcaps® Rhume	<p>Pseudoéphédrine chlorhydrate 30 mg + Ibuprofène 200 mg</p>	<p>1 ou 2 cp par prise Toutes les 6h si besoin</p> <p><i>Max 6 cp par jour</i> <i>Max 5 jours</i></p>	





Spécialités disponibles	Composition en PA	Posologie	
Rhinureflex®	Pseudoéphédrine chlorhydrate 30 mg + Ibuprofène 200 mg	1 cp par prise Toutes les 6h si besoin <i>Max 4 cp par jour</i>	
Nurofen® rhume	Pseudoéphédrine chlorhydrate 30 mg + Ibuprofène 200 mg	1 ou 2 cp par prise Toutes les 6h si besoin <i>Max 4 cp par jour</i> <i>Max 5 jours</i>	
Rhumagrip®	Pseudoéphédrine chlorhydrate 30mg + Paracétamol 500mg	1 ou 2 cp 3 fois/ jour <i>Max 5 jours</i>	
Actifed® Rhinite Allergique	Pseudoéphédrine chlorhydrate 120 mg + Cétirizine 5 mg	1 cp Matin et Soir <i>Max 5 jours</i>	

Figure 5: Liste des médicaments contenant de la pseudoéphédrine disponible en pharmacie

H. Controverse à propos de son utilisation

Les médicaments contenant de la pseudoéphédrine, à l'heure actuelle, ne sont pas soumis à une prescription médicale. Cependant, leur accès libre a été supprimé, il est donc nécessaire de passer par le pharmacien pour y avoir accès. Leur utilisation fait débat à cause de leurs nombreux effets indésirables.

Il est nécessaire de préciser que certaines études ont montré un effet rebond à l'arrêt des médicaments. Trois hypothèses peuvent expliquer cela :

- Une augmentation de la résistance nasale et donc le retour à la congestion.
- Une stimulation répétée des récepteurs α_1 -adrénergiques entraîne une vasoconstriction et ainsi une ischémie de la muqueuse nasale accompagnée d'un œdème interstitiel.
- La stimulation des récepteurs β -adrénergiques entraîne une vasodilatation secondaire en raison de l'affinité présentée par la pseudoéphédrine après une administration répétée. (2)

Certaines études ont démontré qu'une utilisation locale prolongée et répétée ou l'arrêt du traitement peut produire une majoration de l'obstruction et la réapparition de la congestion. (8) L'étude menée par Bayer (9) montre ainsi une diminution de la congestion, sans effets indésirables, 6h après la prise orale de pseudoéphédrine associée au paracétamol ou à l'aspirine.

En France, la dose de pseudoéphédrine recommandée est supérieure aux recommandations de santé du Canada. De plus, il a déjà été montré dans plusieurs études que de nombreux usagers ne respectent pas les doses recommandées ni la durée de traitement des médicaments et l'associent à un autre vasoconstricteur, prescrit ou non. (2)

Toutes ces raisons font que les autres vasoconstricteurs locaux sont déjà soumis à une prescription et sont inscrits sur la liste II des médicaments, soumis à prescription obligatoire renouvelable (naphazoline, oxymétazoline, phényléphrine).

De plus, chez nos voisins européens, en Suède, en Finlande et au Danemark, tous les vasoconstricteurs à visée orale ou nasale, sont soumis à prescription. (10)

La balance bénéfices-risques de ce médicament étant discutée, la pseudoéphédrine ne doit pas être utilisée dans le cas d'un rhume banal. Souvent, les règles hygiéno-diététiques suffisent à combattre les symptômes du rhume, tel que le lavage de nez à l'eau de mer, que l'on peut compléter avec différentes huiles essentielles permettant naturellement de décongestionner le nez. (2)

PARTIE II :

LA PHARMACOVIGILANCE

II. La Pharmacovigilance

La pharmacovigilance a pour objectif de recenser, pour chaque médicament et produit à usage humain présent sur le marché mentionné à l'article L.5121-1 du code de la santé publique, soumis à prescription médicale ou non, les effets indésirables qui viendraient à se déclarer dans la population générale.

La pharmacovigilance s'appuie sur des lois, des décrets, des directives et bonnes pratiques de pharmacovigilance, publiés par arrêté et recensés sur une base réglementaire nationale et européenne.

A. Législation

Selon l'article R5121-150, la pharmacovigilance s'exerce :

- Pour les médicaments et pour les produits devant faire l'objet de l'autorisation de mise sur le marché prévue par l'article L. 5121-8, après la délivrance de cette autorisation.
- Pour les médicaments mentionnés à l'article L. 5121-12, après la délivrance de l'autorisation temporaire d'utilisation, sous réserve des règles particulières prévues pour ces médicaments à l'article R. 5121-169.
- Pour les médicaments homéopathiques mentionnés à l'article L. 5121-13, après l'enregistrement prévu par cet article.
- Pour les médicaments traditionnels à base de plantes mentionnés à l'article L. 5121-14-1, après l'enregistrement prévu à cet article.
- Pour les autres produits mentionnés à l'article L. 5121-1 après leur délivrance.
- Pour les allergènes, préparés spécialement pour un seul individu, mentionnés à l'article L. 4211-6, après la délivrance de l'autorisation prévue par cet article.
- Pour les médicaments dérivés du sang et pour les autres médicaments d'origine humaine, sous réserve des règles particulières prévues pour ces médicaments par le 14° de l'article L. 5121-20.

D'après l'article R5121-151, la pharmacovigilance comporte :

- Le signalement des effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur, ainsi que la surveillance des effets indésirables liés à une exposition professionnelle et le recueil des informations les concernant.
- Le recueil, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ou de réduction des risques et au besoin pour prendre des mesures appropriées. Ces informations sont analysées en prenant en compte les données disponibles relatives à la vente, à la délivrance et aux pratiques de consommation, de prescription et d'administration aux patients des médicaments et des produits mentionnés à l'article R. 5121-150.
- La réalisation de toutes les études et de tous les travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et des produits mentionnés à l'article R. 5121-150.

L'exercice de la pharmacovigilance peut nécessiter la recherche et l'analyse des données contenues dans le dossier préclinique d'expérimentation animale ou dans le dossier des recherches biomédicales d'un médicament ou d'un produit mentionné à l'article R. 5121-150, ainsi que des informations relatives à sa fabrication et à sa conservation.

On entend par « effet indésirable » toute réaction nocive et non voulue à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 du code de la santé publique, en cas d'utilisation conforme aux termes de son autorisation de mise sur le marché ou lors de toute utilisation (surdosage, mésusage, abus de médicament, erreur médicamenteuse).

On entend par « effet indésirable grave » un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. (11)

Un « Effet indésirable inattendu » est un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-21.

B. Organisation de la pharmacovigilance

La surveillance et la prévention du risque d'effets indésirables liés aux médicaments a vu le jour le 1^{er} janvier 1995 grâce à l'Agence européenne des médicaments : l'EMA (European Medicines Evaluation Agency). Décentralisée dans chacun des 27 états membres, le recueil, la validation et l'évaluation des effets indésirables permettent de réévaluer et d'assurer le profil de sécurité des médicaments après l'obtention de leur autorisation de mise sur le marché (AMM). (12)

Les différents centres de pharmacovigilance ont plusieurs missions concernant les médicaments : le recueil, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation des informations concernant les effets indésirables des médicaments ayant obtenu leur AMM. Leur objectif principal étant la prévention des risques potentiels ou avérés de survenue des effets indésirables après leur utilisation. Les centres assurent donc la sécurité d'emploi des médicaments après leur mise sur le marché.

1. En France

D'après la dernière mise à jour, du 31 octobre 2020, la pharmacovigilance en France est décentralisée dans 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) présents sur tout le territoire. Cette répartition territoriale des CRPV permet de favoriser les échanges et de mettre en relation les différents acteurs, qu'il s'agisse des professionnels de santé ou des patients. Chacun, dès lors de la constatation ou de la survenue d'un effet indésirable est incité à en faire la déclaration à son CRPV le plus proche. (12)

Chaque centre régional est chargé de recueillir et notifier tous les effets indésirables qui lui sont adressés, ainsi que de renseigner les professionnels de santé, les patients ou les associations de leur région de leur survenue.

Après notification, ces données sont envoyées ensuite à l'Agence Nationale de Santé du Médicament (ANSM) pour qu'à son tour, elle joue son rôle d'expertise et d'évaluation de ces données. L'ANSM peut alors mettre en place, si elle le décide, des enquêtes de pharmacovigilance en fonction des médicaments concernés et également promouvoir le bon usage des médicaments, auprès de chaque acteur, par des missions d'informations et de formation.

L'ANSM coordonne donc l'action des différents centres de pharmacovigilance au sein du territoire ainsi que les procédures et les recommandations nécessaires après l'évaluation des déclarations. Pour établir de nouvelles procédures et recommandations, elle s'appuie sur la Commission Nationale de Pharmacovigilance, qui traite régulièrement les notifications émises par les centres régionaux et transmet des avis, basés sur les travaux du comité technique de Pharmacovigilance.

2. En Europe

Au niveau européen, c'est l'EMA qui est en charge d'organiser et de structurer le système de pharmacovigilance. Cette dernière, basée à Amsterdam, aux Pays Bas, permet, comme nos centres régionaux, de garantir l'évaluation scientifique, le contrôle et le suivi de la sécurité des médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'Union Européenne. Son organisation est similaire, elle recueille et valide les données de chaque état membre puis transmet des avis et des décisions centralisées au niveau de l'Europe. (13)

Cette agence travaille de manière indépendante, ouverte et transparente. Ses recommandations scientifiques sont fondées sur des normes strictes, aidées par ses différents comités scientifiques et notamment le comité scientifique dédié à l'évaluation des risques : le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee). Le PRAC évalue les risques concernant l'utilisation des médicaments et indique les mesures à suivre pour la gestion de ces risques.

Selon l'article R 5121-151, un système de gestion des risques est un ensemble d'activités de pharmacovigilance ayant pour but d'identifier et de décrire les risques liés à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 et

un ensemble de mesures dont l'objectif est de prévenir ou de minimiser ces risques, y compris l'évaluation de l'efficacité des dites activités et mesures. Cet ensemble d'activités et de mesures est proportionné aux risques avérés et aux risques potentiels du médicament ou du produit, ainsi qu'à la nécessité de disposer d'informations de sécurité après l'autorisation de mise sur le marché.

Pour faciliter son travail, l'EMA a mis en place EudraVigilance, un référentiel unique pour les rapports d'effets indésirables observés par les Etats membres, l'Agence et l'Industrie pharmaceutique. Ce système assure la collecte des notifications ainsi que toutes les observations des CRPV. Cette base électronique a permis d'améliorer la communication entre les Etats membres et de faciliter leur collaboration en termes de pharmacovigilance. (14)

3. Au niveau mondial

Au niveau mondial, le système de pharmacovigilance est assuré par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Cette dernière a vu le jour le 7 avril 1948, signée par des représentants de 61 Etats, son siège est situé à Genève et son rôle principal est de coordonner la santé au niveau mondial, au sein du système des Nations-Unis.

