

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



N° 9
03.
2020

Cas Clinique

*Migration dans l'artère pulmonaire de l'implant
contraceptif NEXPLANON®*

2

Médicaments et population à risque

*Médicaments et grossesse : les grandes lignes
du raisonnement*

3

Pharmacologie

*Les inhibiteurs de la pompe à protons, les risques
à long terme*

4

En direct des agences

5

Revue de la littérature

7

Cas Clinique

Migration dans l'artère pulmonaire de l'implant contraceptif NEXPLANON®

Patiente de 27 ans suivie pour une pan-uvéïte, traitée par méthotrexate, et qui est porteuse d'un implant NEXPLANON® (étonogestrel). La patiente avait déjà bénéficié d'un implant contraceptif quelques années auparavant, qui avait été retiré dans un contexte de désir de grossesse. Lors de la pose du nouvel implant dans le bras gauche en sous-cutané, la patiente ressent une vive douleur, malgré l'anesthésie locale à la XYLOCAÏNE® (lidocaïne), alors qu'elle n'en avait pas ressentie lors de la pose de son ancien implant contraceptif. A noter que l'implant est mal palpé au décours de la pose. Par la suite les palpations ne permettent pas de retrouver l'implant. Une radiographie du bras gauche réalisée à 2 mois de la pose (m+2) et une échographie (m+3) ne retrouvent pas l'implant.

Apparition d'une toux et d'une dyspnée (m+4 et m+5) motivant l'arrêt du traitement par méthotrexate. La patiente décrit une gêne au milieu du thorax avec l'impossibilité de respirer à fond et une dyspnée d'effort (m+8). Elle décrit également des épisodes de douleurs thoraciques gauches, avec un épisode d'intensité maximale de moins de 5 minutes avec irradiation du bras gauche jusqu'au coude.

Un scanner du bras gauche (m+9) ne retrouvant pas l'implant, une IRM thoracique est réalisée qui permet la découverte de l'implant au niveau de l'artère pulmonaire gauche.

L'implant est alors retiré par voie vasculaire transcathéter sans complication au décours.

Cas issu de la base nationale de pharmacovigilance après analyse et enregistrement par un centre régional de pharmacovigilance.

En 2010, l'implant contraceptif à base d'étonogestrel commercialisé en France (NEXPLANON® ex-IMPLANON®) a été modifié afin d'ajouter au dispositif : i) un système de guide pour éviter une pose trop profonde et ii) du sulfate de baryum pour rendre l'implant radio-opaque et le localiser lors du retrait s'il n'est pas palpable. Malgré cela, le risque de migration est toujours rapporté.

Epidémiologie

Le premier cas de migration dans l'artère pulmonaire a été publié en 2014¹ et depuis plus d'une dizaine de publications en font l'objet². Un rapport français de pharmacovigilance, présenté en février 2019, a identifié 27 cas graves de migration de l'implant NEXPLANON® ou IMPLANON® dans l'artère pulmonaire ou ses branches, depuis leur commercialisation³. L'âge médian des patientes était de 25 ans [16-39]. L'incidence des cas notifiés augmente annuellement depuis 2013 et elle a pu être estimée en France à 1,76 cas pour 100 000 implants. Le nombre de cas est certainement sous-notifié du fait de leur découverte fortuite et le plus souvent de l'absence de signes cliniques associés.

Une enquête descriptive française publiée en 2019, retrouvait 12 cas de migration survenus entre 2012 et 2017. En rapportant ce chiffre au nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale sur la même période, l'incidence de cette complication était estimée dans cette étude à 1 cas pour 100 000 implants⁴.

Dans les deux études précédentes, l'incidence retrouvée est très supérieure à l'incidence mondiale estimée par la firme pharmaceutique commercialisant l'implant qui est de 1,3 pour 1 000 000 implants⁵.

Circonstance de survenue et évolution

Les circonstances de découverte mettent en évidence des migrations non symptomatiques (implant devenu non palpable sans autres signes cliniques) et des cas de survenue avec manifestations de symptômes respiratoires et/ou des douleurs cardi thoraciques. Pour quelques patientes, les manifestations respiratoires n'ont pas conduit à évoquer immédiatement une migration, retardant ainsi le diagnostic. Selon les données françaises de pharmacovigilance, la migration de l'implant est découverte plus d'une fois sur deux dans l'année suivant la pose.

Dans la plupart des cas, l'implant a pu être retiré par voie endovasculaire après examens d'imageries complémentaires, mais chez d'autres patientes (environ 20% dans le rapport de pharmacovigilance de 2019), une thoroscopie ou une thoracotomie dont certaines compliquées, ont été nécessaires. Ces complications ont été notamment observées quand l'implant était retrouvé tardivement.

