

Bulletin commun des Centres Régionaux de Pharmacovigilance d'Angers et de Nantes



N° 11
10.
2020

Pharmacologie

*Les transporteurs transmembranaires
et leur implication dans les interactions
médicamenteuses*

2

Cas clinique

*A l'arrivée de l'hiver, gare aux « vasoconstricteurs
décongestionnants utilisés dans le rhume » !*

4

En direct des agences

5

Revue de la littérature

7

Pharmacologie

Les transporteurs transmembranaires et leur implication dans les interactions médicamenteuses

Le risque d'interaction médicamenteuse (IAM) est un paramètre important à prendre en compte dans la prise en charge d'un patient lorsque l'on souhaite associer plusieurs molécules. Il est nécessaire de comprendre les mécanismes précis de ces IAM afin de les anticiper et de réduire l'iatrogénie associée. Si de nombreuses études sur les interactions pharmacocinétiques impliquant les enzymes du métabolisme (e.g. isoenzymes du cytochrome P450) ont été publiées, celles impliquant les transporteurs transmembranaires sont de parution plus récente.

Classification et localisation :

Les transporteurs transmembranaires sont des protéines traversant la membrane lipidique des cellules de part-en-part. Ils permettent d'importer sélectivement diverses molécules, dont les médicaments et leurs métabolites, de la circulation générale vers la cellule, mais aussi d'exporter les substances qui nécessitent d'être éliminées. Selon leur localisation, ces transporteurs sont impliqués dans les processus d'absorption digestive, de distribution tissulaire et d'élimination biliaire ou rénale. Par conséquent toute modification d'activité de l'un des transporteurs, résultant par exemple d'une interaction médicamenteuse ou d'un polymorphisme génétique, pourra modifier la pharmacocinétique d'un médicament ainsi que ses effets cellulaires bénéfiques ou indésirables.

Les transporteurs peuvent être subdivisés en **transporteurs d'influx**, qui favorisent l'entrée du médicament dans la cellule, et en **transporteurs d'efflux**, qui favorisent l'extrusion du médicament ou de ses métabolites formés dans la cellule (figure 1).

Les transporteurs ABC (*ATP-Binding Cassette*) sont généralement des transporteurs d'efflux dits actifs primaires car nécessitant une hydrolyse de l'ATP pour fonctionner. Leur distribution est préférentielle sur les cellules polarisées (entérocytes, hépatocytes, cellules tubulaires rénales, barrière hémato-méningée, ...) au niveau des pôles basal et apical. Les transporteurs de cette famille les plus impliqués dans le transport des médicaments sont la glycoprotéine P (**P-gp** ou MultiDrug Resistance MDR1 ou ABCB1) et le transporteur *Breast Cancer Resistance Protein* (**BCRP** ou ABCG2). Beaucoup de médicaments substrats de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 sont aussi des substrats de la P-gp.

Les transporteurs SLC (*Solute Carrier*) sont généralement des transporteurs d'influx dits actifs secondaires car utilisent l'énergie produite par un différentiel électrochimique. Les plus impliqués dans le transport des médicaments sont :

- les *Organic Anion Transporting Polypeptide* (OATP ou SLC 21), avec **OATP1B1 et OATP1B3** exprimés sur le pôle basal des hépatocytes,