Créé en 1968, le Programme international de pharmacovigilance de l'OMS permet aux Etats membres de l'OMS de collaborer pour la surveillance des effets indésirables et la sécurité des médicaments. La base de données mondiale est alors alimentée par les rapports de chaque Etat. Puis, en 1978, l'OMS crée l'Uppsala Monitoring Centre (UMC) pour promouvoir une utilisation plus sûre des médicaments dans le monde et permettre une surveillance internationale de ces derniers. En soutien au programme international de pharmacovigilance de l'OMS, les pays membres soumettent, par leurs différents centres de pharmacovigilance, leurs rapports faisant état de leurs déclarations d'effets indésirables à la base de données mondiales VigiBase. (15)

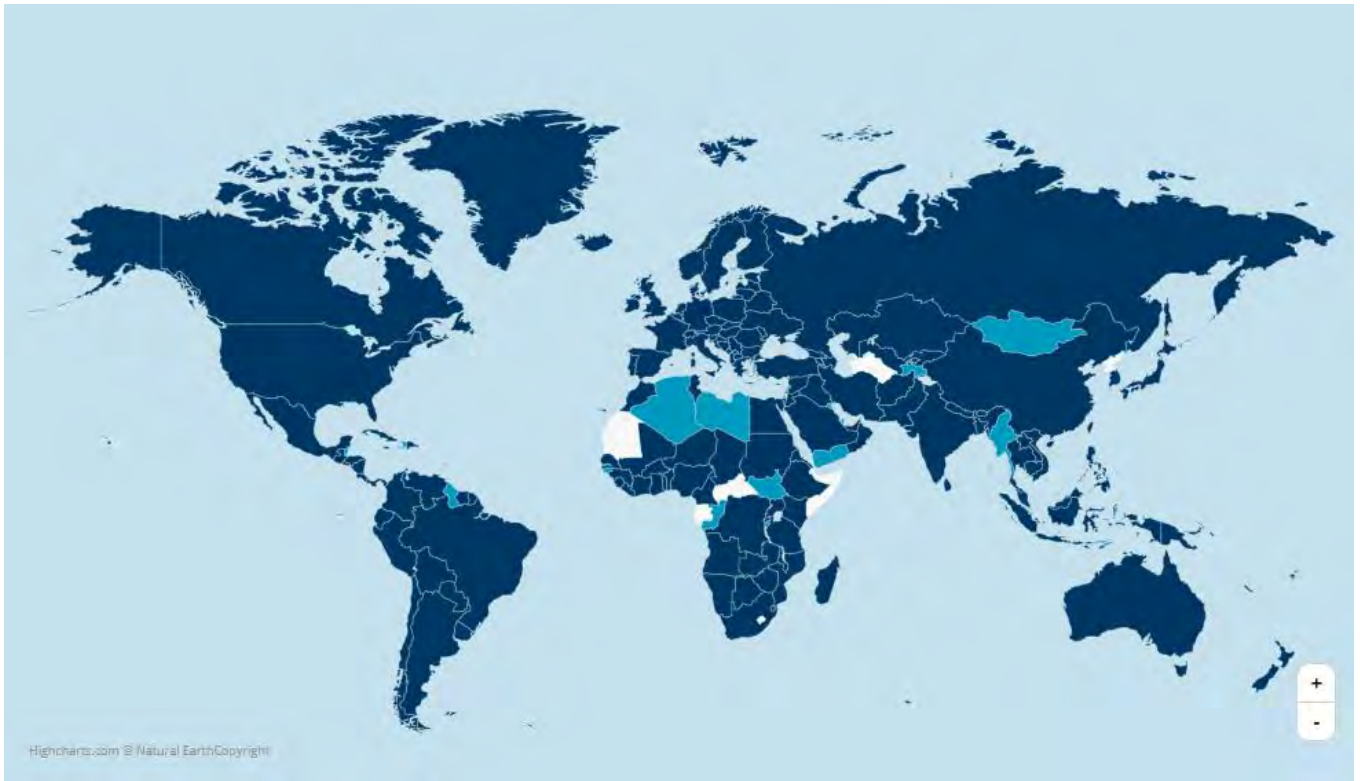


Figure 6: Pays membres du programme international de pharmacovigilance de l'OMS (UMC | WHO Programme for International Drug Monitoring (who-umc.org) (Mars 2021))

Aux jours d'aujourd'hui, 143 pays sont membres du Programme international de pharmacovigilance et 28 autres pays membres sont associés et en sont aux premières étapes de l'établissement de leur système de pharmacovigilance, en vue de leur adhésion à part entière. (Figure 6) (16) (17)

C. Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV)

En France, l'expérience acquise par les centres de pharmacovigilance a permis de mettre en place une appréciation d'un lien de causalité possible lors de la survenue d'un effet indésirable. Ce lien de causalité est basé sur l'imputabilité des médicaments, c'est à dire de leur responsabilité suspectée lors de la survenue de l'effet indésirable. Cette responsabilité est basée sur une distinction entre l'imputabilité intrinsèque et extrinsèque.

L'imputabilité intrinsèque concerne le lien entre l'effet indésirable et les médicaments pris par le patient. Il s'agit ici de la possibilité d'une relation de cause à effet, basée sur une analyse de critères sémiologiques et chronologiques. Elle est établie de manière indépendante pour chaque médicament et n'est pas influencée par le degré d'imputabilité des médicaments associés. (18)

1. Les critères chronologiques

Administration du médicament	Délai d'apparition de l'effet						
	Suggestif			Compatible (ni suggestif, ni incompatible)			Incompatible
Évolution de l'effet	Ré-administration du médicament						
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
« Suggestive » : Régession de l'effet à l'arrêt du médicament avec ou sans traitement symptomatique (avec un recul suffisant et en prenant en compte les caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du médicament) ou lors de la diminution de posologie pour un effet dose-dépendant.	C3	C3	C1	C3	C2	C1	
« Non concluante » - Lésions irréversibles ou décès. - Évolution inconnue. - Recul insuffisant après l'arrêt du médicament. - Persistance de l'effet et médicament non arrêté. - Persistance de l'effet après administration unique.	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
« Non suggestive » : - Absence de régression de manifestations de type réversible malgré l'arrêt avec un recul suffisant. - Régession complète malgré la poursuite du médicament.	C1	C1	C1	C1	C1	C1	

Figure 7: Table de décision des critères chronologiques (19)

Au nombre de 3, les critères chronologiques concernent :

- Le délai de survenue de l'effet indésirable entre l'administration et la survenue de l'effet inattendu ou toxique (*challenge*). Ce dernier peut être : très suggestif, incompatible ou compatible.
- L'évolution à l'arrêt du traitement (*dechallenge*) : cette dernière peut être suggestive, avec la régression de l'évènement inattendu, coïncidant bien avec cet arrêt ; non concluante, avec une régression paraissant spontanée ou provoquée par un autre traitement symptomatique non spécifique ou une évolution inconnue ; non suggestive, avec une absence de régression d'un trouble réversible.

- La réintroduction éventuelle du médicament (*rechallenge*), qui peut s'avérer positive, avec une récurrence de l'effet indésirable ; négative, si ce dernier ne récidive pas ; non faite/non évaluable. (19)

A partir d'une table de décision (figure 7) et en fonction des résultats obtenus aux critères ci-dessus on obtient un score chronologique avec 4 résultats possibles :

- C3 : chronologie vraisemblable.
- C2 : chronologie plausible.
- C1 : chronologie douteuse.
- C0 : chronologie incompatible.

2. Les critères sémiologiques

Sémiologie clinique ou paraclinique	Évocatrice* du rôle de ce médicament ET facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/médicament	Évocatrice* du rôle de ce médicament OU facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/médicament	Ni sémiologie évocatrice* du rôle de ce médicament ni facteur favorisant bien validé						
* Évocatrice en raison : des propriétés pharmacologiques du médicament, de signes évocateurs d'un syndrome de sevrage, de la localisation des effets observés									
AUTRE(S) CAUSE(S) NON MÉDICAMENTEUSE(S)	Examen complémentaire spécifique fiable (L) du couple effet indésirable/médicament ou réponse à un antidote spécifique								
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Absente après bilan approprié	S3	S3	S2	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Non recherchée (ou bilan incomplet)	S3	S3	S1	S3	S2	S1	S3	S1	S1
Présente	S2	S2	S1	S2	S1	S1	S1	S1	S0

Figure 8: Table de décision des critères sémiologiques (19)

Les critères sémiologiques sont basés sur 4 points favorisant une explication à l'évènement inattendu observé :

- Les signes cliniques, avec une sémiologie évocatrice du rôle du médicament.
- Les facteurs favorisants (maladie ou interaction médicamenteuse).

- Une autre étiologie non médicamenteuse : absente si un bilan approprié a été mis en place ; non recherchée ; présente.
- Les examens complémentaires spécifiques réalisés : positifs, négatifs ou non disponible.

Ces 4 critères permettent de déterminer un score sémiologique allant de S1 à S3 en fonction d'une seconde table de décision (figure 8) :

- S3 : sémiologie vraisemblable.
- S2 : sémiologie plausible.
- S1 : sémiologie douteuse.

3. Score d'imputabilité intrinsèque

COMBINAISON DES SCORES CHRONOLOGIQUE ET SÉMOLOGIQUE	SCORE D'IMPUTABILITÉ INTRINSÈQUE
C0 ou S0	10
C1S1	11
C1S2	12
C2S1	12
C2S2	13
C1S3	14
C3S1	14
C2S3	15
C3S2	15
C3S3	16

Figure 9 : Score d'imputabilité intrinsèque (19)

Les résultats obtenus lors du calcul de l'imputabilité chronologique et de l'imputabilité sémiologique sont alors croisés dans un dernier tableau de décision (figure 9) permettant de déterminer l'imputabilité intrinsèque de cet évènement. (18)

4. Imputabilité extrinsèque

L'imputabilité extrinsèque repose sur les connaissances bibliographiques de cet évènement en temps qu'effet de ce médicament, elle est complètement indépendante de l'imputabilité intrinsèque. Cette cotation est répartie en 4 niveaux, permettant de qualifier la nouveauté ou non de l'effet au moment de sa survenue :

- B3 : effet notoire bien décrit.
- B2 : effet non notoire publié une ou deux fois.
- B1 : effet non décrit conformément aux ouvrages désignés ci-dessus.
- B0 : effet paraissant tout à fait nouveau et jamais publié. (18)

D. Vigibase

Base mondiale de pharmacovigilance, elle répertorie l'ensemble des déclarations de pharmacovigilance sur les effets indésirables en provenance de tous les systèmes nationaux de pharmacovigilance des 130 pays membres. Les données concernent le patient, son âge au moment de l'effet indésirable, son sexe et sa date de naissance. (20)

Chaque effet indésirable est enregistré selon plusieurs critères :

- Son type d'effet.
- Son terme MedDRa.
- Sa date de survenue.
- Sa date d'enregistrement.
- Le pays déclarant.
- La présence ou non de critères de gravité.
- Le mode de déclaration.
- Le déclarant (membre du corps médical, le patient).
- Son imputabilité.
- Le *dechallenge*.
- Le *rechallenge*.

Le médicament responsable de l'effet indésirable est enregistré sous sa dénomination commune internationale (DCI) de façon à être référencé dans tous les pays. La date de prescription du médicament est notifiée, de même que son arrêt, sa posologie, sa voie d'administration et son imputabilité selon les critères de l'OMS. Dans les différentes bases de données, les médicaments sont généralement classés selon la classification MedDRA et selon la classification ATC (anatomique, thérapeutique et chimique).

1. Classification MedDRa

Éléments structurels de la terminologie

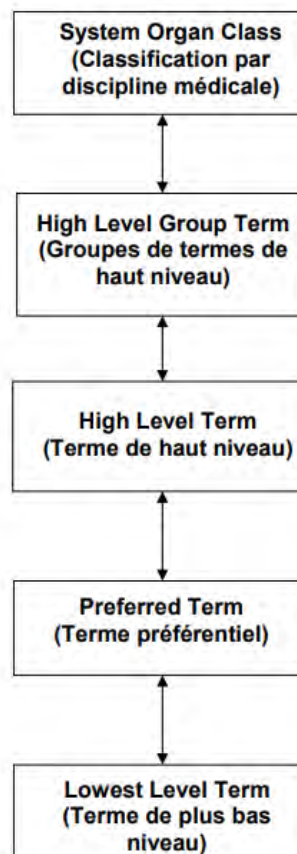


Figure 10 : Hiérarchie de la terminologie MedDRA (21)

Cette classification recense différentes terminologies médicales. Il s'agit d'une série de terme qui classe l'information médicale en fonction :

- Des symptômes et signes cliniques.
- Des maladies.
- Du diagnostic.
- Des examens médicaux.
- Des indications thérapeutiques.
- Des interventions chirurgicales et médicales.
- Des termes médico-sociaux et relatifs aux antécédents familiaux.

