

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



N° 12
12.
2020

Cas clinique

*Troubles psychiatriques brutaux,
pensez aux fluoroquinolones !*

2

Médicaments et population à risque

*Personnes âgées et VIH : analyse des interactions
entre antirétroviraux et comédications*

3

Pharmacologie

*Les gliflozines, une nouvelle classe
d'antidiabétique oral*

4

En direct des agences

5

Revue de la littérature

7

Cas clinique

Troubles psychiatriques brutaux, pensez aux fluoroquinolones !

Cas clinique notifié au Centre régional de Pharmacovigilance de Tours

Nous remercions le Centre régional de Pharmacovigilance de Tours pour nous avoir autorisés à présenter ce cas.

CAS CLINIQUE

Patiente de 80 ans, 90 kg aux antécédents de : diabète de type 2, hypertension artérielle, fibrillation atriale et insuffisance rénale chronique. Elle est traitée au long cours par insuline, warfarine, furosémide et atorvastatine.

Elle est hospitalisée le 17/05 pour déséquilibre de son diabète et un traitement par lévofloxacine est débuté le 24/05 pour un sepsis à point de départ urinaire à *Escherichia coli* : prise de 500 mg le 24/05. À partir du 25/05, surviennent des épisodes confusionnels. La posologie de lévofloxacine est diminuée à 250 mg le 25/05 au soir afin de s'adapter à sa fonction rénale (clairance selon MDRD à 23 ml/min et selon CKD-EPI à 19 ml/min).

Une nette aggravation de la confusion est notée le 26/05 avec une désorientation temporo-spatiale et des hallucinations visuelles dont des zoopsies. La lévofloxacine est arrêtée (dernière prise le 25/05 au soir) et est remplacée par ceftriaxone en sous cutanée. Le 27/05, la patiente est bien éveillée et a des propos cohérents dans l'après-midi permettant sa sortie le 30/05.

La patiente avait déjà eu des épisodes de confusion et des hallucinations avec la clindamycine 3 ans avant.

Au total, il s'agit d'un cas de troubles psychiatriques avec confusion et hallucinations visuelles survenus dès la 1^{ère} prise de lévofloxacine chez une patiente âgée.

DISCUSSION

En raison d'une chronologie évocatrice, l'imputabilité de la lévofloxacine dans la survenue de ce syndrome confusionnel a été retenue pour cette patiente.

D'un point de vue bibliographique, les données sont nombreuses sur les troubles psychiatriques sous fluoroquinolones (FQ) en particulier chez le sujet âgé^{1,2}. Les substances actives concernées en France sont : ciprofloxacine, lévofloxacine, loméfloxacine, moxifloxacine, norfloxacine et ofloxacine.

La fréquence des troubles psychiatriques sous FQ, décrite dans la littérature se situe entre 0,015% et 4,4% des patients traités^{1,3,4}.

De nombreux effets indésirables psychiatriques, possiblement dose-dépendants, sont rapportés : **confusion, délire, manie, psychose, agitation, anxiété, hallucinations, insomnie, somnolence, dépression, idées suicidaires, tentatives de suicide**^{2,5-9}. Des troubles psychiatriques persistants sont également présents dans un nouveau syndrome décrit récemment dans la littérature avec les FQ «le syndrome d'incapacité associée aux FQ». Il s'agit d'effets indésirables associés à une invalidité persistante concernant surtout le système musculosquelettique (tendinite et rupture du tendon d'Achille), le système nerveux central (fatigue, insomnie, anxiété, céphalées et vertige) et des neuropathies périphériques⁹.

Ces effets indésirables psychiatriques peuvent survenir quelle que soit la voie d'administration de la FQ (orale, injectable, auriculaire ou oculaire)¹⁰.

Dans la majorité des cas les effets psychiatriques surviennent dans les premiers jours de traitement (entre 1 et 8 jours)^{1,2} et la régression de l'effet indésirable est rapide et complète à l'arrêt des FQ^{1,5,7}. Dans «le syndrome d'incapacité associée aux fluoroquinolones», les effets indésirables peuvent commencer dans les jours qui suivent l'initiation d'une FQ ou même des mois après l'avoir cessée et peuvent persister des années.

Les données de la littérature étant discordantes à ce jour, il est difficile de déterminer si une fluoroquinolone est plus impliquée qu'une autre dans la survenue de ces effets^{1,7}.

Le mécanisme physiopathologique des effets indésirables psychiatriques sous FQ n'est pas clairement élucidé mais il semble qu'il soit plurifactoriel et complexe. La bonne diffusion dans le liquide céphalorachidien des FQ peut expliquer le risque de survenue d'effets sur le système nerveux central. La survenue d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques (inhibition du cytochrome P450 par certaines FQ) ou pharmacodynamiques avec des médicaments agissant également sur le système nerveux central est possible, notamment chez le sujet âgé où la polymédication est fréquente. Enfin, comme ce type d'effet indésirable peut également survenir chez des patients jeunes ou ne recevant pas d'autres médicaments, l'effet antagoniste des FQ sur

les récepteurs GABA-A a été proposé, mais ceci mérite d'être approfondi.^{1,5-7}

De plus, certaines FQ ont une élimination principalement urinaire (lévo-, lomé- et ofloxacine). Une attention particulière à cet effet possiblement dose-dépendant sera portée chez les personnes âgées et les insuffisants rénaux. Enfin, excepté l'ofloxacine et la lévofloxacine, les FQ subissent à des degrés divers un métabolisme hépatique, il conviendra d'être prudent chez les insuffisants hépatiques.