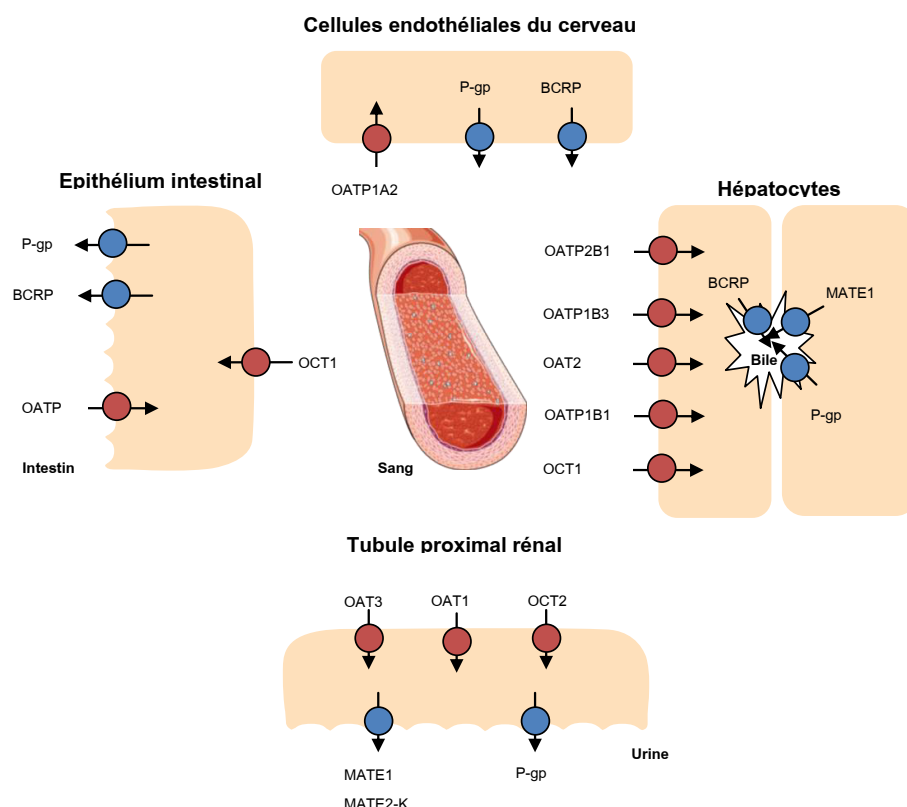


Figure 1 : Localisation des transporteurs transmembranaires chez l'Homme (Inspiré de Giacomini et al.)

- les *Organic Cation Transporters* (OCT ou SLC 22) et les *Multidrug And Toxin Extrusion* (MATE ou SLC 47), avec **OCT2, MATE1 et MATE2-K**, localisés au niveau des tubules rénaux et au niveau biliaire,
- les *Organic Anion Transporters* (OAT ou SLC 22), avec **OAT1 et OAT3**, impliqués dans la sécrétion au niveau rénal.

Les transporteurs d'influx et d'efflux fonctionnent de façon coordonnée afin de faciliter l'élimination des médicaments. C'est le cas au niveau rénal avec les OAT au pôle basal puis la P-gp au pôle apical (figure 1).





Mécanismes d'interaction

Les transporteurs sont saturables et peuvent être inhibés et/ou inductibles. Les phénomènes d'induction et d'inhibition des transporteurs sont semblables à ceux décrits pour les cytochromes hépatiques : une inhibition d'installation rapide et qui disparaît après élimination complète du médicament et une induction d'installation plus longue (quelques jours), liée à l'activation d'un processus transcriptionnel. Un médicament substrat de la P-gp verra sa concentration plasmatique diminuer en présence d'un inducteur de ce transporteur (e.g. concentration plasmatique de digoxine diminuée avec la rifampicine) et augmentée avec un inhibiteur (e.g. concentration plasmatique de

digoxine augmentée avec la clarithromycine). En général, un inhibiteur des OAT ou OATP augmente les concentrations plasmatiques des médicaments substrats de ces transporteurs (e.g. risque de rhabdomyolyse en cas d'association de pravastatine et clarithromycine, inhibition de OCT2 et MATE1 par dolutégravir avec clairance de la métformine diminuée et risque d'acidose lactique).

Les médicaments peuvent être substrats de plusieurs transporteurs (tableau 1). Des mécanismes de compétition entre deux substrats sont également observés : les pénicillines peuvent rentrer en compétition avec le méthotrexate lors de la sécrétion tubulaire, de sorte que ce dernier subisse un retard d'élimination majorant ainsi le risque d'effets indésirables.

Les IAM liées aux transporteurs sont potentiellement nombreuses et certaines ont un impact clinique bien établi. À l'heure actuelle, toutes les autorités réglementaires recommandent d'utiliser un modèle *in vitro* approprié pour explorer ces interactions potentielles. Compte tenu du rôle que jouent les transporteurs dans la distribution tissulaire, les variations de concentrations tissulaires peuvent être largement supérieures à celles des concentrations plasmatiques. Ainsi, les conséquences cliniques réelles qui en découlent peuvent être sous-estimées par la seule analyse des variations d'exposition systémique. Il est nécessaire de poursuivre les recherches dans ce domaine pour mieux prévenir les IAM.

Tableau 1 - Médicaments transportés et affectant les transporteurs transmembranaires (liste non exhaustive)