Ce terme MedDRA associe un code numérique à 8 chiffres et est structuré en 5 parties, de façon hiérarchique (figure 10) :

- La classe du système et des organes.
- Terme du groupe de haut niveau.
- Terme de haut niveau.
- Terme préféré.
- Terme de bas niveau. (21)

2. Classification ATC

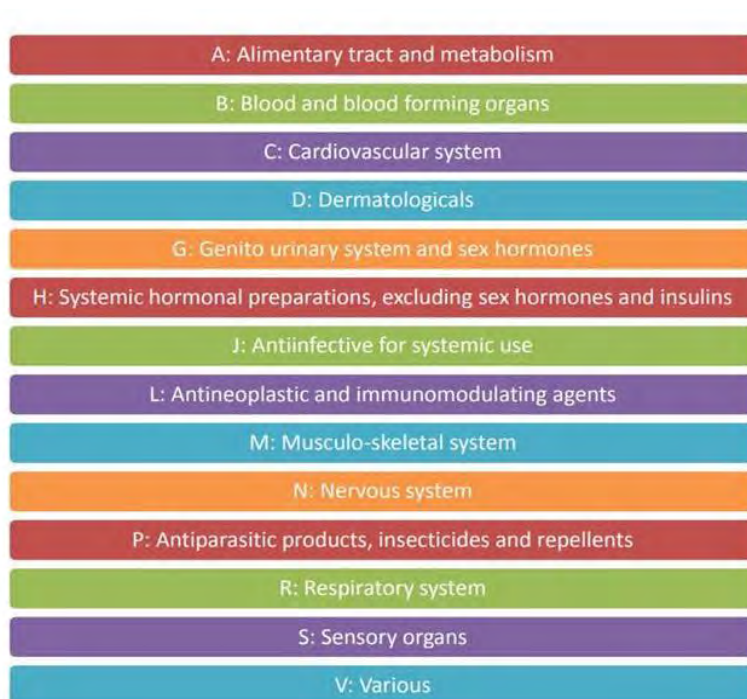


Figure 11 : Classification ATC : groupes anatomiques principaux (22)

Cette classification subdivise le médicament en 14 groupes principaux (Figure 11), basés sur l'organe ou sur le système sur lequel il agit puis répartis selon les propriétés chimiques, pharmacologiques et thérapeutiques :

- Niveau 1 : groupe anatomique principal (1 lettre).
- Niveau 2 : groupe thérapeutique principal (3 chiffres).
- Niveau 3 : sous-groupe thérapeutique et pharmacologique (1 lettre).
- Niveau 4 : sous-groupe chimique, thérapeutique et pharmacologie (1 lettre).
- Niveau 5 : principe actif individuel ou association de principes actifs (2 chiffres).

Le code ATC est donc un élément propre à un principe actif et composé de 7 éléments spécifiques (ex : A10BA02). (22)

3. Cas recensés dans Vigibase

Vigibase étant en accès public, après recherche de médicaments contenant de la pseudoéphédrine le 19 Mars 2021, 13 289 cas avaient été recensés. (23) Les effets indésirables sont au nombre de :

- 1 027 effets indésirables cardiaques.
- 335 effets indésirables oculaires.
- 3 902 effets indésirables neurologiques.
- 2 333 effets indésirables psychiatriques.

Concernant les effets indésirables cardiaques :

- 597 cas sont recensés pour palpitations.
- 158 cas sont recensés pour tachycardies.
- 50 cas sont recensés pour arrêts cardiaques.

Concernant les effets indésirables neurologiques :

- 2 095 cas sont recensés pour somnolence.
- 605 cas sont recensés pour vertiges.
- 312 sont recensés pour maux de tête.

Vigibase permet également de recenser les déclarations d'effets indésirables par continent. Dans le cas de la pseudoéphédrine, on constate que 7 727 cas ont été recensés en Asie, 4 790 cas en Amérique et 499 cas en Europe.

Les cas sont aussi répartis en fonction des différentes tranches d'âge :

- 1 626 cas de 0 à 17 ans dont 1 017 chez les moins de 12 ans.
- 3 549 cas de 18 à 44 ans.
- 3 761 cas de 45 à 64 ans.
- 1 774 cas chez les patients âgés de 65 ans et plus.
- Pour 2 579 cas, l'âge du patient était inconnu.

Le recensement des cas dans Vigibase permet aussi de répertorier quand les déclarations d'effets indésirables ont eu lieu. On constate donc que 10 096 cas ont été recensés depuis 2015. Ceci montre un accroissement des déclarations de survenue d'effets indésirables aux centres de pharmacovigilance. Il nous faut donc être de plus en plus vigilant sur la délivrance des médicaments.

E. Etude de Pharmacovigilance

La pseudoéphédrine est utilisée en plus du mouchage et du lavage des fosses nasales. Aux Etats Unis, plusieurs études ont démontré une augmentation du risque d'hémorragie cérébrale chez les patients ayant consommés des médicaments contenant de la phenylpropanolamine (PPA) qui est une molécule amphétamine-like, comme la pseudoéphédrine. Ces études ont conduit au retrait du médicament. Sur une de ces études, une étude cas témoin a démontré un risque d'AVC multiplié par 16. (24)

En France, une enquête a eu lieu en 2001 dans les centres de pharmacovigilance sur les décongestionnants nasaux et oraux et leurs effets indésirables déclarés jusqu'à cette période. Les cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance utilisent la classification de l'OMS s'appuyant sur un code à 4 chiffres pour distinguer les différentes classes d'effets indésirables. Dans cette étude, les déclarations ont été recueillies en croisant : système nerveux

autonome, système nerveux central et périphérique, appareil cardiovasculaire général et système vasculaire extra cardiaque.

Principe actif	HTA	Céphalées	Convulsions	Troubles vasomoteurs des extrémités	AVC	Total
Par voie orale*						
Pseudoéphédrine ^a	22	9	15 (1)	8	4	58
Phénylpropanolamine ^b	18 (3)	10	15 (1)	4	3	50
Phényléphrine ^c	0	1 (1)	0	0	0	1
Par voie nasale**						
Oxymétazoline ^d	19 (2)	6 (2)	1 (1)	5	5 (1)	36
Tuaminoheptane ^e	1	2	1	2	1	7
Naphazoline ^f	2	0	0	1	1 (1)	4
Tymazoline ^g	2	0	1	0	0	3
Frazoline ^h	1	0	0	2	0	3
Phényléphrine ⁱ	1	0	0	0	1	2
Ephédrine ^j	1	0	0	0	0	1
Total	67 (5)	28 (3)	33 (3)	22	15 (2)	165 (13)

a Pseudoéphédrine* : Actifed[®], Sudafed[®], Tussifed[®], Clarinase[®], Rhinadvil[®], Dollrhume[®], Humex[®] rhume.
b Phénylpropanolamine* : Humex[®] gel, Actifed[®] jour nuit, Dénoral[®], Rinurel[®], Triaminic[®].
c Phényléphrine* : Hexapneumine[®].
d Oxymétazoline** : Aturgyl[®], Déturgylone[®], Iliadine[®].
e Tuaminoheptane** : Rhinofluimucil[®].
f Naphazoline** : Dérinox[®], Soframycine[®].
g Tymazoline** : Pemazène[®].
h Frazoline** : Frazoline[®].
i Phényléphrine** : Polydexa[®].
j Ephédrine** : Argyroéphédrine[®], Rhinamide[®].

AVC = accident vasculaire cérébral ; **HTA** = hypertension artérielle.

Figure 12 : Répartition des effets indésirables en fonction des différents sympathomimétiques étudiés (24)

Comme on peut le voir dans le tableau (figure 12), cette étude a réparti les déclarations en 5 catégories d'effets indésirables. Au total, 165 cas avaient été retenus, 55% des cas concernait des femmes et l'âge moyen était de 34.4 ans. 22 observations concernaient les enfants de moins de 12 ans. Au niveau de l'imputabilité, 60.6% était d'imputabilité douteuse, 31% probable, 7.8% vraisemblable et 0.6% très vraisemblable. (24)

On constate dans ce recueil de déclarations que l'hypertension artérielle augmente de façon importante dans les deux premiers jours de traitement. Dans 47% des cas, elle s'accompagne de céphalées, suite à l'augmentation de la pression sanguine artérielle. 29 patients ont nécessité ensuite un traitement par antihypertenseur. Souvent, un ou plusieurs facteurs de risques sont retrouvés ou la prise du médicament est associée au mésusage.

Les convulsions apparaissent surtout chez les enfants (49%) et les céphalées isolées apparaissent en général avec d'autres symptômes comme des nausées/vomissements, des vertiges, des troubles visuels et des troubles vasomoteurs des extrémités.

Les accidents vasculaires cérébraux sont au nombre de 15 déclarations dans ce recensement et 11 personnes étaient de sexe féminin.

On sait que la littérature a rapporté la survenue d'effets indésirables neurologiques et cardiovasculaires centraux. Les AVC sont rares mais graves, ils impliquent autant les sympathomimétiques illicites (cocaïne, amphétamine) que les sympathomimétiques licites tels que les anorexigènes ou les décongestionnants nasaux.

Dans cette étude on a retrouvé 165 déclarations d'effets indésirables. On peut donc estimer que le taux d'incidence semble très rare mais l'effet indésirable le plus fréquent est l'hypertension artérielle accompagnée de céphalées dans 47% des cas. 55% des observations ont mis en évidence un ou plusieurs facteurs de risque ou mésusage chez le patient. Cette étude montre aussi qu'il y a de nombreuses intoxications accidentelles chez les nourrissons et les enfants alors que ces médicaments sont contre-indiqués pour eux. Les accidents neurologiques vasculaires concernent autant les décongestionnants par voie générale que ceux par voie nasale. (24)

Kernan et al (25) ont étudié l'association pseudoéphédrine et risque d'AVC. L'odds ratio ne s'est pas révélé significatif. La principale hypothèse retenue fut que les poussées hypertensives pourraient être à l'origine de l'AVC. Cette étude, de façon générale, a montré que les effets indésirables étaient méconnus de la population. Elle met en évidence une certaine fréquence de mésusage et un certain non-respect des facteurs de risque. Il est donc nécessaire de renforcer l'information des utilisateurs, des prescripteurs et des pharmaciens sur le bon usage des décongestionnants, de souligner leur inutilité dans les formes bénignes du rhume ainsi que rappeler leur danger.

Une autre étude, effectuée par les centres de pharmacovigilance français, a recensé les cas d'infarctus du myocarde et d'AVC rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance de 1985 au 1^{er} juin 2019. Les données ont montré qu'il y avait :

- 21 cas d'infarctus du myocarde où un décongestionnant nasal était suspecté, dont 15 cas chez des patients présentant un facteur de risque cardiovasculaire (71%).
- 52 cas d'AVC étaient enregistrés dont 32 cas chez des patients ayant un facteur de risque cardiovasculaire (61.5%).
- 1 patient a été recensé mort 2h après la prise de pseudoéphédrine.

Qu'il s'agisse des cas recensés d'infarctus du myocarde ou d'AVC, le médicament suspecté était le plus souvent la pseudoéphédrine (66% des cas d'infarctus et 51.9% des cas d'AVC). La prise du médicament était généralement associée à un contexte de mésusage ou la présence de facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients. (26)

Le but de l'automédication est de réduire le nombre de consultation chez le médecin qui sont parfois inutiles mais cette pratique n'est pas sans limite ni sans danger. En effet, les médicaments sont soit déjà en possession des patients, soit ils se le procurent à cet effet. C'est une pratique courante pour soigner les symptômes courants, pendant une courte période, qui ne nécessite pas l'intervention d'un médecin et qui doit être accompagnée des conseils du pharmacien. (27)

Cependant, l'automédication présente plusieurs risques :

- L'autodiagnostic peut parfois se révéler faux et entraîner un retard dans la prise en charge appropriée à la maladie.
- Le choix du médicament peut être inadapté et entraîner un risque d'inefficacité et ainsi une évolution de la maladie.
- Le risque de cumul de plusieurs molécules similaires et une redondance dans les effets pharmacologiques.
- Un oubli de signaler à son médecin la prise d'un traitement autoprescrit à l'origine d'interaction ou d'inefficacité du traitement suivant.
- Le risque d'interaction avec un traitement chronique pris par le patient.

- Une posologie non adaptée ou une durée de traitement non adaptée : dose trop faible ou durée de traitement trop courte et inversement.
- La survenue potentielle d'effets indésirables graves.
- Les conduites d'abus voir addictives.

Pour minimiser les risques liés à l'automédication, il est nécessaire de renforcer le système de surveillance, de favoriser les notifications spontanées de pharmacovigilance sur l'automédication, d'établir un partenariat avec les patients, les médecins et les pharmaciens ainsi que d'éduquer et informer le grand public que ces médicaments ne sont pas anodins : il existe un risque médicamenteux avec des effets indésirables parfois graves. (27)

Tout ce qui touche à l'automédication est en général sous notifié par les patients, il est nécessaire de développer d'autres études de pharmacovigilance sur le sujet ainsi que mettre en place des études concernant les patients, leur connaissance ainsi que l'information déléguée par les différents professionnels de santé.