Au vu de ces effets indésirables, en 2019, l'EMA a recommandé une restriction des indications afin que ces antibiotiques soient réservés aux infections pour lesquelles l'utilisation d'un antibiotique est indispensable et où d'autres antibiotiques ne peuvent pas être utilisés¹¹.

EN PRATIQUE

 **Une chronologie évocatrice associée à un bilan étiologique complet et négatif doit faire évoquer l'imputabilité des fluoroquinolones dans la survenue d'un syndrome confusionnel.**

Les effets psychiatriques sous fluoroquinolones surviennent majoritairement dès les premiers jours de traitement et régressent rapidement à leur arrêt.

Les fluoroquinolones sont à prescrire avec prudence chez les personnes âgées et les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique.

Il est possible que les effets psychiatriques soient favorisés par la conjonction interaction médicamenteuse et/ou surdosage. Pensez à ré-évaluer la posologie et les traitements concomitants potentiellement sources de confusion et privilégiez des molécules à demi-vie plus courte, si leurs prescriptions sont nécessaires.

Références bibliographiques : ¹Tomé AM, Filipe A. *Drug Saf.* 2011 Jun 1;34(6):465-88. | ²Scavone C, et al *Front Pharmacol.* 2020 Apr 15;11:428. | ³J S Wolfson and D C Hooper. *Clin Microbiol Rev.* 1989 Oct; 2(4): 378-424. | ⁴Fish DN. *Pharmacotherapy.* 2001 Oct;21(10 Pt 2):253S-272S. | ⁵A. Doussau de Bazignan et al. *La Revue de médecine interne* 27 (2006) 448-452. | ⁶Lambrichts S, et al. *J Affect Disord.* 2017 Sep;219:149-156 | ⁷Zareifopoulos N, Panayiotakopoulos G. *Clin Drug Investig.* 2017 May;37(5):423-437. | ⁸Bangert MK and Hasbun R. *CNS Drugs.* 2019 Aug;33(8):727-753 | ⁹Bennett A C, et al. *Expert Opin Drug Saf.* 2019 Nov;18(11):1055-1063 | ¹⁰https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/summary-ema-public-hearing-quinolone-fluoroquinolone-antibiotics_en.pdf consulté le 11/12/2020 | ¹¹<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Antibiotiques-de-la-famille-des-quinolones-et-fluoroquinolones-administrees-par-voie-systemique-ou-inhalee-risque-d-effets-indesirables-invalidants-durables-et-potentiellement-irreversibles-et-restrictions-d-utilisation-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Médicaments et population à risque

Personnes âgées et VIH : analyse des interactions entre antirétroviraux et comédications

Les CRPV d'Angers et de Nantes avec la collaboration des Services des Maladies Infectieuses et Tropicales des établissements de la région Pays de La Loire, ont mis en place une étude visant à décrire les interactions médicamenteuses (IM) entre les antirétroviraux (ARV) et les médicaments administrés de façon concomitante dans une population âgée atteinte du VIH donc vulnérable de par son âge¹⁻⁴. Secondairement, les informations portant sur les IM identifiées ont été comparées, à partir de 3 bases de données de référence : le Résumé des caractéristiques du produit (RCP), le Thésaurus des IM publié par l'ANSM (THES) et le site de l'université de Liverpool dédié au VIH (LIV).

Cette étude transversale menée entre janvier 2017 et mars 2017 au sein de 6 centres hospitaliers impliqués dans la prise en charge du patient vivant avec le VIH dans les Pays de la Loire (Nantes, Angers, La Roche sur Yon, Saint Nazaire, Le Mans, Laval) a inclus des patients séropositifs âgés de 65 ans ou plus se présentant pour leurs consultations de suivi. Toutes les comédications et les ARV prescrits, y compris leurs posologies (doses et rythmes de prise), ont été recueillis à partir des prescriptions médicales. Toutes les données ont été collectées à partir du dossier médical informatisé Nadis®. Pour analyser chaque IM et leur niveau d'IM, 3 sources de données ont été utilisées : le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), le Thésaurus de l'ANSM (THES) et le site LIVERPOOL HIV drug (LIV). Les IM ont été ainsi classées en :

- **interaction dite « drapeau jaune »** correspondant à un niveau d'IM non défini dans le RCP et le THES ou à une interaction dont le niveau a été jugé potentiellement faible dans le LIV ;
- **interaction dite « drapeau orange »** correspondant à une IM à prendre en compte ou faisant l'objet d'une précaution d'emploi dans le RCP ou le THES et à une IM potentielle dans le LIV ;
- **interaction dite « drapeau rouge »** correspondant à une association déconseillée ou une contre-indication dans le RCP ou le THES et à une IM à ne pas administrer ou une contre-indication dans le LIV.

Sur les 280 patients âgés de 65 ans et plus inclus dans l'étude, 239 (85,4 %) traités par au moins un ARV et ayant au moins une comédication ont fait l'objet d'une analyse d'IM. L'âge médian était de 69 ans (étendue : 67-73), 78,2 % étaient de sexe masculin, 73,2 % présentaient au moins une comorbidité et 51,9 % recevaient 5 comédications ou plus. Ils étaient sous ARV depuis une durée médiane de 16,7 ans avec un ARN VIH plasmatique indétectable dans 89,1 % des cas.