Transporteur	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs
P-gp	aliskiren, colchicine, dabigatran, digoxine, everolimus, fexofenadine, loperamide, paclitaxel, sirolimus, toptecan	amiodarone, azithromycine, carvedilol, ciclosporine, clarithromycine, cobicistat, dronédarone, erythromycine, indinavir, lapatinib, ritonavir, itraconazole, ketoconazole, quinidine, telaprevir, verapamil	apalutamide, carbamazépine, fosphenytoïne, phénytoïne, rifampicine, hypericum perforatum (millepertuis), tipranavir
BCRP	atorvastatine, fluvastatine, irinotecan, méthotrexate, rosuvastatine, sulfasalazine, tenofovir, toptecan	ciclosporine, eltrombopag, leflunomide, teriflunomide, velpatasvir, voxilaprevir	
OATP1B1	atorvastatine, bosentan, fexofenadine, glibenclamide, méthotrexate, pitavastatine, pravastatine, repaglinide, rosuvastatine, simvastatine	clarithromycine, eltrombopag, erythromycine, gemfibrozil, indinavir, leflunomide, rifampicine, teriflunomide	
OAT1B3	grazoprevir, letermovir	ciclosporine	
OCT2	metformine	bictegravir, cimetidine, dolutégravir, isavuconazole, triméthoprime	
OAT1	adefovir, benzylpenicilline, cefaclor, cidofovir, cimetidine, famotidine, ganciclovir, méthotrexate	leflunomide, teriflunomide	
OAT3	aciclovir, ciprofloxacine, furosemide, valaciclovir	gemfibrozil, probenecide	
MATE1		bictegravir, dolutégravir, isavuconazole, pyriméthamine, triméthoprime	
MATE2-K	metformine	cimetidine	

Cas clinique

A l'arrivée de l'hiver, gare aux « vasoconstricteurs décongestionnants utilisés dans le rhume » !

Cas clinique 1 :

Un homme de 70 ans, hypertendu et diabétique, est traité par **oxymétazoline (Aturgyl®)** pour une congestion nasale chronique. Cette rhinite obstructive ne cède qu'avec la prise d'Aturgyl® et l'oblige à en utiliser plusieurs fois par jour depuis 8 ans et jusqu'à 8 flacons par mois. Son **hypertension artérielle** est difficile à équilibrer malgré une trithérapie (non précisée), et il souffre également de **constipation** chronique, l'obligeant à prendre un traitement par lactulose.

Cas clinique 2 :

Un homme de 44 ans sans antécédent est traité par l'association **naphazoline + prednisolone (Derinox®)** pour une rhinite allergique, remplacée secondairement par de l'**oxymétazoline (Aturgyl®)** à la demande. Plus tard, il se présente aux urgences pour une douleur thoracique constrictive et irradiante au bras gauche. Il a été par la suite hospitalisé pour la prise en **charge d'un syndrome coronarien aigu**. L'évolution a été favorable.

Commentaire :

L'oxymétazoline est un décongestionnant nasal vasoconstricteur, de la famille des imidazolines (dont fait partie la naphazoline), à prescription médicale obligatoire. Du fait d'un passage systémique non négligeable, ses effets adrénergiques α sont responsables d'une **vasoconstriction, d'un effet inotrope et chronotrope positif sur le myocarde, d'une inhibition du péristaltisme intestinal, d'une contraction du sphincter vésical et de l'utérus**.

Des traitements sans risques ?

Les vasoconstricteurs décongestionnants de la sphère ORL se composent de trois familles : les phényléthylamines (dont fait partie l'éphédrine et la pseudoéphédrine), les imidazolines, et enfin le tuaminoheptane. Leurs effets locaux et systémiques sont liés à leur action adrénergique locale directe, et indirecte par l'augmentation de libération de noradrénaline périphérique.

Ces médicaments sont disponibles sans prescription médicale obligatoire dans 12 pays européens, par voie orale ou intra-nasale, et utilisés principalement pour le traitement des congestions nasales de toutes causes (rhumes, rhinites allergiques ou non allergiques). En France, les vasoconstricteurs par voie orale sont disponibles sans prescription, tandis que la voie nasale n'est disponible que sur prescription (liste 2). **L'effet est rapide et court, et peut être suivi d'un effet rebond, voire d'une tachyphylaxie (un échappement thérapeutique par accoutumance), qui amène le patient au mésusage et à une dépendance à ces médicaments.**

Depuis deux décennies, les autorités de santé surveillent ces médicaments dont le mésusage, voire le détournement (pour la production d'amphétamines), est relativement fréquent.

Tableau 1 : Les vasoconstricteurs décongestionnants de la sphère ORL disponibles en France en 2020 (liste non exhaustive)

Vasoconstricteur	Nom commercial	Voie	PMO*
Pseudoéphédrine	Actifed LP rhinite allergique®	Orale	Non
	Actifed rhume®	Orale	Non
	Dolirhume®	Orale	Non
	Humex®	Orale	Non
	Nurofen rhume®	Orale	Non
	Rhinadvil rhume®	Orale	Non
	Rhumagrip®	Orale	Non
Ephédrine	Rhino sulfury®	Nasale	Oui
Naphazoline (en association)	Derinox®	Nasale	Oui
Oxymétazoline	Aturgyl®	Nasale	Oui
	Pernasenc®	Nasale	Oui
Tuaminoheptane (en association)	Rhinofluimicil®	Nasale	Oui