PARTIE III :

ETUDE DES CONDITIONS DE DELIVRANCE DES MEDICAMENTS A BASE DE PSEUDOEPHEDRINE A L'OFFICINE

III. Etude des conditions de délivrance des médicaments à base de pseudoéphédrine à l'officine

A. Matériels et méthodes

1. Conception de l'étude

Cette étude est une étude prospective. Elle a été menée sous deux axes, une première partie grâce à une enquête téléphonique et une deuxième partie correspondant à une enquête de terrain dans les officines.

L'objectif principal de cette étude était de constater si les officines délivraient les médicaments à base de pseudoéphédrine selon les bonnes pratiques de délivrance, en faisant attention aux potentiels effets indésirables et aux contre-indications de la pseudoéphédrine.

Plusieurs indicateurs ont été observés : (annexe 1)

- Pour qui est le médicament ?
- Précisions sur les symptômes ?
- Interrogatoire sur les antécédents personnels de la personne : AVC, HTA, insuffisance cardiaque, convulsions, glaucome, rétention urinaire ou troubles uréthro-prostatiques, troubles neurologiques/du comportement, insomnies.
- Autres médicaments pris ou associés (autres décongestionnants oraux ou locaux, Inhibiteurs de la mono-amine oxydase ou dérivés de l'Ergot de seigle).
- Allaitement/Grossesse.
- Rappel de posologie et durée du traitement.
- Règles d'hygiène.
- Rappel de la présence de paracétamol dans le médicament.

2. Inclusion des pharmacies

L'enquête téléphonique a permis d'interroger 66 pharmacies sur les 174 pharmacies et parapharmacies du département des Pyrénées-Orientales. L'inclusion

des pharmacies, sur le seul critère démographique, a eu pour but de réduire un maximum les biais et de s'adapter à ce qui pourrait être retrouvé sur une plus grande échelle, peu importe leur superficie ou leur activité quotidienne. Aucun critère d'exclusion n'a été retenu. Elles ont été choisies au hasard, nous avons essayé d'interroger autant de petites pharmacies que de grosses pharmacies, pour obtenir des résultats le plus proche de la réalité et de ce que nous pourrions retrouver sur une plus large échelle. Les appels téléphoniques ont été passés généralement en fin de matinée ou en début d'après-midi par moi-même ou des préparatrices en pharmacie souhaitant aider. Les interlocuteurs demandaient soit le médicament pour eux-mêmes, soit pour leur conjoint et étaient tous de sexe féminin. Parmi toutes les pharmacies interrogées, aucune n'a été exclue de l'étude, aucune ne s'est montrée réfractaire à être comptabilisée.

Pour la deuxième partie de l'étude, 51 pharmacies ont été interrogées sur celles du département (174 pharmacies au total) et une pharmacie a été exclue. Les pharmacies incluses étaient elles aussi localisées dans les Pyrénées-Orientales et une pharmacie était située dans l'Aude. De la même façon, elles ont été choisies au hasard, indépendamment de leur activité et de leur taille. Les pharmacies peuvent être retrouvées autant en milieu rural qu'urbain, ainsi que sur la côte littorale du département. L'enquête de terrain a inclus 50 pharmacies pour pouvoir être subdivisée ensuite en deux. 25 pharmacies ont été interrogées par un sujet de moins de 30 ans, qui sera considéré comme « le sujet jeune », de sexe masculin ou féminin et 25 pharmacies ont été interrogées par une personne âgée de plus de 65 ans, considérée comme « le sujet âgé », de sexe féminin. Nous avons fait ce choix pour évaluer si une différence de délivrance apparaissait lorsque le patient était plus âgé, après avoir reçu plusieurs remarques lorsque le patient avait moins de 30 ans. Lors de l'enquête de terrain, pour approfondir l'analyse, nous avons essayé de comptabiliser le nombre de pharmaciens interrogés en comparaison du nombre de préparateurs interrogés. Grâce à cela, nous avons pu dissocier les réponses délivrées par un pharmacien et celles délivrées par un préparateur.

B. Résultats de l'étude

		Enquête téléphonique	Enquête de terrain					
			Patient de - de 30 ans			Patient de + de 65ans		
			Pharmacien	Préparateur	Total	Pharmacien	Préparateur	Total
Pour qui ?		4 (6%)	9 (64%)	4 (36%)	13 (52%)	6 (86%)	9 (50%)	15 (60%)
Précision sur les symptômes		10 (15%)	6 (43%)	2 (18%)	8 (32%)	0	2 (11%)	2 (8%)
A N T E C E D E N T S	AVC	2 (3%)	2 (14%)	1 (9%)	3 (12%)	0	1 (6%)	1 (4%)
	HTA	33 (50%)	7 (50%)	3 (27%)	10 (40%)	4 (57%)	11 (61%)	15 (60%)
	Insuffisance cardiaque	2 (3%)	3 (21%)	1 (9%)	4 (16%)	0	2 (11%)	2 (8%)
	Allergies	2 (3%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (4%)	0	0	0
	Glaucome	17 (26%)	3 (21%)	1 (9%)	4 (16%)	4 (57%)	5 (28%)	9 (36%)
	Rétention urinaire							
	Troubles uréthro-prostatiques	5 (8%)	1 (7%)	1 (9%)	2 (8%)	0	0	0
	Troubles neurologiques/ comportementaux/ Insomnies	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Antécédents sans précisions		2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Autres traitements pris		20 (30%)	4 (29%)	2 (18%)	6 (24%)	2 (29%)	5 (28%)	7 (28%)
Allaitement - Grossesse		1 (1,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
C O N S E I L S	Rappel de posologie	11 (17%)	7 (50%)	6 (55%)	13 (52%)	3 (43%)	5 (28%)	8 (32%)
	Règles d'hygiène	22 (33%)	6 (43%)	2 (18%)	8 (32%)	1 (14%)	4 (22%)	5 (20%)
	Rappel Paracétamol	5 (8%)	3 (21%)	2 (18%)	5 (20%)	4 (57%)	13 (72%)	17 (68%)
	Accord de délivrance	59 (89%)	14 (100%)	11 (100%)	25 (100%)	7 (100%)	18 (100%)	25 (100%)
	Total	66	14	11	25	7	18	25

Figure 13 : Répartition des résultats de l'étude en fonction des questions, du professionnel de santé et de l'âge du patient présent dans la pharmacie

a) *Questions concernant le patient :*

Ce tableau regroupe l'enquête téléphonique et l'enquête de terrain ainsi que chacune des questions ou conseils évoqués par les pharmacies.

Dans l'enquête téléphonique, seules 6% des pharmacies, soit 4 pharmacies sur 66, ont demandé pour qui était la prise de ce médicament. Ce faible pourcentage s'explique par le fait que bien souvent l'appel concernait l'interlocuteur ou cela était précisé dès le départ : « bonjour, j'ai un début de rhume, je voulais savoir si je peux prendre de l'Actifed® » ou « bonjour, mon conjoint est enrhumé, est-ce possible de lui donner l'Actifed® que j'ai à la maison ». En revanche, il aurait été intéressant de demander l'âge du patient.

Quant aux 2 études de terrain, on remarque que lorsque le patient au comptoir de la pharmacie est une personne jeune, la question du destinataire de la boîte est revenue une fois sur deux, avec 52% de demandes (13 pharmacies sur 25) contre 60% (15 pharmacies sur 25) lorsque la personne est plus âgée.

b) *Questions concernant les contre-indications :*

Enquête téléphonique : 50% des pharmacies (soit 33 pharmacies sur 66) ont vérifié la présence ou l'absence d'hypertension artérielle chez leur interlocuteur, seulement 26% (17 pharmacies sur 66) ont demandé s'il y avait un antécédent de glaucome et 8% (5 pharmacies sur 66) ont vérifié la présence de troubles uréthro-prostatiques. De manière générale, 20 pharmacies (33%) ont demandé s'il y avait la prise quotidienne d'autres médicaments, sans s'attarder sur le sujet quand on leur répondait « non ».

Enquête de terrain : les professionnels de santé ont été plus attentifs aux contre-indications lorsque le sujet présent en face d'eux était plus âgé.

- Lorsque le patient était âgé de moins de 30 ans, 40% des pharmacies (10 pharmacies sur 25) ont vérifié si le patient avait de l'hypertension artérielle, 12% s'il y avait un antécédent d'AVC (soit 3 pharmacies) et 16% d'insuffisance cardiaque (soit 4 pharmacies). De même, 4 pharmacies (16%)

ont vérifié la présence d'un glaucome chez le patient et 8% (2 pharmacies) ont contrôlé l'absence de troubles urinaires. De manière générale, 6 pharmacies sur les 25 interrogées, soit 24%, ont demandé si le patient prenait d'autres médicaments.

- Lorsque le sujet était âgé de plus de 65 ans, 60% des professionnels ont vérifié s'il y avait un antécédent d'hypertension artérielle (15 pharmacies sur 25), 4% un antécédent d'AVC (1 pharmacie) et 8% d'insuffisance cardiaque (2 pharmacies). 9 pharmacies ont rappelé la contre-indication en cas de glaucome (soit 36%). Le sujet étant féminin, aucune pharmacie n'a vérifié la présence ou l'absence de rétention urinaire. De manière générale, 7 pharmacies sur 25 ont vérifié la présence d'un traitement concomitant, soit 28% des pharmacies interrogées.

c) Questions concernant les conseils associés

Enquête téléphonique : 17% des pharmacies (11 pharmacies sur 66) ont rappelé au téléphone la posologie de l'Actifed[®] ainsi que la durée de traitement. 8% ont rappelé la précaution en cas d'association avec le paracétamol (soit 5 pharmacies), substance déjà présente dans le médicament. 33% des interlocuteurs (22 pharmacies) ont rappelé d'associer le médicament aux règles d'hygiène, avec des lavages à l'eau de mer et parfois l'association à des huiles essentielles. 7 pharmacies ont conseillé de ne pas prendre ce médicament pour un simple rhume et de privilégier plutôt les règles d'hygiène et des méthodes plus naturelles ou alors d'autres médicaments dénués de pseudoéphédrine, soit 11%.

Enquête de terrain :

- Lorsque le patient était âgé de moins de 30 ans, 13 pharmacies ont rappelé la posologie et durée de traitement (soit 52%) et 20% (5 pharmacies) ont précisé de ne pas l'associer au paracétamol. 32% des professionnels ont rappelé les règles d'hygiène classique, soit 8 pharmacies sur 25.
- Lorsque le sujet était âgé de plus de 65 ans, 8 pharmacies ont rappelé la posologie et la durée de traitement (soit 32%) et 68% (17 pharmacies) ont bien précisé de ne pas associer le médicament à la prise concomitante de

paracétamol. 20% ont rappelé les règles d'hygiène à effectuer en cas de rhume, soit 5 pharmacies sur 25.

Dans les deux enquêtes de terrain, dans tous les cas, peu importe l'âge du patient, toutes les pharmacies délivraient la boîte de médicament.