Physiopathologie

La cause exacte de ces migrations n'est pour l'instant pas identifiée. Une des causes pourrait être une insertion trop profonde au moment de la pose, conduisant au positionnement de l'implant directement dans un vaisseau sanguin, expliquant la survenue d'un hématome après la pose. Une autre hypothèse serait que la migration survient à distance de la pose, à la suite d'un choc ou à la répétition de certains mouvements. Une particularité anatomique n'est pas non plus exclue. Pour certains auteurs, l'activité physique favoriserait une migration de l'implant, même après une implantation correcte⁶. Pour d'autres, ce serait un poids insuffisant en raison d'un panicule adipeux trop mince ou une prise de poids importante⁴.

La localisation préférentielle des migrations à distance se situe dans l'artère pulmonaire et ses branches mais d'autres cas sont aussi rapportés dans d'autres vaisseaux (e.g artère basilique, brachiale, humérale)⁷. Pour migrer dans l'artère pulmonaire, l'implant passerait par la veine basilique, la veine brachiale, la veine axillaire, la veine sous-clavière puis la veine cave supérieure,

l'oreillette droite, puis dans le ventricule droit par la valve tricuspide puis dans le tronc pulmonaire, l'artère pulmonaire gauche et dans les branches segmentales successives jusqu'à se placer dans une artère d'un diamètre similaire à celui de l'implant (2 mm)⁶. L'anatomie explique la localisation préférentielle dans le lobe inférieur gauche.

Mesures préventives et correctives

Le risque de migration de l'implant reste peu connu des professionnels de santé et des femmes. Début 2020, l'ANSM a adressé une lettre aux professionnels de santé pour rappeler l'existence de cas de migration de l'implant et informer de la mise à jour des instructions d'insertion et de retrait³. Les femmes devront être informées de ces risques en amont de la consultation de pose.

Afin de diminuer le risque de migration au moment de la pose de l'implant, le site d'insertion et la position du bras de la femme pendant la procédure ont été mis à jour. Ainsi, l'implant devra être inséré à la face interne du bras non dominant, juste sous la peau et le nouveau site d'insertion se situe en regard du triceps, à environ 8 à 10 cm de l'épicondyle médial de l'humérus et 3 à 5 cm postérieur sous le sillon qui sépare le biceps du triceps (Figure 1).

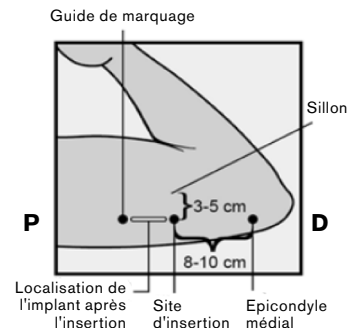


Figure 1 : Précision sur le site d'insertion (P, proximal (en direction de l'épaule) ; D, distal (en direction du coude))

Les femmes se verront remettre au moment de la pose de l'implant, une carte patiente complémentaire à la notice et présente dans la boîte de NEXPLANON®, les invitant à vérifier une à deux fois par mois la présence de l'implant et à contacter rapidement leur médecin ou leur sage-femme si elles ne le repèrent plus au toucher. Toutes les femmes porteuses d'un implant contraceptif NEXPLANON® doivent s'assurer par une palpation délicate qu'il est bien en place et dans le cas contraire une consultation médicale doit être programmée. L'ANSM recommande également aux professionnels de santé de se former en présentiel à la pose de ces implants.

Avec l'aimable relecture de nos collègues du CRPV de Tours et de Caen

Références bibliographiques : ¹Ann Thorac Surg. 2014;97(4):1452 | ²Medicine (Baltimore). 2020;99(4) | ³ANSM – Site internet accessible à www.ansm.sante.fr (consulté le 27/02/2020) | ⁴Contraception 2019;100(4):255-257 | ⁵Contraception. 2017;95(2):218-220 | ⁶Contraception. 2017;95(2):211-214 | ⁷Contraception. 2017;96(6):439-445

Médicaments et population à risque

Médicaments et grossesse : les grandes lignes du raisonnement

L'évaluation du risque et la gestion des médicaments durant la grossesse est une problématique complexe qui nécessite de prendre en compte de nombreux paramètres tels que la période d'exposition, la dose administrée, l'importance du passage transplacentaire, la pharmacocinétique et la toxicité de la molécule-mère ou de ses métabolites et les antécédents de la patiente.