*Prescription médicale obligatoire

Des enquêtes de pharmacovigilance successives ont permis de faire la lumière sur des **événements indésirables rares mais graves : infarctus du myocarde (IDM), accidents vasculaires cérébraux (AVC), hypertension artérielle (HTA)**. La dernière enquête menée par le centre de pharmacovigilance de Toulouse a porté sur les cas déclarés de 2012 à 2018 (1). Au cours de la période d'enquête, 307 cas « graves » ont été notifiés dont 258 cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et 49 issus des laboratoires, dont 71% (183) étaient définis par une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation. Pour 22 cas (8,5%), le pronostic vital était en jeu, et il y a eu 4 décès au total (un IDM, une hémorragie cérébrale secondaire à une hypertension, une rupture d'anévrisme, et un syndrome de Lyell). Il y avait 9 cas d'IDM et un cas de syndrome coronarien sans précision, 12 cas d'HTA ou poussées d'HTA, 6 cas de fibrillations atriales. Sur le plan neurologique, 25 AVC, 14 syndromes de vasoconstriction cérébrale réversibles et 8 accidents ischémiques transitoires (AIT) ont été retrouvés.

Les cas graves étaient majoritairement des effets indésirables cardiovasculaires pour la voie orale (57,4%) et des effets indésirables neurologiques centraux pour la voie nasale (54,9%, avec un taux de mésusage respectivement de 33 et 46%). Enfin, parmi les cas d'IDM, 90% des patients possédaient des facteurs de risque et parmi les cas d'AVC, il s'agissait de 64% des patients.

Ces observations ont donné lieu à plusieurs mesures nationales : modification des mentions légales des produits, outils d'informations destinés aux patients, aux pharmaciens et aux prescripteurs, déremboursement et interdiction

de publicité grand public en 2017. Malgré ces interventions, des cas de notifications d'IDM et d'AVC persistent. C'est pourquoi les experts de l'ANSM et des CRPV demandent le passage des vasoconstricteurs oraux en liste 1 et la montée des vasoconstricteurs nasaux de la liste 2 à la liste 1, la mise à jour des mentions légales des produits pour y inclure les troubles ischémiques, AIT, les syndromes de vasoconstriction cérébrale réversibles, et les colites ischémiques.

De quels médicaments s'agit-il ?

Les formes orales sont accessibles sans ordonnance, tandis que les formes nasales sont sur liste 2, et soumises à une prescription médicale. Le tableau 1 ci-dessus rappelle les spécialités concernées.

QUELQUES ÉLÉMENTS CLEFS :

- Pas plus de 5 jours de traitement
- Pas chez l'enfant de moins de 15 ans
- Vérifier l'absence de terrains à risques (cardiopathie ischémique, coronaropathie, HTA sévère ou mal équilibrée, AVC, ou terrain à risque, phéochromocytome, glaucome à angle fermé, antécédent de convulsions, femme enceinte ou allaitante)
- Ne pas associer 2 décongestionnants (oral et ou nasal)
- Remettre aux patients qui souhaitent recourir à un médicament vasoconstricteur une fiche d'information sur les risques associés à ces traitements

En direct des agences

En cliquant sur le nom du médicament, vous serez automatiquement dirigé vers la page du site ANSM concernée avec toutes les informations.

...

Lutényl®/Lutéran® et génériques : recommandations préliminaires suite à la confirmation du sur-risque de méningiome.

L'ANSM alerte à nouveau les professionnels de santé et les femmes sur le risque de méningiome associé à l'utilisation d'acétate de noméggestrol (Lutényl® et génériques) et d'acétate de chlormadinone (Lutéran® et génériques). Une étude épidémiologique réalisée chez un très grand nombre de patientes par le groupement d'intérêt scientifique (GIS) EPI-PHARE a confirmé ce sur-risque. Ainsi, les femmes traitées plus de 6 mois par acétate de noméggestrol ou de chlormadinone sont exposées à un risque multiplié respectivement par 3,3 et 3,4 par rapport au risque de base, puis par 12,5 à partir d'une dose cumulée correspondant à 5 ans de traitement pour l'acétate de noméggestrol et par 7 à partir d'une dose cumulée correspondant à 3,5 ans d'utilisation de l'acétate de chlormadinone. Par ailleurs le risque de méningiome conduisant à une chirurgie intracrânienne augmente fortement avec l'âge : il est, par exemple, 3 fois plus élevé pour les femmes de 35 à 44 ans que pour celles de 25 à 34 ans. Un comité scientifique de l'ANSM a émis des recommandations préliminaires d'utilisation et de surveillance, dans l'attente d'une phase de concertation qui sera organisée à l'automne, notamment avec les professionnels de santé et les patientes.