2. Analyse du graphique des questions posées

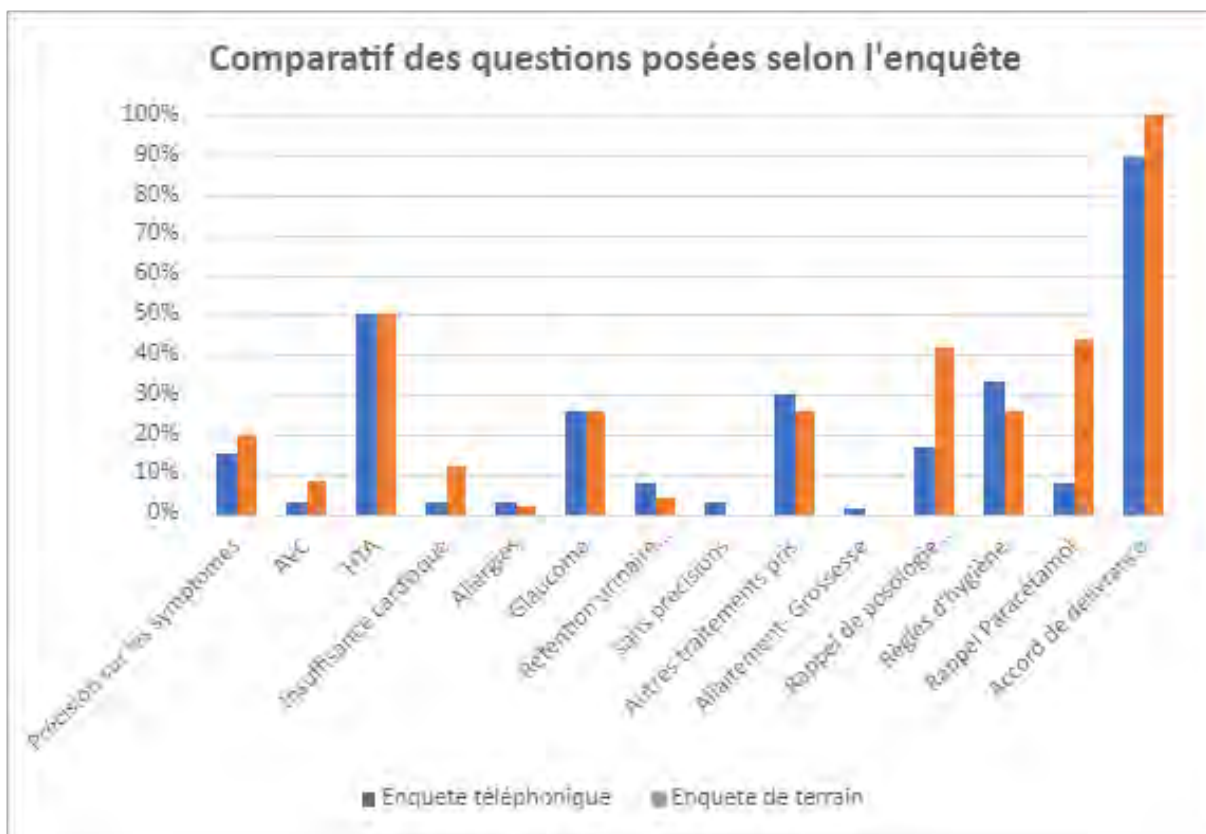


Figure 14: Graphique comparatif de l'enquête téléphonique et de l'enquête de terrain

Ce graphique rapporte les antécédents ou questions évoqués, en comparant les deux enquêtes. On peut constater que majoritairement les pourcentages sont plus élevés lorsqu'il s'agit de l'enquête de terrain. Les contre-indications, comme l'HTA ou le glaucome, sont évoquées de manière similaire dans les deux enquêtes, de l'ordre d'une pharmacie sur deux. La partie « conseil associé » est cependant nettement supérieure sur l'enquête de terrain, excepté pour le rappel des règles d'hygiène, mais le rappel des posologies et de la vigilance sur la prise concomitante de paracétamol est supérieur dans l'étude de terrain.

3. Analyse du graphique du pourcentage de professionnels ayant posés une question

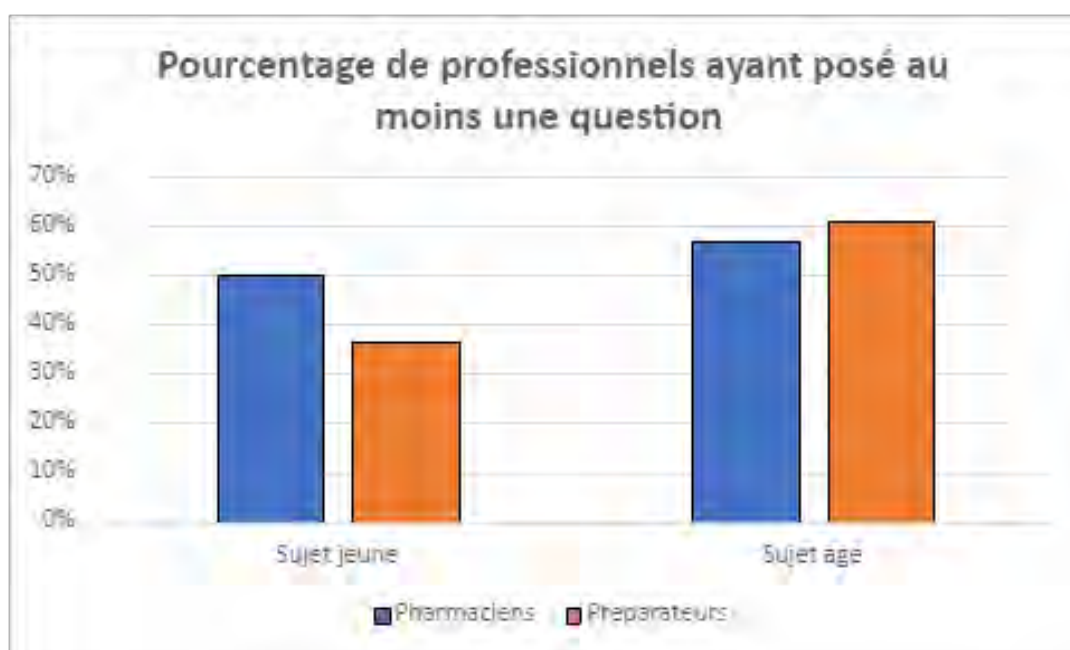


Figure 15 : Tableau comparatif en fonction de l'âge du patient

Lorsque l'on compare le pourcentage de professionnels ayant posés au moins une question lors de la délivrance à l'officine, on constate que lorsque le sujet est « jeune », les pharmaciens posaient plus de questions que les préparateurs : 7 pharmaciens sur 14, soit 50% contre 36% pour les préparateurs (4 préparateurs sur 11 interrogés).

A contrario, lorsque le patient était « âgé », les pourcentages des professionnels de santé à l'officine ayant posés une question sont proches : 57% pour les pharmaciens (soit 4 pharmaciens sur 7) contre 61% de préparateurs (11 préparateurs sur 18).

C. Discussion

Cette étude sur la délivrance des médicaments contenant de la pseudoéphédrine a été menée pour observer sous quelles conditions et précautions ils étaient délivrés et quelles informations étaient transmises au patient. Cette étude prospective a été réalisée de manière à soulever différents axes d'amélioration, pour garantir au mieux la sécurité du médicament et la santé de nos patients.

1. Discussion des résultats

Des différences sont apparues entre les deux études, et principalement la gestion du temps. En effet, le temps accordé au patient par téléphone fut moindre que le temps accordé au patient lorsqu'il se présente à la pharmacie. Les résultats démontrent un risque plus élevé quant à l'utilisation du médicament par le patient, qui l'a déjà en sa possession et appelle sa pharmacie pour plus d'informations. En effet, moins de questions ont été posées sur les contre-indications ou médicaments pris par le patient au téléphone. L'intérêt de l'étude téléphonique se révèle ici, le patient ne sait pas s'il peut prendre son médicament, qu'il n'a peut-être pas obtenu lui-même. Une étude observationnelle transversale consacrée aux effets indésirables à l'entrée aux urgences (28) a démontré quatre situations d'automédication :

- Le reste d'une ancienne prescription.
- L'entourage.

- La vente libre en pharmacie.
- La correspondance (internet).

C'est donc dans cette situation, qu'il faut justement être bien vigilant. Si le patient appelle, pour avoir plus d'informations sur un médicament, c'est qu'il ne le connaît pas, ne l'a peut-être jamais pris et c'est à nous, professionnel de santé, de l'informer et vérifier qu'il n'y a aucune contre-indication à son administration. 7 pharmacies (11%), suite à l'appel téléphonique, ont déconseillé la prise de pseudoéphédrine, après avoir pris soigneusement le temps de questionner le patient.

Cette gestion du temps est également apparue dans l'étude de terrain, entre une personne âgée de moins de 30 ans et une personne âgée de plus de 65 ans. Bien souvent, dans l'esprit commun, une personne dite « jeune » souffre moins de pathologies qu'une personne plus âgée. De ce fait, moins de questions étaient posées au patient âgé de moins de 30 ans. En effet, l'automédication est un phénomène générationnel. Plus les gens sont polymédiqués et âgés, plus ils ont un suivi médical régulier et un accès facilité à la prescription, ils sont donc moins enclins à consommer des médicaments supplémentaires et sont conscients des risques d'interactions médicamenteuses avec leur traitement. (28) C'est ici que la simple question « C'est pour vous ? » prend tout son sens au comptoir. Le patient de moins de 30 ans dans l'étude ne venait pas chercher de la pseudoéphédrine pour lui mais pour son père, plus âgé, et donc, plus à risque de présenter des contre-indications. 52% des pharmacies (13 pharmacies sur les 25 interrogées par le sujet « jeune ») ont vérifié à qui le traitement allait être délivré au final et c'est majoritairement à ce moment que le reste des questions ont été posées. Le 2^{ème} critère observationnel de l'étude se démarque ici : la profession de la personne au comptoir. Sur les 13 pharmacies à avoir vérifié l'identité réelle du patient, 9 professionnels était des pharmaciens (soit 64%), cette interrogation revenant moins lorsque le professionnel était un préparateur, même si d'autres questions étaient ensuite évoquées.

En ce qui concerne les symptômes du patient, 15% des pharmacies interrogées au téléphone ont demandé des précisions (10 pharmacies sur 66). Dans l'enquête de terrain, 32% des pharmacies ont demandé les symptômes présents

chez le patient de moins de 30 ans (8 pharmacies) et 8% chez le patient de plus de 65 ans (2 pharmacies). On peut coupler à cette question le rappel des règles d'hygiène, de l'ordre de 33% dans l'enquête téléphonique (22 pharmacies sur 66), 32% lorsque le patient a moins de 30 ans (8 pharmacies sur 25) et 20% lorsqu'il a plus de 65 ans (5 pharmacies sur 25). Avant de délivrer un médicament, et particulièrement de la pseudoéphédrine, il est nécessaire de vérifier qu'il est adapté au patient. Outre les risques potentiels de la pseudoéphédrine, il faut s'assurer que le patient a d'abord essayé de soigner son rhume en appliquant les règles basiques d'hygiène. En effet, les médicaments contenant de la pseudoéphédrine n'apparaissent qu'en dernière position dans le traitement du rhume, ils peuvent souvent être évités. Peu de pharmacies ont vérifié les symptômes présents chez le patient et environ 1 pharmacie sur 3 a rappelé les règles d'hygiène, comme le lavage des fosses nasales, souvent suffisant pour calmer et soigner un rhume.

De plus, de nombreux médicaments disponibles en vente libre sont parfois recherchés par les consommateurs pour des usages autre que thérapeutiques. Les médicaments les plus souvent utilisés sont les antitussifs opiacés (sur ordonnance depuis 2017), les antihistaminiques (notamment le diménhydrate et la chlorphéniramine) et les décongestionnants (comme la pseudoéphédrine, seul médicament à être encore disponible sans ordonnance). (29)

De par son mécanisme d'action et ses effets sur le système nerveux, la pseudoéphédrine exerce un effet psychotrope similaire aux amphétamines. Elle exerce des effets stimulants, hallucinatoires, euphorisants et provoque une augmentation de la vigilance. La pseudoéphédrine est un précurseur de la méthamphétamine (stupéfiant). Elle est donc détournée à des fins illicites de transformation et de fabrication de méthamphétamine. Pour contrer ce détournement, certains laboratoires qui commercialisaient des médicaments contenant uniquement de la pseudoéphédrine ont été contraint de retirer leur médicament du marché suite à une décision de l'ANSM. (SUDAFED® et HUMEX® RHINITE ALLERGIQUE). Il est donc préférable de s'assurer de l'usage et de l'utilité du médicament par le patient.

Quel que soit l'étude, téléphonique ou de terrain, en moyenne, le risque cardio-vasculaire de la pseudoéphédrine est bien ancré chez la majorité des professionnels de santé interrogés puisque dans les 2 études, 50% des professionnels vérifient l'absence d'hypertension chez leur patient avant de délivrer la pseudoéphédrine (soit 1 pharmacie sur 2 : 33 pharmacies pour l'enquête téléphonique et 10 pharmacies lorsque le sujet était « jeune » et 15 pharmacies dans l'enquête du sujet « âgé »). Cet effet indésirable étant connu et bien documenté dans la littérature, de nombreuses études ayant été menées dessus, les professionnels sont plus vigilants à ce sujet. En revanche, les risques de survenue d'AVC et d'insuffisance cardiaque étant moins documentés, peu de professionnels demandent à leurs patients s'ils présentent ces antécédents. Dans l'enquête téléphonique, seulement 3% des pharmacies ont vérifié l'antécédent d'AVC et d'insuffisance cardiaque (soit 2 pharmacies sur 66). Pour l'enquête de terrain, les résultats sont un peu plus élevés : 12% des pharmacies ont vérifié la survenue d'AVC (3 pharmacies sur 25) et 16% la présence d'une insuffisance cardiaque lorsque le patient était âgé de moins de 30 ans (4 pharmacies sur 25). Respectivement, chez le sujet âgé de plus de 65 ans, 4% des pharmacies ont vérifié l'antécédent d'AVC (1 pharmacie sur 25) et 8% la présence d'insuffisance cardiaque (2 pharmacies sur 25). Pourtant, des études ont démontré une augmentation de la pression sanguine artérielle accompagnée de vasospasmes après la prise de pseudoéphédrine. Cet effet dure en moyenne 5 à 6 fois plus que celui de l'adrénaline. Ces résultats ont été obtenus après une administration orale ou nasale, en prise unique ou après plusieurs doses répétées sur plusieurs jours. De plus, d'après ces études, la survenue de ces effets indésirables est sans effet de dose et indépendant de l'âge des patients. (2) Il est donc nécessaire de s'assurer de l'absence d'antécédents cardiovasculaires chez tous les patients se présentant à la pharmacie et demandant un médicament contenant de la pseudoéphédrine, peu importe leur âge.