Sur ces 239 patients, 60 (25,1 %) présentaient au moins une IM sur les 72 identifiées

dans l'étude : **23 IM dites « drapeau rouge » ont été identifiées chez 17 patients, 41 IM dites « drapeau orange » chez 48 patients et 8 IM dites « drapeau jaune » chez 9 patients.**

En comparaison aux patients sans IM, les patients présentant une IM (quel que soit le niveau) étaient significativement plus souvent traités par une ligne thérapeutique incluant un inhibiteur de protéase (IP) dit « boost », tel que le ritonavir ou le cobicistat (53,3 % vs 13,4 %), ou par une bi-thérapie (41,7 % vs 8,9 %). Ces patients recevaient plus de comédications (médiane de 6 vs 4), souffraient de diabète de type 2 (25 % vs 11,2 %) et avaient un IMC plus élevé (26,4 vs 24,4), avec une différence significative ($p < 0,05$). Parmi les 72 IM, les ARV majoritairement impliqués par ordre décroissant, étaient les IP, dont les IP dit « boost » (ritonavir ou cobicistat), les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Les comédications les plus fréquemment associées aux IM étaient les hypolipémiants (18 %), les agents antithrombotiques (13,9 %), les inhibiteurs calciques (8,3 %), les médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (5,5 %), les antiarythmiques (4,7 %), les médicaments pour traiter l'ulcère gastro-duodénal et le reflux gastro-œsophagien (4,2 %) et les hypoglycémiques (2,8 %). **Soixante-huit (94,4%) IM sont des interactions d'ordre pharmacocinétique dont 44 (61,1%) étaient associées à l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450.** Quarante-six (63,9 %) entraînent une augmentation potentielle de la concentration plasmatique de la comédication avec un risque de surdosage et d'effets indésirables. Vingt (27,8 %) pourraient diminuer l'efficacité de la comédication et six (8,3 %) pourraient affecter l'efficacité des ARV. **Les IM les plus fréquentes (n=8, 11,1 %) concernaient les statines (atorvastatine, pravastatine, rosuvastatine) avec un IP dit « boost ».** Selon les résultats, la pravastatine, le finastéride, l'aspirine ou le dabigatran devraient être les médicaments préférés de leur classe, compte tenu de leurs données

de sécurité favorables (non métabolisés par le cytochrome P450), dans la prise en charge du patient âgé. Les 4 autres IM sont d'ordre pharmacodynamique.

Parmi les 23 IM dites « drapeau rouge », le niveau d'IM le plus élevé a été identifié simultanément dans les 3 bases de données pour seulement 4 IM sur 23 : darunavir/alfuzosine, darunavir/ticagrelor, ritonavir/alfuzosine et ritonavir/ticagrelor. En conclusion, parmi les 239 patients ayant fait l'objet d'une analyse d'IM dans notre étude, un quart d'entre eux (n=60) avait au moins une IM identifiée dont près d'un tiers (17/60) comprenait une IM faisant l'objet d'une contre-indication. Ce taux de contre-indication était plus élevé que les études axées sur la population vieillissante vivant avec le VIH, pour laquelle le taux varie de 3 à 8 %⁵⁻⁷.

 **Une veille attentive vis-à-vis de l'ensemble des comédications chez la personne âgée vivant avec le VIH doit être effectuée afin de rechercher les éventuelles IM, tout en restant vigilant quant à la prescription de nouvelles classes thérapeutiques dans cette population, telle que celles des médicaments urologiques (alfuzosine, tamsulosine), sources d'IM significatives. Des comédications non métabolisées par le cytochrome P450 pourraient être privilégiées comme la pravastatine dans le traitement de l'hypercholestérolémie ou le finastéride dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate.**

Pour plus de détails, vous pouvez lire la publication de cette étude (Ruellan AL et al. Br J Clin Pharmacol. 2020. PMID: 32696528)

Références bibliographiques : ¹Kong AM et al. AIDS Patient Care STDs. mars 2019;33(3):93-103. 10,14 | ²Nachega JB et al. AIDS. juill 2012;26:S39-53. | ³Nolan L, O'Malley K. J Am Geriatr Soc. févr 1988;36(2):142-15. | ⁴Tseng A et al. Ann Pharmacother. nov 2013;47(11):1429-39. | ⁵Jakeman B et al. Ann Pharmacother. mai 2017;51(5):365-72. | ⁶Iniesta-Navalón C et al. HIV Med. mai 2015;16(5):273-9. | ⁷Bastida C et al. Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp. 1 sept 2017;41(5):618-24.

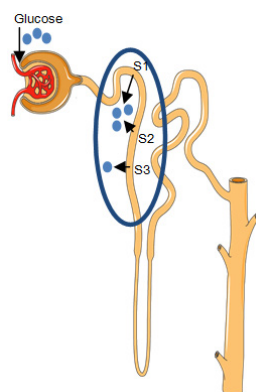
Pharmacologie

Les gliflozines, une nouvelle classe d'antidiabétique oral

En avril 2020, la dapagliflozine, un hypoglycémiant oral inhibiteur du co-transporteur 2 du sodium-glucose (SGLT2), est devenu disponible en France. L'occasion pour nous de revenir sur cette nouvelle classe d'antidiabétique que sont les gliflozines et d'évoquer les risques d'effets indésirables associés dont certains sont évoqués dans une [lettre aux professionnels de santé](#) adressée par l'ANSM en novembre 2020.