Dans l'attente des conclusions de ce travail, la pertinence de la prescription devra être réévaluée pour chaque patiente par son médecin, en tenant compte du bénéfice-risque individuel. Compte tenu de l'effet dose cumulée, le groupe recommande de limiter la durée d'utilisation et la posologie de ces spécialités aux durées et posologies minimales efficaces. Le groupe recommande de **ne pas substituer un macroprogesteratif par un autre acétate de noméggestrol, acétate de chlormadinone, acétate de cyprotérone** en cas de méningiome ou d'antécédent de méningiome et rappelle que **ces spécialités sont contre-indiquées en cas de méningiomes ou d'antécédent de méningiome** (RCP/Notice). Une imagerie cérébrale par IRM est conseillée à l'initiation du traitement par acétate de noméggestrol ou acétate de chlormadinone pour les femmes de plus de 35 ans chez qui, la durée prévisionnelle de traitement est de 5 ans ou plus ; chez les femmes de plus de 35 ans qui ont déjà été traitées plus de 5 ans ; en cas de symptômes pouvant faire suspecter un méningiome. Le risque de méningiome augmentant avec l'âge et les doses cumulées d'acétate de noméggestrol/acétate de chlormadinone reçues, il n'y a pas lieu de proposer une IRM cérébrale chez des jeunes

filles ou chez des femmes jeunes traitées pour de courtes durées. Dans ce contexte, l'ANSM a lancé le 10 septembre dernier un appel à candidature donnant la possibilité aux femmes ainsi qu'aux organisations professionnelles ou associatives de participer à une consultation publique. Cette consultation a pour but d'exprimer son opinion ou partager son expérience sur cette problématique.

...

Alcoolodépendance : l'ANSM va saisir le Conseil d'Etat d'un pourvoi en cassation contre la décision de suspension en référé des autorisations de mise sur le marché des spécialités Baclocur® (10, 20 et 40 mg).

Par ordonnance du Tribunal administratif de Cergy-Pontoise du 17 juin 2020, les autorisations de mise sur le marché (AMM) des spécialités Baclocur® (10, 20 et 40 mg) du laboratoire Ethypharm sont suspendues à titre conservatoire dans l'attente d'un jugement définitif. Le Tribunal administratif de Cergy-Pontoise a été saisi par l'association Collectif Baclohelp au motif que la posologie maximale fixée à 80 mg par jour dans le cadre de ces AMM, fait obstacle à la poursuite des traitements à des doses supérieures à 80 mg initiés via le dispositif de RTU (recommandation temporaire d'utilisation). Bien que le dosage à 30 mg de Baclocur® ne soit pas concerné par la décision de justice, le laboratoire Ethypharm a décidé, dans un souci de cohérence, de suspendre également la commercialisation de ce dosage, de manière temporaire. Alors que la RTU du baclofène (Lioresal® et Baclofène Zentiva) devait prendre fin à la commercialisation de Baclocur®, celle-ci reste en vigueur.

...

Les médicaments Eupressyl® et Mediatensyl® ont changé de noms et sont devenus Eupressyl LP® et Mediatensyl LP®. L'ANSM rappelle qu'il s'agit uniquement d'une précision apportée à la dénomination mais que la composition n'a pas changé.

...

Leuproréline injectable (Eligard®, Enantone LP®, Leptoprol®) : injections à réaliser exclusivement par des professionnels de santé ayant une bonne connaissance des étapes de reconstitution/administration.

Les médicaments injectables à base de leuproréline (Eligard®, Enantone LP®, Leptoprol®) sont indiqués chez l'homme dans le cancer

de la prostate. Enantone LP® est également indiqué chez la femme dans le cancer du sein, l'endométriose, les fibromes utérins avant intervention chirurgicale, ainsi que chez l'enfant dans le traitement de la puberté précoce. Récemment, ces médicaments ont fait l'objet d'une évaluation européenne suite à des signalements d'erreurs de manipulation qui exposent à un risque d'inefficacité du traitement. Ce risque d'erreur médicamenteuse est augmenté lorsque la reconstitution/administration implique de nombreuses étapes. Ainsi, en cas d'erreurs suspectées ou avérées de manipulation du médicament, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée (ex : dosage de testostérone).

...

Valproate et grossesse

Dans la poursuite des actions visant à limiter l'exposition au valproate des filles et femmes en âge d'avoir des enfants, l'ANSM renforce l'information des femmes via la mise à disposition d'une page dédiée sur leur site Internet. Au travers de questions/réponses, cette page délivre aux patientes des informations et conseils personnalisés en fonction de leur situation. Elle sera également accessible via un QR code qui figurera sur la boîte des médicaments concernés d'ici la fin de l'année 2020.