Concernant les principaux effets indésirables de la pseudoéphédrine, l'enquête téléphonique a révélé 26% de questions concernant le glaucome à angle fermé (soit 17 pharmacies sur 66) et 8% de questions concernant la rétention urinaire et les troubles prostatiques (5 pharmacies). L'enquête de terrain du patient de moins de 30 ans a révélé 16% de questions en rapport avec l'antécédent de glaucome

(question posée par 4 pharmacies sur 25) et 8% de questions en rapport avec la rétention urinaire ou les troubles uréthro-prostatiques (question posée par 2 pharmacies sur 25). Quant à celle de la personne âgée de plus de 65 ans, 36% des professionnels ont vérifié l'absence de glaucome (soit 9 pharmacies sur 25) et 0% l'absence de rétention urinaire et troubles uréthro-prostatiques.

- Au sujet du risque d'aggravation de glaucome par fermeture de l'angle, l'interlocutrice âgée de plus de 65 ans présente de graves antécédents oculaires, même s'il ne s'agit pas d'un glaucome à angle fermé. Seulement 26% des pharmacies, par téléphone (17 pharmacies), ou 36% dans l'enquête de terrain (9 pharmacies), ont vérifié cet antécédent, pourtant bien documenté et rappelé dans la fiche d'aide à la dispensation de l'ANSM (annexe 1). De plus, récemment, suite à des signalements d'ischémie au niveau de l'œil, le PRAC a recommandé d'ajouter le risque d'ischémie ophtalmique dans les Résumés des Caractéristiques du Produit et notices de toutes les spécialités contenant de la pseudoéphédrine. Ce risque d'ischémie au niveau de l'œil se traduit par une perte soudaine de vision avec l'apparition au prime abord d'une tache. (30) Il est de notre ressort d'être vigilant sur les antécédents oculaires de nos patients.
- En ce qui concerne la rétention urinaire et les troubles uréthro-prostatiques, les résultats ne peuvent pas être exploités. En effet, tous les appels téléphoniques ont été passés par des personnes de sexe féminin, qui, même si le médicament n'était pas toujours pour elles, faussent les résultats. Il en est de même pour l'enquête de terrain, où la personne âgée de plus de 65 ans était de sexe féminin.

Il est nécessaire que chaque professionnel de santé, pharmacien ou préparateur, s'interroge sur les 3 sphères le plus à risque d'entraîner des effets indésirables après administration de pseudoéphédrine, à savoir la sphère cardiovasculaire, la sphère oculaire et la sphère urinaire et prostatique.

Pour finir, l'enquête téléphonique a montré que 8% des pharmacies rappellent de ne pas utiliser conjointement du paracétamol avec leur médicament à base de pseudoéphédrine (soit 5 pharmacies sur 66). L'enquête de terrain, quant à elle,

montre que lorsque le patient a moins de 30 ans, 20% des professionnels leur rappellent (5 pharmacies sur 25), et 68% lorsque le patient est âgé de plus de 65 ans (17 pharmacies sur 25). Cette différence, entre le sujet « jeune » et « âgé » peut s'expliquer par le fait que les personnes âgées ont plus de douleurs, quelles qu'elles soient et ont tendance à avoir recours plus souvent à l'utilisation d'antalgiques. (28)

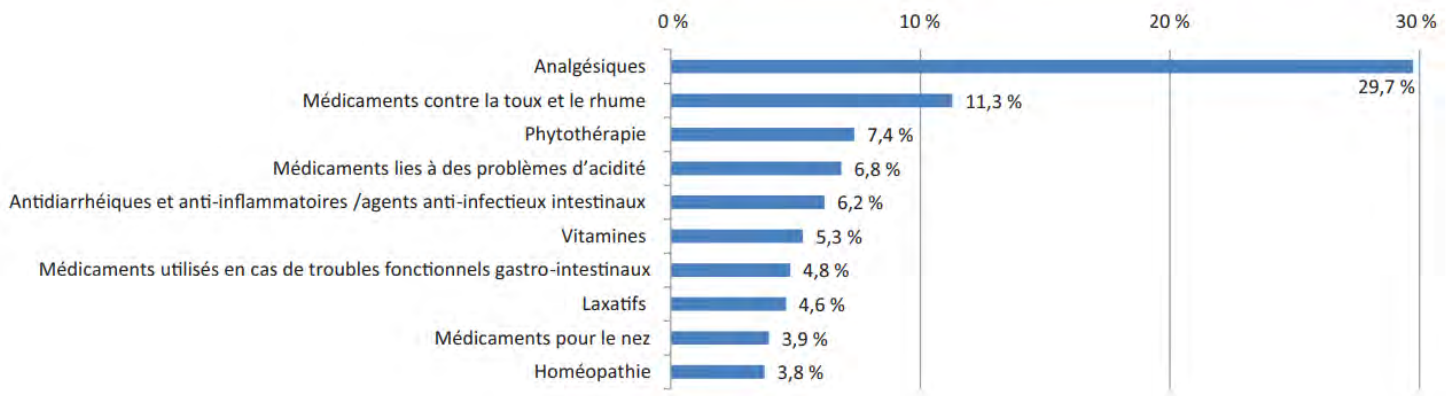


Figure 16 : Classes de médicaments les plus fréquemment associées à un comportement d'automédication (28)

En effet, une étude effectuée à l'entrée des patients au service d'urgence de l'hôpital a démontré que les médicaments analgésiques étaient la première classe de médicaments utilisés lors des conduites d'automédication. (28) (Figure 16) Cette étude a montré également que les médicaments contre la toux et le rhume arrivaient en 2^{ème} position. Il est donc nécessaire de rappeler à chacun, à chaque délivrance, de ne pas associer conjointement le paracétamol à la prise d'un médicament contenant de la pseudoéphédrine car la majorité de ces médicaments présente déjà dans leur formulation une association avec du paracétamol.

2. Limites de l'étude

Toute méthode de recueil d'information comporte des biais, des limites. L'objectif majeur tend à réduire au maximum ces biais, pour pouvoir présenter l'étude la plus cohérente avec la réalité possible. Le biais est en réalité une déformation de la réalité, de ce qu'il se passe au quotidien. Chaque biais est un mécanisme propre à chaque individu. (31)

- Biais de sélection : il s'agit du premier biais à traiter lors d'une étude observationnelle. Les pharmacies actuelles, appelées ou visitées, ont été choisies au hasard, selon la localisation géographique. Aucune pharmacie n'a été visitée ou appelée deux fois, par deux interlocuteurs différents, nous avons pris soin de répertorier chaque pharmacie contactée pour ne pas fausser les résultats. Seules 66 pharmacies ont été appelées et 51 visitées, ce qui nous donne un échantillon de petite taille au niveau national, lorsqu'on se penche sur le nombre total de pharmacies en France.
- Biais de méthode ou biais d'informations : Les recueils d'informations sont parfois insuffisants, incomplets ou difficiles selon les moments. Pour pallier ce biais nous avons organisé le travail de collecte, d'analyse et de traitement de l'information grâce à l'Annexe 1, permettant à chacun de suivre une trame de réponse après chaque appel ou visite. Ce biais pourrait également venir d'une mauvaise formulation des questions ou des réponses. Pour pallier à ceci, nous avons tenu le même discours à chacun, sans orienter le discours ni nos réponses, en soignant ces dernières lorsque des questions étaient posées. De plus, pour éviter le dérangement des professionnels, nous avons évité au maximum de nous déplacer ou de les appeler lors des heures de pointe, quand la pharmacie était pleine de patients, pour ne pas leur faire perdre de temps inutilement ou risquer d'être expédié lors de nos demandes.
- Biais d'enquêteur et de subjectivité : ce biais est basé sur les stéréotypes et préjugés. Parfois, le jugement est déformé, influencé par les raisonnements et les émotions, empiétant sur le jugement moral et sur le recueil d'information. Par exemple, un sujet « jeune » est souvent moins sujet à diverses pathologies, généralement liées à l'âge. Le seul moyen pour pallier ce biais est de garder du recul et une vision la plus objective possible, ce biais émanant de la personne qui recueille l'information ou dans notre cas, de celle qui la détient. Qu'il apparaisse de manière consciente ou inconsciente lors du recueil, il nous était difficile de le contrôler. La seule façon de le minimiser que nous avons trouvé a été de multiplier les entretiens téléphoniques ou visuels,

avec des professionnels de santé différents, pour avoir des réponses plus variées.

- Biais de confirmation et de mémorisation : il s'agit là de la tendance naturelle à privilégier les informations qui confirment leurs idées.

La minimisation de ces biais a un impact fondamental sur l'écoute et l'observation de notre étude, ainsi que sur sa fiabilité. Il n'existe pas de collecte d'informations optimale et objective sans essayer de les reconnaître et de diminuer leur influence, chaque mode de recueil d'information comportant des biais. Le biais de méthode a été le plus facile à atténuer, au contraire du biais psycho-sociologique.

(32)

Pour pousser plus loin cette étude, il faudrait la développer à plus grande échelle, dans d'autres départements. En effet, l'étude, qu'elle soit téléphonique ou de terrain, n'a été réalisée que dans le département des Pyrénées-Orientales, ce qui nous donne un faible échantillon à traiter. Il faudrait également réaliser différents tests statistiques, permettant de conclure ou non à une différence significative entre les conseils téléphoniques et les conseils de visu. Comme pour les études sur les patients hypertendus qui étaient généralement de faible puissance, du fait du peu de patients inclus. (33) Ce point numérique empêche ainsi les conclusions sur ce sujet et donc de rapporter ces résultats à la population générale. De plus, la durée des études, généralement courte explique également la faible puissance de ces études. Il faudrait donc mener une enquête sur un plus large territoire pour accroître le nombre de pharmacies incluses. L'augmentation de l'échantillon permettrait également d'observer s'il existe une réelle différence entre la délivrance des pharmaciens et celle des préparateurs. En effet, même si lors de l'enquête avec un patient de moins de 30 ans la répartition pharmaciens-préparateurs était à peu près équilibrée ce n'était pas du tout le cas dans l'enquête de terrain avec le patient de plus de 65 ans où l'on peut dénombrer 7 pharmaciens contre 18 préparateurs interrogés.

De même concernant l'enquête de terrain et l'âge du patient se présentant au comptoir. Une troisième catégorie de sujets pourrait même se présenter aux

pharmacies, de la tranche d'âge intermédiaire, vers 45 ans, pour avoir réellement une étendue de l'impact de l'âge des patients sur notre conseil au comptoir.

3. Forces de l'étude

Cette étude, mis à part les résultats obtenus, a permis une prise de conscience des pharmacies interrogées. Nous entendons par là que peu importe les questions posées ou non par les différentes pharmacies et peu importe le patient qu'elles avaient devant elles, chacune en est ressortie avec une prise de conscience du principe de précaution lors de la délivrance de ce genre de médicament ainsi que de leur importance lors de la délivrance des médicaments vis-à-vis des potentielles pathologies des patients non mentionnées de prime abord. Par le biais d'une explication systématique et concise des risques et des contre-indications de la pseudoéphédrine, l'étude, appuyée par un questionnaire précis, a participé au principe d'éducation thérapeutique auprès des préparateurs et pharmaciens.

En conclusion de ces échanges, l'apport d'alternatives thérapeutiques, avec une balance bénéfices-risques plus favorable, s'est révélé bénéfique pour les professionnels de santé côtoyés.