HISTORIQUE

Dans l'Union Européenne, la dapagliflozine, premier représentant des gliflozines, a été autorisée fin 2012 suivi par d'autres inhibiteurs de SGLT2 avec canagliflozine, empagliflozine, ertugliflozine et sotagliflozine. En France, la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine bénéficient d'un avis favorable de la Haute Autorité de Santé (HAS) pour l'accès au remboursement. Malgré cet avis favorable et en raison de l'échec de négociation avec le Comité Economique des produits de santé (CEPS) pour définir le prix de remboursement, les laboratoires n'avaient pas commercialisé leur médicament. Un accord a été trouvé en 2020 pour la dapagliflozine (FORXIGA®), qui devient alors la première gliflozine disponible en France, indiquée chez les patients adultes atteints de diabète de type 2, en bithérapie en association à la metformine ou en trithérapie en association à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiantes. Une spécialité en association avec la metformine est également commercialisée (XIGDUO®), avec une indication supplémentaire en association avec l'insuline.



l'insuline. La glycosurie est associée à une perte de calories conduisant à une perte de poids. La réduction de l'hyperglycémie atténue la toxicité du glucose et réduit ainsi la résistance à l'insuline et améliore la fonction de la cellule β pancréatique. Par ailleurs des effets délétères sont à noter avec l'augmentation de la sécrétion de glucagon qui contribue à augmenter la production hépatique de glucose et la cétogenèse.

Outre la glycosurie, l'inhibition de la SGLT2 induit également une natriurèse qui s'accompagne d'effets intra-rénaux et intra-vasculaires bénéfiques (néphroprotection, cardioprotection et baisse de la pression artérielle).

effet a été rapporté chez les patients diabétiques de type 2 mais survient plus fréquemment chez les patients diabétiques de type 1. L'analyse des cas a révélé parfois un profil atypique de survenue, avec l'absence d'hyperglycémie majeure associée voire une euglycémie. Une telle particularité chez les patients atteints de diabète de type 2 peut conduire à un retard de diagnostic et de prise en charge de l'acidocétose.

Une augmentation des amputations des membres inférieurs, principalement des orteils, a été confirmée chez les patients traités par canagliflozine comparativement à ceux traités par placebo (HR 1,97 ; 1,41–2,75). Le méca-

nisme responsable de cette augmentation du risque n'a pas été clairement identifié et un effet de classe n'est pas exclu.

Plusieurs observations indiquent que les gliflozines peuvent modifier l'homéostasie du calcium et du phosphate et donc potentiellement affecter la masse osseuse et augmenter le risque de fracture.

D'un point de vue pharmacocinétique, la dapagliflozine et la canagliflozine sont transformées en métabolites inactifs par glucuronocou-

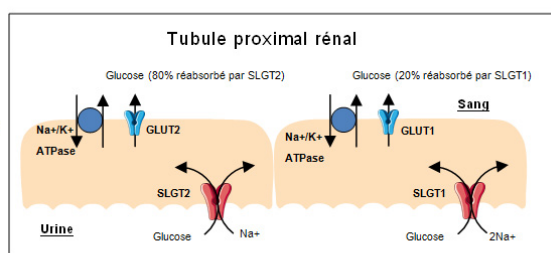


Figure : Devenir du glucose dans le rein (Inspiré de DeFronzo RA et al. Nat Rev Nephrol 2017). S1, S2, S3 segments du tubule proximal.

MÉCANISME D'ACTION

La majorité du glucose filtré par les glomérules (80%) est réabsorbée par SGLT2 situé sur la membrane apicale et localisé le long des segments S1 et S2 du tubule proximal. Le glucose restant est réabsorbé en aval par le co-transporteur SGLT1 au niveau du segment S3. L'énergie nécessaire à ce transport est fournie par la pompe Na^+/K^+ -ATPase située à la membrane baso-latérale. Le glucose diffuse ensuite passivement hors de la cellule via le transporteur GLUT2 localisé sur la membrane baso-latérale le long des segments S1 et S2 et GLUT1 situé au niveau du segment 3 (Figure).

Chez les patients atteints de diabète de type 2, il a été montré une réabsorption accrue de glucose et de sodium médiée par la SGLT2, contribuant ainsi à maintenir et à aggraver l'hyperglycémie. **En bloquant l'action de la SGLT2, les gliflozines provoquent l'élimination d'une plus grande quantité de glucose par l'urine, réduisant ainsi les niveaux de glucose dans le sang par un mécanisme indépendant de**

L'efficacité des gliflozines dépend de la fonction rénale et l'efficacité est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et est vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

EFFETS INDÉSIRABLES

L'augmentation de la glycosurie par les gliflozines explique la survenue fréquente d'infections urinaires et génitales (vulvovaginites, balanites, prurits génitaux), parfois graves avec de très rares cas de fasciites nécrosantes du périnée (ou gangrènes de Fournier).

Le profil de sécurité est aussi marqué par des effets associés à une déplétion volémique (déshydratation, hypovolémie ou hypotension) et des insuffisances rénales aiguës alors même que des effets néphroprotecteurs sont significativement démontrés avec les gliflozines.

Des cas rares mais graves d'acidocétose diabétique, pouvant engager le pronostic vital, issus de la notification spontanée ou de publications, ont été rapportés avec certaines gliflozines. Cet

effet a été rapporté chez les patients diabétiques de type 2 mais survient plus fréquemment chez les patients diabétiques de type 1. L'analyse des cas a révélé parfois un profil atypique de survenue, avec l'absence d'hyperglycémie majeure associée voire une euglycémie. Une telle particularité chez les patients atteints de diabète de type 2 peut conduire à un retard de diagnostic et de prise en charge de l'acidocétose.