...

L'ANSM suspend l'AMM d'Ifofosamide EG® en solution.

La réévaluation européenne a été demandée par l'ANSM en fin d'année 2019 en raison du risque d'encéphalopathie potentiellement plus important sous ifosfamide en solution (Ifosfamide EG) que sous ifosfamide en poudre (Holoxan®), observé dans une étude de pharmacovigilance. Le laboratoire EG LABO avait alors arrêté la distribution en France de la spécialité Ifosfamide EG. Ce dernier ayant exprimé son intention de distribuer à nouveau son médicament aux pharmacies, avant la fin de l'évaluation européenne, l'ANSM prend la décision de suspendre l'AMM en raison du sur-risque potentiel pour les patients, dans l'attente des conclusions de la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque qui a débuté en mars 2020. La spécialité Holoxan® doit être utilisée à la place d'Ifosfamide EG. L'ANSM s'est assurée que les stocks en Holoxan® permettent la prise en charge des patients nécessitant un traitement par ifosfamide.





... **BCG-MEDAC®, Bacille de Calmette-Guérin pour administration intravésicale - Mise à disposition d'une carte d'alerte patient.**

Des signalements de pharmacovigilance ont mis en évidence un risque de réactivation d'une infection systémique latente au BCG (« BCGite »), dont l'évolution peut être potentiellement fatale. Le traitement approprié de ces réactivations est crucial. Une carte d'alerte destinée au patient sera prochainement incluse dans les boîtes de BCG-MEDAC® afin de s'assurer que patients et professionnels de santé soient bien informés du risque persistant d'infections lié au traitement par BCG-MEDAC®, et ceci même des années après l'arrêt du traitement.

... **Défaut qualité de la Protamine Choay 1000 UAH/ml : recommandations pour les professionnels de santé.**

Des lots du médicament Protamine Choay 1000 UAH/ml (solution injectable) présentent une activité de neutralisation de l'héparine réduite d'environ 25% par rapport à l'activité attendue (environ 755 UAH/ml au lieu de 1000 UAH/ml). Il est demandé aux professionnels de santé qui utilisent ce médicament d'augmenter la posologie de l'ordre d'1/3, à adapter en fonction des paramètres de coagulation. A ce jour, les cas de pharmacovigilance en lien avec ce défaut sont en cours d'analyse. Le laboratoire Sanofi a également transmis un courrier aux professionnels de santé pour les informer de ce défaut.

... **Ropivacaïne B. Braun® 2 mg/ml, solution injectable pour perfusion 100 mL et 200 mL (Ecoflac) - Risque d'erreur médicamenteuse grave.**

Deux nouvelles présentations de Ropivacaïne B. Braun® 2 mg/ml, solution injectable/pour perfusion en poche Ecoflac de 100 mL et 200 mL sont disponibles depuis juin 2020. Il existe des risques d'erreurs médicamenteuses : par confusion avec d'autres spécialités B. Braun conditionnées en Ecoflac ; par erreur de voie d'administration (voie intravasculaire). Dans l'attente d'un nouvel étiquetage, les pharmacies hospitalières ont reçu des étiquettes d'identification supplémentaires à apposer sur les conditionnements Ecoflac 100 mL et 200 mL des deux nouvelles présentations de Ropivacaïne B. Braun® 2 mg/ml.

... **Lévétiracétam (KEPPRA®) et allongement de l'intervalle QT (mise à jour du RCP et de la notice patients) - Retour d'information sur le PRAC de juillet 2020**

Le comité européen d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a conclu que le lévétiracétam pouvait entraîner un allongement de l'intervalle QT. L'ANSM recommande donc aux professionnels de santé d'être prudents lors de la prescription de lévétiracétam chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QT ou présentant un facteur de risque (prise concomitante de médicaments connus pour prolonger l'intervalle

l'intervalle QT, pathologies cardiaques à risque, perturbations électrolytiques).

... **ESMYA® (ulipristal 5 mg) : retrait de l'autorisation de mise sur le marché (AMM)**

A l'issue de la réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'ESMYA®, le PRAC a confirmé le risque hépatotoxique grave de ce médicament et a recommandé le retrait définitif de son AMM européenne.

... **Mise en garde sur l'utilisation potentiellement dangereuse de médicaments chez des enfants atteints d'autisme**

Des prescriptions sur de longues durées (plusieurs mois), hors AMM, de médicaments anti-infectieux et de chélateurs de métaux lourds ont été identifiées chez des enfants atteints d'autisme.