Le choix des pharmacies, au hasard et indépendamment de leur localisation dans le département permet de supposer que cette étude pourrait, dans un autre département, donner des résultats similaires. En effet, des pharmacies rurales, côtières ou urbaines ont été interrogées. De même, leur activité journalière n'a pas été retenu comme critère de sélection, permettant également aux résultats d'être extrapolés sur une plus grande échelle. Le département compte 174 pharmacies (34), l'enquête téléphonique a donc recensé 38% des pharmacies du département (66 pharmacies) et l'enquête de terrain en a recensé 28% (49 pharmacies dans les Pyrénées-Orientales, il y en avait une dans l'Aude). Plus d'une pharmacie sur 3 a été appelée et environ une pharmacie sur 4 a été visitée. Seules les pharmacies localisées en montagne n'ont pas du tout été interrogées.

De plus, avoir combiné une étude téléphonique à une étude de terrain, a permis de mettre en évidence une délivrance améliorée en présence du patient.

4. Perspectives futures

Au vu des différences de délivrance entre les préparateurs et les pharmaciens, surtout chez le sujet de moins de 30 ans, plus de formations et rappels sur le risque de la pseudoéphédrine pourraient être mis en place, peut-être de la part de leur pharmacien à l'officine, avec des fiches conseils, comme celle réalisée par l'ANSM. (Annexe 1)

De plus, de nombreuses études et conclusions des différents services de pharmacovigilance nationaux ont mis en évidence un retour d'effets indésirables, pour la plupart touchant le système cardiovasculaire et le système nerveux autonome. Ces effets indésirables, majoritairement survenus après un mésusage ou une mauvaise posologie du médicament sont certes rares, au vu du nombre de boîtes vendues par année, mais potentiellement graves. Les biais d'information et le mésusage sont fréquents chez les patients et pourraient être évités grâce aux conseils et l'information du pharmacien :

- Par exemple, en raison de ses propriétés pharmacologiques, la pseudoéphédrine est considérée comme dopante. Elle est classée dans la catégorie des dopants stimulants et est interdite si sa concentration sanguine est supérieure à 150 µg/ml chez le sportif licencié (en compétition ou en entraînement). Le sportif et l'équipe médicale qui le suit se doivent donc de connaître clairement la législation relative à leur usage. Le pharmacien doit être vigilant lors des demandes spontanées qu'il reçoit à sa pharmacie et poser les bonnes questions au patient. (35) Une étude menée sur les sportifs a démontré que beaucoup utilisaient l'automédication dans le but de traiter la douleur, la toux et le rhume. Dans cette étude, 34,66% des interrogés consommaient de la pseudoéphédrine et les plus grands consommateurs étaient des sportifs évoluant au niveau national. Dans cette étude, seul 45% des interrogés savaient que le médicament était incompatible, 56% ne précisaient pas à leur pharmacien qu'ils font partis d'un club sportif et 50% avaient déjà subi un contrôle antidopage. (35)

Cependant, plusieurs études relatant la survenue d'effets indésirables cardiovasculaires chez des patients ne présentant pas de facteurs de risques et sans mésusage de la pseudoéphédrine. Au vu de la disponibilité du médicament sans

ordonnance et du nombre d'effets indésirables recensés, la commission de transparence de la HAS a déclaré un service médical rendu insuffisant pour ces médicaments et une balance bénéfices-risques défavorable.

Face à toute cette polémique et devant l'absence de conclusion des différentes études, de nombreux laboratoires ont déjà retiré du marché leur médicament :

- PARACETAMOL/PSEUDOEPHEDRINE/VITAMINE C® (GSK).
- ADVILTAB RHUME® (PFIZER).
- SUDAFED® (GSK).
- HUMEX RHINITE ALLERGIQUE® (URGO).
- FERVEX RHUME JOUR ET NUIT® (UPSA).

L'ANSM, au vu des enjeux sanitaires et du risque potentiel de ces médicaments, a interdit toute publicité en faveur des médicaments contenant de la pseudoéphédrine depuis 2017. (36)

Après toutes ces informations, il est à mon sens trop risqué d'utiliser la pseudoéphédrine pour un simple rhume. L'enjeu des pharmaciens est de déterminer les bénéfices, limites et dangers avant de les délivrer au patient. (2) Il est nécessaire de continuer à informer et prévenir les patients que tout médicament, même sans ordonnance, comporte des risques parfois non négligeables, et ceux à base de pseudoéphédrine en particulier.

Bibliographie

1. **Benezra S, McRae J.** Pseudoephedrine Hydrochloride. *Analytical Profiles of Drug Substances* 1979; 8:489-507.
2. **Laccoureye O, Werner A, Giroud JP, Couloignier V, Bonfils P, Bondon-Guitton E.** Benefits, limits and danger of ephedrine and pseudoephedrine as nasal decongestants. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases* 2015;132:31-34.
3. **Andres X.** *Pathologie hivernale et conseil en officine : le rhume.* Université Paul Sabatier. These 2014TOU32123; 12-27.
4. **Nyenhuis S, Mathur S.** Rhinitis in older Adults. *Curr Allergy Asthma Rep.* Springer science+Business Media New York 2013;13:171-177.
5. **Beck R, Mercado D, Seguin S, Andrade WP, Cushner H.** Cardiovascular Effects of Pseudoephedrine in Medically Controlled Hypertensive Patients. *Arch Intern Med* 1992;152:1242-1245.
6. **Johnson D, Hricik J.** The pharmacology of α -Adrenergic decongestants. *Pharmacotherapy* 1993;13:110S-115S.
7. **Hajj A, Sacre H, Maroun C.** Interface médicament-dopage. *Kinesithérapie, la Revue* 2018;18:56-60.
8. **Mortuaire G, de Gabory L, Francois M, Massé G, Bloch F, Brion N, et al.** Effet rebond et rhinite aux vasoconstricteurs nasaux en pratique clinique. Revue critique de la littérature par un groupe d'experts. *Annales françaises d'oto-rhino-laryngologie et de pathologie cervico-faciale* 2013;130:140-148.
9. **Loose I, Winkel M.** Clinical, double-blind, placebo-controlled study investigating the combination of acetylsalicylic acid and pseudoephedrine for the symptomatic treatment of nasal congestion associated with common cold. *Arzneimittelforschung* 2004;54:513-21.
10. **ANSM.** Plan d'action sur les médicaments contenant des vasoconstricteurs à visée décongestionnante. Juillet 2013. <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-souhaite-securiser-lutilisation-des-vasoconstricteurs>. [Consulté le 18 mars 2021]
11. **Code de la santé publique.** Section 13 : Pharmacovigilance. Novembre 2012. <https://www.legifrance.gouv.fr>. Articles R5121-150 à R5121-201-8. [Consulté le 21 mars 2021]
12. **AFSSAPS.** Organisation de la pharmacovigilance. 31 janvier 2011. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/L_organisation_de_la_pharmacovigilance.pdf. [Consulté le 21 mars 2021]
13. **EMA.** Pharmacovigilance. [En ligne] <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview>. [Consulté le 21 mars 2021]
14. **European Medicines Agency.** Access to EudraVigilance data. [En ligne] <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/access-eudravigilance-data>. [Consulté le 21 mars 2021]
15. **Organisation mondiale de la Santé.** [En ligne] <http://www.who.int>. [Consulté le 21 mars 2021]

16. **Uppsala Monitoring Center.** Who we are ? [En ligne] www.who-umc.org/about-us/who-we-are. [Consulté le 21 mars 2021]
17. **Uppsala Monitoring Centre.** Programme for international Drug Monitoring. [En ligne] <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring>. [Consulté le 21 mars 2021]
18. **Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G.** Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985;40:111-118.
19. **Arimone Y, Bidault I, Dutertre JP, Gérardin M, Guy C, Haramburu F, et al.** Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie* 2011;66:517-525.
20. **Uppsala Monitoring Centre.** Vigibase. [En ligne] <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase>. [Consulté le 21 mars 2021]
21. **MedDRA.** Guide d'introduction à MedDRA version 24.0. Mars 2021. <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/french>. [Consulté le 21 mars 2021]
22. **Organisation mondiale de la santé.** Anatomical Therapeutic Chemical (ATC). [En ligne] <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification>. [Consulté le 21 mars 2021]
23. **Uppsala Monitoring Centre.** VigiAccess. [En ligne] www.vigiaccess.org. [Consulté le 19 mars 2021]
24. **Olivier P, Dugue A, Montastruc JL et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.** Effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques centraux des sympathomimétiques utilisés comme décongestionnants de la sphère ORL : analyse de la Banque Nationale de Pharmacovigilance. *Thérapie* 2003;58:361-366.
25. **Kernan WN, Viscoli CM, Laiton LM, Broderick JP, Brott T, Feldmann E, Morgenstern LB, Wilterdink JL, Horwitz RI.** Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *New England Journal of Medicines* 2000; 343:1826-1832.
26. **Lafaurie M, Olivier P, Khouri C, Atzenhoffer M, Bihan K, Durrieu G, Montastruc JL.** Myocardial infarction and ischemic stroke with vasoconstrictors used as nasal decongestant for common cold : a French pharmacovigilance survey. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2020;76:603-604
27. **Montastruc JL, Bondon-Guitton E, Abadie D, Lacroix I, Berreni A, Pugnet G, Durrieu G, Sailler L, Giroud JP, Damase-Michel C, Montastruc F.** Pharmacovigilance : risques et effets indésirables de l'automédication. *Thérapie* 2016;71:249-255.
28. **Roulet L, Asseray N, Foucher N, Potel G, Lapeyre-Mestre M, Ballerau F.** Etude des comportements d'automédication chez les patients admis dans un service d'urgences médicales. *Thérapie* 2012;67:447-455.
29. **Ordre national des pharmaciens.** Les cahiers de l'ordre national des pharmaciens. Mai 2015. <http://www.ordre.pharmacien.fr>. [Consulté le 26 février 2021]
30. **ANSM.** Actualité - Acétate de cyprotérone et vasoconstricteurs : retour d'information sur la PRAC de février 2020. 11 mars 2020. <http://www.ansm.sante.fr/actualites>. [Consulté le 21 mars 2021]

31. **Almont T.** Les biais en épidémiologie. [En ligne] <http://www.theral.fr/resources/ThErAL-Train/Les-biais.pdf>. [Consulté le 18 décembre 2020]
32. **Ego A.** Biais en épidémiologie. [En ligne] http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/cms/sites/medatice/pcem2/pcem2/docs/20110408110144/BiaisEpidemiologie_AnneEGO.pdf. [Consulté le 18 décembre 2020]
33. **Coates M, Rembold C, Farr B.** Does pseudoephedrine increase blood pressure in patients with controlled hypertension. *The journal of family practice* 1995;40:22-26.
34. **Annuaire des pharmacies.** [En ligne] <https://annuaire.des-pharmacies.fr/departement/list/pyrenees-orientales>. [Consulté le 18 mai 2021]
35. **Duyar M, Nouaille Y, Bugeaud JL, Desmoulière A.** Automédication et contrôles antidopages positifs chez les sportifs. *Actualités pharmaceutiques* 2018;57:41-45.
36. **ANSM.** Décision du 15 Décembre 2017 portant modification des autorisations de mise sur le marché des spécialités contenant de la pseudoéphédrine administrée par voie orale. Décembre 2017. <https://ansm.sante.fr/uploads/2018/01/25/3a645803247921b1c49074c9fc24906e.pdf>. [Consulté le 21 mars 2021]

FICHE D'AIDE À LA DISPENSATION DES VASOCONSTRICTEURS (VC) PAR VOIE ORALE

Le rhume guérit spontanément en 7 à 10 jours sans traitement :
sa prise en charge repose donc en première intention sur des mesures d'hygiène.