PERSPECTIVES

Des essais cliniques chez les patients diabétiques de type 2 traités par gliflozines *versus* placebo ont montré une diminution de la mortalité, un effet sur l'insuffisance cardiaque et un ralentissement de la progression de l'atteinte rénale. Au regard de ses bénéfices démontrés sur ces comorbidités fréquentes, cette classe médicamenteuse est désormais positionnée comme une option préférentielle dans la stratégie de prise en charge du diabète de type 2 dans l'ensemble des recommandations internationales, incluant la prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) publiée fin 2019. Enfin, le 15 octobre 2020, l'agence Européenne du médicament a approuvé la dapagliflozine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. En France, il faudra attendre l'avis de la HAS pour la décision d'un éventuel remboursement dans cette indication.

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.

...
Antibiotiques de la famille des fluoroquinolones administrés par voie systémique et inhalée : risque de régurgitation/insuffisance des valves cardiaques.

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques indiqués pour le traitement d'infections bactériennes au cours desquelles le pronostic vital peut être engagé. Au vu du risque d'effets indésirables invalidants, durables et potentiellement irréversibles, l'utilisation est généralement restreinte aux infections pour lesquelles les autres antibiotiques habituellement recommandés sont jugés inappropriés, et après évaluation des bénéfices/risques. Les laboratoires qui commercialisent des fluoroquinolones souhaitent, en accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'ANSM, informer les professionnels de santé du **risque de régurgitation/insuffisance des valves cardiaques associé à leur utilisation par voie systémique et inhalée**. Une étude épidémiologique récente a rapporté un risque environ deux fois plus important de régurgitation mitrale et aortique pour les patients sous fluoroquinolones systémiques par rapport aux patients sous autres antibiotiques. Les affections prédisposant à une régurgitation/insuffisance des valves cardiaques sont les **maladies congénitales ou préexistantes des valves cardiaques, les troubles du tissu conjonctif (par exemple le syndrome de Marfan ou d'Ehlers-Danlos), le syndrome de Turner, la maladie de Behçet, l'hypertension artérielle, la polyarthrite rhumatoïde et l'endocardite infectieuse**. Chez ces patients à risque, les fluoroquinolones par voie systémique et inhalée **ne doivent être utilisées qu'après évaluation des bénéfices/risques et après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques**.

Il doit être conseillé aux patients de consulter immédiatement un médecin en cas de dyspnée aiguë, d'apparition de palpitations cardiaques ou de développement d'un œdème de l'abdomen ou des membres inférieurs.

...
ESBRIET® (pirféridone) : mise à jour importante de sécurité et nouvelles recommandations concernant les risques d'atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse.

ESBRIET® (pirféridone) est un médicament anti-fibrotique et anti-inflammatoire indiqué pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique. Des cas graves de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse ont été récemment signalés, dont certains d'issue fatale.

Un **bilan hépatique** (ALAT, ASAT, bilirubine) doit être réalisé **avant l'initiation** d'un traitement. Par la suite, un bilan doit être réa-

lisé **mensuellement pendant les 6 premiers mois** de traitement puis **tous les 3 mois** pendant toute la durée du traitement.

En cas de survenue de symptômes évoquant une atteinte hépatique (fatigue, anorexie, gêne abdominale supérieure droite, urines foncées, ictère), un examen clinique et un bilan de la fonction hépatique doivent être rapidement réalisés pour adapter ou arrêter le traitement.

En cas d'élévation des aminotransférases ≥ 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou comprise entre 3 et 5 fois la LSN accompagnée d'une hyperbilirubinémie ou de signes ou de symptômes cliniques indiquant une atteinte hépatique, le traitement doit être arrêté définitivement.

...
GILENYA® (fingolimod) : mise à jour des recommandations afin de réduire le risque d'atteinte hépatique médicamenteuse

GILENYA® (fingolimod) est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les patients adultes et pour les enfants (≥ 10 ans) présentant une forme très active de la maladie, ou une SEP rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide.

Des cas d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une transplantation hépatique et des cas de lésion hépatique cliniquement significative ont été rapportés chez des patients traités par fingolimod.

Afin de réduire le risque d'atteinte hépatique médicamenteuse, les nouvelles recommandations sont :

- **Surveillance de la fonction hépatique**, dont la bilirubine sérique, avant le début du traitement et à **1, 3, 6, 9 et 12 mois du traitement** puis régulièrement jusqu'à 2 mois après l'arrêt du fingolimod

- **En l'absence de symptômes cliniques**, si les transaminases hépatiques sont :

- 3x la LSN mais $< 5 \times$ LSN sans bilirubine sérique augmentée, augmenter la fréquence de surveillance du bilan hépatique (dont bilirubine sérique et phosphatase alcaline)
- $5 \times$ LSN ou $> 3 \times$ LSN avec bilirubine sérique augmentée, arrêt du fingolimod. Si les taux sériques reviennent à la normale, la reprise éventuelle du fingolimod est faite après évaluation approfondie du rapport bénéfice-risque.

- En présence de symptômes cliniques, contrôler le bilan hépatique et arrêter le fingolimod si une atteinte hépatique significative est confirmée.

...
TECFIDERA® (diméthyl fumarate) : risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive même en cas de lymphopénie légère : actualisation des recommandations

TECFIDERA® (diméthyl fumarate) est indiqué pour le traitement des adultes atteints de SEP rémittente récurrente. Parmi ses effets indésirables, il est décrit un risque de lymphopénie pouvant se compliquer de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)* si celle-ci est modérée à sévère.