L'ANSM déconseille formellement ces utilisations pour lesquelles ces médicaments n'ont fait aucune preuve de leur efficacité et qui exposent ces enfants à des risques, en particulier lors d'une utilisation prolongée. Suite à cette alerte, après investigations, l'ANSM a informé le conseil de l'Ordre des médecins, le conseil l'Ordre des pharmaciens, la CNAM et a saisi le procureur de la République de ces faits.

ansmactU Newsletter mensuelle

Abonnez vous

Si vous souhaitez recevoir les informations de l'ANSM en continu, il est possible de s'inscrire gratuitement en cliquant sur le bandeau ci-dessus présent sur la page d'accueil du [site de l'ANSM](#).

Revue de la littérature

Matsumoto K, Nakao S, Hasegawa S, et al. Analysis of drug-induced interstitial lung disease using the Japanese Adverse Drug Event Report database. SAGE Open Med. 2020.

Il est estimé qu'au moins 2,5 à 3% des cas de pneumopathies interstitielles sont causés par des médicaments. Ils peuvent entraîner une inflammation et éventuellement une fibrose de l'espace interstitiel pulmonaire. Le délai de survenue de ces pneumopathies est encore mal connu. L'équipe japonaise de Matsumoto *et al.* a évalué l'incidence et le délai de survenue des pneumopathies interstitielles induites par les médicaments.

Pour cela, les auteurs ont réalisé une étude rétrospective sur les données d'avril 2004 à juin 2018 de la base de pharmacovigilance japonaise (JADER). En combinant ces données avec celles de PNEUMOTOX et de la littérature, les molécules les plus représentées ont été sélectionnées pour l'analyse soit 110 au total. Dans un 1^{er} temps, une analyse de disproportionnalité a été réalisée afin de vérifier l'association entre la prise du médicament et la survenue de pneumopathie interstitielle. Puis, les délais de survenue ont été évalués à partir de la date de début de prise du médicament. La période d'analyse pour les délais de survenue était de 730 jours après le début de prise du médicament afin d'identifier les pneumopathies interstitielles survenues dans

les 2 ans. Enfin, une recherche des règles d'association a été faite pour retrouver des facteurs de risque.

Les pneumopathies interstitielles induites par les médicaments représentaient 24 123 déclarations sur les 534 688 de la base JADER (4,5%). Les 8 molécules (parmi les 110 analysées) associées au plus fort risque de survenue de pneumopathies interstitielles sont : temsirolimus OR 18,3 (IC95% 15,6 - 21,3) ; gefitinib OR 17,8 (16,5 - 19,2) ; osimertinib OR 12,5 (10,7 - 14,7) ; amiodarone OR 10,9 (9,9 - 11,9) ; alectinib OR 10,6 (8,1 - 13,9), erlotinib OR 9,6 (8,8 - 10,4), everolimus OR 9,4 (8,7 - 10) et bicalutamide OR 9,2 (7,9 - 10,6). En ce qui concerne les inhibiteurs de HMG-CoA réductase et les médicaments antithrombotiques (antiagrégants plaquettaires, antithrombine, anti-Xa), aucune association entre la prise de ces médicaments et la survenue de pneumopathies interstitielles n'a été détectée. Concernant le délai de survenue des pneumopathies interstitielles : parmi les molécules ayant un odds ratio supérieur à 1, plus de 50% des pneumopathies interstitielles sous minocycline, carboplatine, gefitinib, erlotinib, dasatinib, afatinib, crizotinib, bortezomib, fil-

grastim ou certolizumab survenaient dans les 4 semaines après le début du traitement. Plus de 50% des pneumopathies interstitielles sous amiodarone, méthotrexate, peginterféron alpha-2a, leflunomide ou etanercept sont survenues plus de 4 mois après le début du traitement. L'analyse complémentaire basée sur les règles d'association ne met pas en évidence de nouveaux signaux si ce n'est une association forte et attendue entre pneumopathie interstitielle et amiodarone chez les plus de 50 ans.

En conclusion, cette étude montre que les patients recevant du gefitinib, erlotinib, afatinib ou crizotinib doivent bénéficier d'un suivi rapproché concernant l'apparition de pneumopathies interstitielles à court terme (dans les 4 premières semaines). Pour les patients recevant du méthotrexate, leflunomide, etanercept, amiodarone ou peginterféron alpha-2a, un suivi rapproché de l'apparition des pneumopathies interstitielles doit être mis en place sur une longue période (survenue > 4 mois).

Zucker et al. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. Biology of sex Differences, 2020-11(1), 1-14.