**Le traitement par un vasoconstricteur est à réserver en seconde intention
en cas de non soulagement des symptômes.**

QUESTIONS À POSER AU PATIENT AVANT TOUTE DISPENSATION D'UN VASOCONSTRICTEUR PAR VOIE ORALE, ET CONDUITE À TENIR EN FONCTION DU PROFIL

1. Quel âge avez-vous ?	SI MOINS DE 15 ANS, NE PAS DÉLIVRER DE VC PAR VOIE ORALE	
2. Souffrez-vous d'une des pathologies suivantes ?	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou facteur de risque d'accident vasculaire cérébral • Hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée • Insuffisance coronarienne sévère • Antécédent de convulsions • Risque de glaucome par fermeture de l'angle • Risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatiques <ul style="list-style-type: none"> • Maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle...) • Troubles neurologiques tels que des hallucinations, des troubles du comportement, des agitations ou des insomnies • Hyperthyroïdie • Diabète 	<p>CONTRE-INDICATION DANGER, NE PAS DÉLIVRER DE VC</p> <p>AVIS MÉDICAL NÉCESSAIRE AVANT DE PRENDRE UN VC</p>
3. Suivez-vous actuellement un autre traitement ?	<ul style="list-style-type: none"> • Un autre décongestionnant (oral ou nasal) <ul style="list-style-type: none"> + Un alcaloïde de l'ergot de seigle + Un IMAD-A sélectif 	<p>CONTRE-INDICATION DANGER, NE PAS DÉLIVRER DE VC</p> <p>AVIS MÉDICAL NÉCESSAIRE AVANT DE PRENDRE UN VC</p>
4. Pour les femmes : êtes-vous enceinte ou allaitez-vous ?	<ul style="list-style-type: none"> • Allaitement <ul style="list-style-type: none"> • Grossesse 	<p>CONTRE-INDICATION DANGER POUR LE BÉBÉ - NE PAS DÉLIVRER DE VC</p> <p>DÉCONSEILLÉ AVIS MÉDICAL NÉCESSAIRE</p>

INFORMATIONS À DONNER AU PATIENT AVANT DE DÉLIVRER UN VASOCONSTRICTEUR PAR VOIE ORALE



Expliquez le mode d'action et les risques associés

- ◆ Les vasoconstricteurs par voie orale sont indiqués dans le traitement des symptômes du rhume [en association avec le paracétamol ou l'ibuprofène], et dans le traitement des symptômes des rhinites allergiques [en association avec la cétirizine].
- ◆ Les vasoconstricteurs diminuent la sensation de nez bouché, par une action de vasoconstriction des vaisseaux sanguins entraînant une diminution du gonflement de la muqueuse nasale.
- ◆ **Les vasoconstricteurs agissent uniquement sur les symptômes. Ils ne réduisent pas la durée d'un rhume.**

Les risques associés sont les suivants :

- ◆ effets indésirables cardiovasculaires (hypertension artérielle, infarctus du myocarde)
- ◆ effets indésirables neurologiques (accidents vasculaires cérébraux hémorragiques ou ischémiques, convulsions)
- ◆ colites ischémiques
- ◆ troubles psychiatriques (anxiété, agitation, troubles du comportement, hallucinations, insomnie, symptômes maniaques)
- ◆ réactions cutanées graves
- ◆ neuropathie optique ischémique (perte soudaine de vision, sous forme de scotome)



Rappelez les mesures d'hygiène

Reportez-vous à la fiche d'information pour les patients

SI LE PATIENT EST PRÊT À DÉBUTER UN TRAITEMENT :

- ◆ Rappelez la posologie et la durée du traitement : ne pas utiliser plus de 5 jours
- ◆ Alerte sur le risque d'association avec des spécialités qui contiennent un autre vasoconstricteur oral ou nasal et/ou du paracétamol, de l'ibuprofène ou de la cétirizine
- ◆ Rappelez qu'en l'absence d'amélioration des symptômes au bout de 5 jours, il convient d'aller consulter un médecin
- ◆ Inscrivez dans l'historique du patient ou son dossier pharmaceutique le VC délivré

MÉDICAMENTS CONCERNÉS

ACTIFED LP RHINITE ALLERGIQUE,
comprimé pelliculé à libération prolongée

ACTIFED RHUME, comprimé

ACTIFED RHUME JOUR ET NUIT, comprimé

DOLIRHUME PARACÉTAMOL ET PSEUDOÉPHÉDRINE
500 mg/30 mg, comprimé

DOLIRHUMEPRO PARACÉTAMOL,
PSEUDOÉPHÉDRINE ET DOXYLAMINE, comprimé

HUMEX RHUME, comprimé et gélule

NUROFEN RHUME, comprimé pelliculé

RHINADVIL RHUME IBUPROFÈNE/PSEUDOÉPHÉDRINE,
comprimé enrobé

RHINADVILCAPS RHUME IBUPROFÈNE/
PSEUDOÉPHÉDRINE 200 mg/30 mg, capsule molle

RHINUREFLEX, comprimé pelliculé

RHUMAGRIP, comprimé



Pour déclarer tout effet indésirable :

www.signalement-sante.gouv.fr



Pour vous informer sur les médicaments :

www.base-donnees-publique.medicament.gouv.fr

ANNEXE 2 :

Nom de la pharmacie :

Date :

Médicament :

Questions posées par le préparateur ou le pharmacien ?

- Age de la personne, pour qui ?

- Précision sur les symptômes et leur durée

- Antécédents personnels :
 - AVC ?
 - Hypertension artérielle ?
 - Insuffisance cardiaque ?
 - Antécédents de convulsions ?
 - Glaucome ?
 - Risque de rétention urinaire / Troubles uréthro-prostatiques ?
 - Troubles neurologiques/du comportement/insomnies ?

- Autres traitements pris ?
- Autre anti-décongestionnant oral ou local ?
- IMAO-A / ergot de seigle ?

- Allaitement ? Grossesse ?
- Rappel posologie
- Durée du traitement
- Règles d'hygiène
- Rappel de la présence de Paracétamol ?

ANNEXE 3 :



ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

CONSEILS & PRÉVENTION

VOUS AVEZ UN RHUME : QUE FAIRE ?

**Conseils pratiques et précautions à prendre vis-à-vis
de certains médicaments en cas de rhume**



BON À SAVOIR

Le rhume guérit spontanément en 7 à 10 jours **SANS TRAITEMENT**



QUE FAIRE POUR AMÉLIORER VOTRE CONFORT ?

- ✓ **Humidifiez l'intérieur de votre nez** avec des solutions de lavage adaptées : sérum physiologique, sprays d'eau thermale ou d'eau de mer...
- ✓ **Buvez suffisamment**
- ✓ **Dormez la tête surélevée**
- ✓ **Veillez à maintenir une atmosphère fraîche** (18-20°C) et aérez régulièrement les pièces

Si ces gestes n'améliorent pas vos symptômes, demandez conseil à votre pharmacien avant de prendre un médicament



À éviter :

- ✓ les climatiseurs qui déshumidifient l'air et assèchent les muqueuses nasales,
- ✓ fumer et respirer la fumée des autres



Informations importantes à connaître avant de prendre un vasoconstricteur

Un vasoconstricteur est un médicament qui vise à décongestionner le nez. Il est souvent associé à un antalgique (paracétamol, ibuprofène) ou à un antihistaminique (cétirizine).



LES VASOCONSTRICTEURS EXPOSENT AUX RISQUES SUIVANTS

- ◆ **Accident Vasculaire Cérébral (AVC) :** déformation de la bouche, faiblesse d'un côté du corps, bras ou jambe, troubles de la parole, troubles de l'équilibre, maux de tête intenses ou baisse de la vision
- ◆ **Troubles cardiaques tels qu'un infarctus du myocarde :** douleur thoracique comme un étouffement qui peut s'étendre dans les mâchoires, le bras gauche ou les 2 bras et le dos, pâleur, malaise, sueurs, essoufflement, nausées, angoisse, fatigue inexplicable
- ◆ **Tension artérielle élevée**
- ◆ **Convulsions**
- ◆ **Troubles psychiatriques :** anxiété, agitation, troubles du comportement, hallucinations, insomnie, symptômes maniaques
- ◆ **Inflammation du côlon** pouvant causer des selles sanglantes (colite ischémique)
- ◆ **Réactions cutanées graves :** rougeur de la peau se généralisant à tout le corps, associée à des pustules et pouvant être accompagnée de fièvre
- ◆ **Altération soudaine de la vue** due à une diminution du flux sanguin au niveau des yeux (neuropathie optique ischémique)

Ces effets indésirables peuvent survenir quelles que soient la dose et la durée du traitement.

SI VOUS RESSENTEZ L'UN DE CES EFFETS INDÉSIRABLES, ARRÊTEZ VOTRE TRAITEMENT ET CONTACTEZ IMMÉDIATEMENT UN MÉDECIN



BON À SAVOIR



VASOCONSTRICTEUR + GROSSESSE = DANGER

Les vasoconstricteurs sont fortement déconseillés pendant la grossesse au regard des risques qu'ils présentent pour l'enfant à naître : l'avis d'un médecin est indispensable avant d'envisager toute prise. En cas d'allaitement, ces médicaments sont strictement interdits.

VOUS SOUHAITEZ PRENDRE UN MÉDICAMENT VASOCONSTRICTEUR CONTRE LES SYMPTÔMES DU RHUME ? RESPECTEZ LES PRÉCAUTIONS SUIVANTES

- ☑ **La posologie de votre médicament** (.....) est de comprimé(s) par jour et le soir
- ☑ **Ne pas prendre pendant plus de 5 jours**
- ☑ Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 15 ans
- ☑ Ne pas utiliser chez la femme enceinte ou au cours de l'allaitement
- ☑ **Ne pas associer avec un autre médicament contenant un autre vasoconstricteur** (par voie orale ou nasale)
- ☑ **Ne pas associer avec un autre médicament contenant du paracétamol, de l'ibuprofène ou de la cétirizine**

En cas de doute, consultez la notice du médicament
Si les symptômes persistent ou en cas d'absence d'amélioration au bout de 5 jours, consultez un médecin

Médicaments concernés

- ◆ Actifed Lp Rhinite Allergique
- ◆ Actifed Rhume
- ◆ Actifed Rhume jour et nuit
- ◆ Dolirhume Paracétamol et Pseudoéphédrine
- ◆ Dolirhumepro Paracétamol Pseudoéphédrine et Doxylamine
- ◆ Humex Rhume
- ◆ Nurofen Rhume
- ◆ Rhinadvil Rhume Ibuprofène/ Pseudoéphédrine
- ◆ Rhinadvilcaps Rhume Ibuprofène/ Pseudoéphédrine
- ◆ Rhinureflex
- ◆ Rhumagrip

➔ Pour vous informer sur les médicaments :
www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

➔ Pour déclarer tout effet indésirable :
www.signalement-sante.gouv.fr

Contre le rhume et sa rechute, pensez à :



Vous laver les mains régulièrement



Utiliser un mouchoir à usage unique



Tousser et éternuer dans votre coude



Porter un masque jetable lorsque vous êtes malade

Suivez-nous sur   @ansm  ansm.sante.fr

AUTEUR : Sandrine FARDOUX

TITRE : Study on the delivery and impact on public health of pseudoephedrin

DIRECTEUR DE THESE : Docteur Jean-Louis MONTASTRUC

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE :

RESUME :

Pseudoephedrin, contained in many medicines available without prescription is considered by everyone to be a safe medicine. Each year, many pharmacovigilance case reports relate different adverse drug reactions involving in particular concerning the cardiovascular and neurological systems. The pharmacovigilance centers work with the health professionals, the structures and institutions to warn and inform population of the various adverse drug reactions they cause as well as their potential risk.

The study carried out on two parts: first a phone survey and second a field study, in order to describe dispensing practices of these drugs as well as recall the need for optimal vigilance when dispensing them. From this study, several areas for improvement could be detected in term of vigilance and information related to the patient.

MOTS-CLES :

Pseudoephedrin – Pharmacovigilance – Study – Delivery

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R :

AUTEUR : Sandrine FARDOUX

TITRE : Etude de terrain sur la délivrance et impact en Santé Publique de la Pseudoéphédrine

DIRECTEUR DE THESE : Docteur Jean-Louis MONTASTRUC

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : A Toulouse, le 16 Septembre 2021

RESUME :

La pseudoéphédrine, contenue dans de nombreux médicaments disponibles sans ordonnance est considérée par tout un chacun comme un médicament sans risques. Chaque année, de nombreux cas de pharmacovigilance relatent différents effets indésirables de ces médicaments, concernant notamment la sphère cardio-vasculaire et neurologique. Les centres de pharmacovigilance se démènent auprès des professionnels de santé, des structures et institutions pour avertir et informer la population générale des différents effets indésirables qu'ils engendrent ainsi que leurs potentiels risques.

L'étude menée, sur deux fronts, téléphonique et de terrain, a eu pour but de décrire les bonnes pratiques de dispensation de ces médicaments ainsi que rappeler la nécessité d'une vigilance optimale quant à leur délivrance. A partir de cette étude, plusieurs axes d'amélioration ont pu être décelés quant à la vigilance et l'information au patient.

MOTS-CLES :

Pseudoéphédrine – Pharmacovigilance – Etude – Délivrance

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R :