Des cas de LEMP dans le cadre d'une lymphopénie légère ($\geq 0,8 \text{ G/L}$) ont également été rapportés.

C'est pourquoi TECFIDERA® :

- est contre-indiqué chez les patients présentant une LEMP suspectée ou confirmée,
- ne doit pas être initié chez les patients présentant une lymphopénie sévère ($< 0,5 \text{ G/L}$). En cas de nombre de lymphocytes inférieur à la normale, une évaluation approfondie des causes possibles doit être effectuée avant d'instaurer le traitement,
- doit être interrompu chez les patients présentant une lymphopénie sévère ($< 0,5 \text{ G/L}$) persistante pendant plus de 6 mois,
- doit être arrêté définitivement si un patient développe une LEMP.

Il est conseillé aux patients d'informer leur entourage ou leurs soignants, de leur traitement et des symptômes évocateurs de LEMP, car ils peuvent remarquer des symptômes dont le patient n'a pas conscience.

** La LEMP est une infection opportuniste grave causée par le virus John-Cunningham (JCV), qui peut être fatale ou entraîner un handicap sévère. Les facteurs de risque comprennent un système immunitaire altéré ou affaibli.*

...
Consignes à respecter concernant l'utilisation d'ANCOTIL® 1% (flucytosine - antifongique utilisé en perfusion à l'hôpital).

La production d'ANCOTIL® (flucytosine) est en arrêt temporaire du fait de l'identification d'un problème de qualité pouvant, en théorie, en impacter la stérilité. Aucun effet lié à une contamination microbienne n'a été rapporté à ce jour et les tests de stérilité réalisés sur les flacons utilisés jusqu'à présent étaient conformes. Ce médicament doit dorénavant être réservé exclusivement au traitement des infections fongiques systémiques sévères ne disposant d'aucune alternative thérapeutique. Lors d'une administration, un filtre de $0,22 \mu\text{m}$ devra systématiquement être utilisé par précaution





afin d'éviter tout risque de contamination microbienne.

A ce stade, la date de reprise de la production d'ANCOTIL® 1% n'est pas connue.

... **Traitement contre l'acné : règles de bon usage de l'isotrétinoïne pour limiter les risques.**

En dépit des mesures mises en place pour améliorer le bon usage des médicaments à base d'isotrétinoïne, le nombre de grossesses reste élevé et n'a pas diminué depuis 2010 (environ 175/an). L'utilisation pendant la grossesse est une contre-indication absolue en raison du risque très élevé de malformations graves (plus de 30%) telles des anomalies du cerveau, du visage ou du cœur. En cas de découverte ou suspicion d'une grossesse, le traitement doit être immédiatement arrêté et la patiente doit être adressée à un médecin compétent en tératologie.

L'utilisation chez les femmes en âge de procréer doit respecter les conditions définies dans le Programme de Prévention des Grossesses avec :

- mise en place d'une contraception au moins 1 mois avant le début du traitement puis pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 1 mois après son arrêt,
- réalisation de tests de grossesse avant l'initiation du traitement puis mensuellement et 1 mois après l'arrêt,
- remise en main propre de la brochure d'information, du courrier de liaison et de la carte patiente,
- signature d'un accord de soin avec information de la patiente du risque tératogène,
- prescription et délivrance limitées à 30 jours et sous condition de présentation de la carte patiente, de la mise en place d'une contraception et de la négativité du test de grossesse.

Par ailleurs, des cas d'anxiété ou de changements de l'humeur, de dépression, ou d'aggravation d'une dépression incluant des tentatives de suicide, ont été rapportés. En cas de modification de l'humeur, il est important de réévaluer la balance bénéfice/risque du traitement.

Ainsi, l'ANSM réunira début 2021 des représentants des professionnels de santé et des patients pour discuter d'actions à mettre en œuvre afin de poursuivre et de renforcer la réduction des risques liés à la prise de ces médicaments.

... **Valproate de sodium et dérivés : un nouvel outil pratique pour les pharmaciens**

Une fiche pratique élaborée avec les représentants des pharmaciens rappelle les points que le pharmacien doit vérifier et les actions qu'il doit mettre en place afin d'assurer une dispensation adéquate des médicaments à base de valproate de sodium ou de ses dérivés chez les filles et femmes en âge de procréer.

... **Médicaments à utiliser en cas de rhume (médicaments vasoconstricteurs): mise à jour des documents pour expliquer les risques et les précautions d'utilisation à respecter**

Comme nous l'avions abordé dans le cas clinique du dernier Viginews, l'ANSM a diffusé, fin 2019, des documents d'information pour les patients et pour les pharmaciens afin de favoriser le bon usage des médicaments vasoconstricteurs et d'informer sur les effets indésirables rares mais graves pouvant être associés à leur utilisation (notamment infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique). Ces informations ont été mises à jour, avec en particulier l'ajout d'un risque possible d'altération soudaine de la vue.

... **Baclofène dans l'alcoolodépendance : le Conseil d'état annule la décision de suspension de l'AMM de Baclocur®**

A la suite de la décision de suspension des autorisations de mise sur le marché (AMM) des spécialités Baclocur® (10, 20 et 40 mg) le 17 juin 2020, un pourvoi en cassation auprès du Conseil d'Etat a annulé cette décision de suspension le 25 novembre 2020.