Les femmes ont longtemps été sous-représentées dans les essais cliniques en raison des risques pour les femmes enceintes et le fœtus. Bien qu'il existe maintenant des lois obligeant les femmes à participer aux essais cliniques de phase III en nombre suffisant pour permettre des analyses valables des données, la prise en compte du genre n'est pas toujours retrouvée. **Les auteurs ont voulu déterminer si des différences de paramètres pharmacocinétiques (PK) d'un médicament liées au genre prédisent des différences d'effets indésirables entre les genres.** Une analyse méthodologique de la littérature a permis aux auteurs de sélectionner les articles apportant des informations sur les différences significatives entre les genres dans les mesures pharmacocinétiques des médicaments (aire sous la courbe, concentrations maximales, $t_{1/2}$, Tmax, volume de distribution et clairance). Puis les effets indésirables ont été identifiés dans ces articles, quand ils étaient disponibles, et classés selon le genre. Au total, 86 médicaments ont été retrouvés avec un biais de genre : 76 présentaient des différences sur certains paramètres pharma-

cocinétiques qui étaient plus élevées chez les femmes (concentrations sanguines plus importantes ou élimination plus lente). Ces différences n'étaient pas expliquées que par la différence de poids entre les deux genres. Parmi ces médicaments étaient retrouvés des analgésiques (tramadol, oxycodone,...) des psychotropes (fluoxétine, sertraline, zolpidem, olanzapine, aripiprazole,...), des anti-infectieux (lévofloxacine,...) ou encore des médicaments cardiovasculaires (pravastatine, propranolol,...). En confrontant les résultats de PK avec les données sur les effets indésirables, **les auteurs ont montré que dans 88% des cas les différences de paramètres PK associées au genre étaient prédictives des effets indésirables spécifiques au genre.**

Par exemple, le zolpidem qui possède des paramètres cinétiques différents entre l'homme et la femme (aire sous la courbe, clairance et Cmax), est associé à la survenue plus fréquente d'effets indésirables chez les femmes à type de troubles cognitifs ou d'altération de la conduite automobile. Il faut souligner toutefois que chez les hommes, les différences de PK

spécifiques au genre masculin étaient moins prédictives des effets indésirables chez les hommes, avec un taux de 29% (contre 96% chez les femmes).

Cette étude montre que les différences de pharmacocinétique associées au genre prédisent fortement la survenue des effets indésirables spécifiques au genre chez les femmes, mais pas chez les hommes. L'absence d'informations sur la pharmacocinétique stratifiée selon le genre dans les résultats des essais cliniques est courante et fait craindre que les différences de pharmacocinétique entre les genres soient nombreuses avec une potentielle signification clinique. Une attention particulière sur cette problématique pourrait être appliquée dès les premières étapes du développement d'une molécule et pourrait conduire à une adaptation posologique selon le genre.



CRPV de Nantes

COMITÉ DE RÉDACTION :

Pr Pascale JOLLIET,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier,
chef de service de pharmacologie clinique

Dr Gwenaëlle VEYRAC, Praticien Hospitalier, responsable du CRPV

Dr Anne-Lise RUELLAN, Praticien Attaché

Dr Julien MAHE, Praticien Hospitalier

Dr Caroline JOYAU, Praticien Attaché

Mr Simon CESBRON, Interne en pharmacie

CONTACT :

Vous résidez ou exercez dans les départements

44 ou 85 : **CRPV de Nantes**

Tel : 02 40 08 40 96

Fax : 02 40 08 40 97

Email : pharmacovigilance@chu-nantes.fr



CRPV de Angers

COMITÉ DE RÉDACTION :

Pr Marie BRIET, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier,
chef de service du laboratoire de pharmacologie-toxicologie-
pharmacovigilance, responsable du CRPV

Dr Laurence LAGARCE, Praticien Hospitalier

Dr Delphine BOURNEAU-MARTIN, Praticien Hospitalier

Dr Guillaume DRABLIER, Praticien Hospitalier

Dr Marina BABIN, Assistante spécialiste

Mme Karine COSSON, Interne en pharmacie

Mr Princy BERIZIKY, Interne en médecine

CONTACT :

Vous résidez ou exercez dans les départements

49, 53 ou 72 : **CRPV d'Angers**

Tel : 02 41 35 45 54

Fax : 02 41 35 55 02

Email : pharmacovigilance@chu-angers.fr

Vous pouvez aussi notifier la survenue d'un effet
indésirable sur le site : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

Le comité rédactionnel de ce bulletin appartient
au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.
Suivez nous et testez vos connaissances sur Twitter @reseau_crpv

Dépôt légal à parution
ISSN : 2608-5585

Bulletin rédigé et diffusé par les CRPV d'Angers
et de Nantes sans aide de l'industrie pharmaceutique.