En conséquence, ce médicament peut être commercialisé conformément à son autorisation de mise sur le marché, octroyée par l'ANSM en octobre 2018.

L'accès au baclofène dans l'alcoolodépendance est toujours possible pour les patients dans le cadre de la recommandation temporaire d'utilisation (RTU) en l'absence de la commercialisation d'un médicament disposant d'une AMM dans l'alcoolodépendance.

L'ANSM rappelle, que ce soit dans le cadre de la RTU ou dans celui de l'AMM, la dose maximale indiquée est de 80mg/jour compte tenu du risque accru de survenue d'effets indésirables au-delà de cette posologie. Les risques liés à l'utilisation du baclofène augmentent avec la dose.

... **Actualisation du thesaurus des interactions médicamenteuses le 20 octobre 2020**

L'ANSM met à la disposition des professionnels de santé l'ensemble des interactions médicamenteuses identifiées par le Groupe de Travail ad hoc et regroupées dans un Thesaurus.

Ce Thesaurus apporte aux professionnels de santé une information de référence, à la fois fiable et pragmatique, avec des libellés volontairement simples utilisant des mots clés. Il doit être utilisé comme un guide pharmacothérapeutique d'aide à la prescription.

... **Forxiga® 10 mg (dapagliflozine), Xigduo® (dapagliflozine/metformine) :**

Recommandations pour prévenir les risques d'acidocétose diabétique et de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante périnéale)

Suite à la remontée de cas de pharmacovigilance, un risque d'acidocétose diabétique et de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante périnéale) ont été démontrés en 2016 et 2018 par l'EMA en association avec la prise de dapagliflozine.

Chez les patients avec une suspicion ou un diagnostic d'acidocétose diabétique, le traitement par inhibiteurs du SGLT2 doit être immédiatement arrêté. La reprise du traitement par inhibiteurs du SGLT2 chez les patients avec un antécédent d'acidocétose diabétique sous traitement par inhibiteurs du SGLT2 n'est pas recommandée sauf dans le cas où un autre facteur déclenchant a pu être clairement identifié et corrigé. Le traitement doit être interrompu chez les patients qui sont hospitalisés pour des interventions chirurgicales lourdes ou des pathologies médicales aiguës graves. Au cours de ces deux situations, la reprise du traitement par dapagliflozine peut être envisagée quand les taux de corps cétoniques sont normaux et après une stabilisation de l'état du patient.

Si une gangrène de Fournier est suspectée, il convient d'arrêter le traitement par l'inhibiteur du SGLT-2 et d'instaurer rapidement un traitement (incluant des antibiotiques et un débridement chirurgical).

Revue de la littérature

Yelnik et al. TNF- α inhibitors and psychiatric adverse drug reactions in the spectrum of bipolar (manic) or psychotic disorders: analysis from the French pharmacovigilance database. Thérapies (2020), <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.09.003>

Les anti TNF- α , molécules indiquées dans le traitement de pathologies auto-immunes inflammatoires sont des médicaments largement prescrits. Ils sont au nombre de 5 en France : infliximab, étanercept, adalimumab, certolizumab et golimumab. Si les effets à type de troubles dépressifs sont bien rapportés dans les Résumés des Caractéristiques du Produit de ces médicaments, les autres complications psychiatriques (épisodes maniaques et troubles psychotiques) n'y sont pas mentionnées même si quelques cas sont décrits. **L'étude conduite par Yelnik et al a pour objectif de décrire les cas d'effets indésirables psychiatriques correspondant à des troubles psychotiques détectés pendant un traitement par anti TNF- α enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV).** Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective réalisée sur les données de la BNPV depuis sa création (1985) jusqu'au 31/12/2017. Toutes les notifications ont été relues par un psychiatre et seules les notifications strictement en rapport avec une composante maniaque ou un trouble psychotique ont été sélectionnées.

Parmi les 9942 notifications enregistrées dans la BNPV avec les 5 anti TNF- α , 243 concernaient des troubles psychiatriques et 41 les troubles psychiatriques d'intérêt. L'âge moyen des patients était de 44,35 ans et un peu plus d'un quart d'entre eux présentaient un antécédent de pathologie psychiatrique. Dans 59% des cas l'indication de l'anti TNF- α était une pathologie rhumatismale. L'infliximab, l'étanercept et l'adalimumab représentaient 90% des prescriptions et aucun mésusage en termes de dose ou de fréquence d'administration n'a été observé. Neuf patients avaient un diagnostic d'épisode maniaque tandis que 32 présentaient un trouble psychiatrique correspondant à un trouble maniaque ou psychotique mais ne présentant pas les critères pour un diagnostic précis. Les symptômes initiaux étaient survenus quelques heures à quelques années après le début du traitement avec un délai médian de 40 jours. Plus de la moitié des notifications étaient considérées comme graves en termes de Pharmacovigilance. Vingt-trois patients ont arrêté leur traitement. Parmi eux, 22 ont vu leur symptomatologie psychiatrique s'améliorer,

dont 7 à l'aide d'un traitement anxiolytique et/ou antipsychotique. Pour 23 patients sur 41, l'anti TNF- α était le seul médicament considéré comme suspect dans la survenue de l'effet indésirable. D'un point de vue physiopathologique, des études en laboratoire et des études cliniques ont indiqué un rôle possible du TNF- α dans la régulation de l'humeur. En effet, bien que contradictoires, des lésions inflammatoires et une libération de cytokines dans la dépression et la schizophrénie ont été signalées.

En conclusion, les résultats suggèrent que les troubles maniaques et psychotiques pourraient être associés à la prescription d'inhibiteurs du TNF- α . Des études pharmaco-épidémiologiques prospectives sont nécessaires pour confirmer ce signal. Dans le cas de troubles maniaques ou psychotiques qui apparaissent chez les patients traités par des inhibiteurs du TNF- α , la causalité potentielle de ces médicaments pourrait être envisagée.

Vacher et al. Automédication et risque d'interactions médicamenteuses. Fundam Clin Pharmacol. 2020 ;34(5):623-631.

La pratique de l'automédication peut entraîner divers risques dont la survenue d'interactions médicamenteuses associées à des conséquences pouvant être sévères comme l'illustre cette étude menée à partir des données de la base nationale de pharmacovigilance.

Cent trois cas dont 73 graves (avec 6 mises en jeu du pronostic vital et 3 décès) ont été analysés totalisant 158 interactions. Plus de la moitié de ces interactions (59,5%) étaient de type pharmacodynamique et 12 correspondaient à une contre-indication. Les patients étaient le plus souvent âgés de plus de 50 ans (moyenne d'âge 62 ans avec des extrêmes de 14 à 91 ans) et de sexe féminin dans 56,3% des cas.

Parmi les 234 médicaments ou compléments alimentaires impliqués, 119 avaient été pris en automédication dont 36 AINS, 30 antalgiques, 16 compléments alimentaires, 6 médicaments du système nerveux et 5 médicaments du rhume. Un nombre important (51%) de ces médicaments pris en automédication n'était disponible que sur prescription médicale (AINS, tramadol, antibiotiques, corticoïdes, naltrexone, buprénorphine, méthadone, benzo-diazépines, diurétiques...) ce qui confirme le fait que les patients réutilisent seuls des médicaments anciennement prescrits dont les boîtes

entamées sont conservées dans la pharmacie familiale. Parmi les médicaments hors prescription plusieurs cas de consommation de millepertuis ont été rapportés.

Les médicaments du traitement habituel du patient impliqués dans les interactions étaient principalement les antivitamines K et les anti-agrégants plaquettaires mais aussi des psychotropes, des médicaments du système cardiovasculaire et des antirétroviraux. Les 3 décès ont fait suite à une hémorragie chez des patients sous AVK avec un surdosage objectivé dans 2 cas (interaction avec pristinaquine et tramadol/paracétamol) et prise d'AINS (kétoprofène) concomitante dans le troisième.

Concernant les mises en jeu du pronostic vital, sont rapportées 2 hémorragies suite à une automédication par corticoïde ou acétylsalicylate de lysine, 2 insuffisances rénales suite à la prise d'AINS chez des patients traités par antirétroviraux ou antihypertenseurs, 1 syndrome sérotoninergique en lien avec une automédication par dextrométhorphan chez une patiente sous IMAO et un trouble du rythme après reprise en automédication d'aténolol pour des palpitations par un patient sous flécaïnide et vérapamil.

Les principaux effets indésirables rapportés étaient des troubles de l'hémostase, des

atteintes rénales, des effets gastro-intestinaux ou neurologiques et des troubles généraux.

La part importante des AINS et des antalgiques, en particulier du tramadol (pris 12 fois en automédication seul ou en association au paracétamol) souligne la nécessité de l'information et de l'éducation du patient dans la prise en charge de la douleur. Plus globalement cette étude met en évidence le manque d'information des notices sur les interactions médicamenteuses (plus de 80% des interactions étaient mentionnées dans le RCP des médicaments, dans le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM ou dans les ouvrages de références comme le Stockley's drugs interactions alors que seulement 61% étaient présentes dans les notices destinées aux patients).

L'automédication peut conduire à des interactions pouvant avoir des conséquences graves et est souvent méconnue des professionnels de santé prenant en charge ces patients. Il convient donc de la rechercher lors des consultations médicales, des dispensations à l'officine ou des soins infirmiers afin de mettre en garde les patients.



CRPV de Nantes

COMITÉ DE RÉDACTION :

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 Anthony SOURISSEAU, Interne en pharmacie

CRPV de Angers

COMITÉ DE RÉDACTION :

Pr Marie BRIET, Professeur des universités-Praticien Hospitalier, cheffe de service de pharmacologie-toxicologie et pharmacovigilance
Dr Laurence LAGARCE, Praticien Hospitalier
Dr Delphine BOURNEAU-MARTIN, Praticien Hospitalier
Dr Guillaume DRABLIER, Praticien Hospitalier
Dr Marina BABIN, Assistante spécialiste
Mr Alexandre CROSNIER, Interne en pharmacie

Comment déclarer un effet indésirable ou demander un avis spécialisé de pharmacovigilance ?

Par mail, par téléphone, par fax, par courrier ou
 en quelques clics via le portail de signalement des effets indésirables



Vous exercez dans le

44 ou 85

CRPV NANTES

9 quai Moncoussu, 44093 Nantes Cedex 1

Téléphone : 02 40 08 40 96

Fax : 02 40 08 40 97

Email : pharmacovigilance@chu-nantes.fr

Portail de signalement des événements indésirables :

<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>



Vous exercez dans le

49, 53 ou 72

CRPV ANGERS

4 rue Larrey, 49333 Angers cedex 09

Téléphone : 02 41 35 45 54

Fax : 02 41 35 55 02

Email : pharmacovigilance@chu-angers.fr

Portail de signalement des événements indésirables :

<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>



Nous vous souhaitons une bonne année 2021.

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.