Les risques à envisager

Plusieurs risques doivent être envisagés en cas de traitement chez une femme enceinte ou en âge de procréer :

- **risque de stérilité** en lien avec l'action du médicament sur les gamètes (comme avec certains cytotoxiques administrés avant la grossesse)
- **risque tératogène** (malformation ou anomalie de développement)
- **risque fœtotoxique** (altération durant la période fœtale de structures préalablement et correctement mises en place durant la période embryonnaire)
- **risque néo-natal** (conséquences sur le nouveau-né d'une exposition *in utero*)
- **risques plus tardifs** (troubles neuro-développementaux ou effet carcinogène par exemple)

Le risque éventuel du traitement paternel doit également être envisagé (Cf Viginews N° 5).

Les périodes à prendre en compte

Le risque peut dépendre de la période d'exposition. En effet, les conséquences d'une prise médicamenteuse ne sont pas les mêmes suivant la période durant laquelle le médicament est présent dans l'organisme maternel. La notion communément admise de risque tératogène en cas de traitement au 1^{er} trimestre de grossesse n'est pas tout à fait exacte.

• Embryoléthalié : J0-J12

Dans les premiers jours de la grossesse (entre J0 et J12) l'œuf ne s'est pas encore implanté dans l'utérus et les échanges materno-fœtaux sont encore faibles. Durant cette phase, le risque est celui d'une embryoléthalié. Durant cette période, la loi du « tout ou rien » est souvent appliquée : soit la grossesse se poursuit sans conséquences pour l'enfant à naître, soit la grossesse s'arrête. Cette loi n'a cependant été démontrée que chez l'Animal exposé à des radiations ionisantes avant l'implantation.

• Tératogénicité : J13-J56

La période du risque tératogène s'étend de J13 à J56, elle correspond à la durée de l'organogénèse.

• Fœtotoxicité : J57 au terme

Ensuite de J57 à l'accouchement s'étend

la période fœtale durant laquelle des effets graves peuvent également se produire (ischémie induite par les vasoconstricteurs, fermeture du canal artériel pouvant conduire à une mort *in utero* avec les AINS par exemple).

• Période néonatale

Après l'accouchement le nouveau-né peut présenter un syndrome d'imprégnation et dans les jours suivant un syndrome de sevrage après élimination des médicaments et de leurs métabolites actifs présents dans son organisme à la naissance.

D'autres risques comme l'avortement spontané (ou fausse couche) ou la mort *in utero* peuvent survenir durant toute la grossesse quelle que soit la période.

Lors de l'évaluation du risque, la pharmacocinétique du médicament doit être prise en compte, un médicament peut en effet avoir été administré entre J7 et J11 mais être encore présent sous forme inchangée ou sous forme de métabolites dans l'organisme maternel à J15.

Un risque variable selon les médicaments et le schéma thérapeutique

La toxicité du médicament peut dépendre des conditions d'utilisation (posologie, voie d'administration, durée du traitement, autres médicaments coadministrés...) car certains risques peuvent être dose-dépendants ou présents plutôt en cas de polythérapie (comme avec les antiépileptiques). Certains médicaments ont une affinité préférentielle pour un organe ce qui permet de définir une période de risque tératogène plus précise correspondant à la mise en place de cet organe.

Le placenta n'est pas une véritable barrière mais un organe d'échange. Le passage transplacentaire est variable selon les molécules et s'effectue dans les 2 sens le plus souvent par diffusion passive. Il est influencé par les propriétés physicochimiques (taille et lipophilie) du médicament mais également par l'importance de sa liaison aux protéines plasmatiques (seule la forme libre peut traverser les membranes). Le passage transplacentaire est plus important pour les molécules liposolubles,

de faible poids moléculaire, peu liées aux protéines plasmatiques et présentes sous forme non ionisée dans le compartiment sanguin.

Le passage transplacentaire dépend également de l'épaisseur et de la surface du placenta. Celles-ci évoluent au cours de la grossesse (diminution de l'épaisseur et augmentation de la surface) ce qui conduit un passage plus important en fin de grossesse.

Le risque zéro n'existe pas

Dans la population générale, le risque de malformation majeure est de 2 à 3%. Les médicaments tératogènes augmentent ce risque de façon plus ou moins importante. La prise d'un médicament tératogène durant l'embryogenèse n'entraîne pas systématiquement de malformation chez l'enfant à naître. En cas d'exposition à un tératogène majeur comme le thalidomide, ce risque peut atteindre 25 à 30%. La sensibilité d'un organisme à une exposition tératogène dépend également de facteurs environnementaux et du génotype de l'embryon.

Les causes de malformations sont le plus souvent inconnues (dans 70% des cas). Il est estimé que 4 à 5% des malformations congénitales pourraient être en lien avec une exposition à un produit toxique ou à un médicament. De nombreux médicaments ne sont pas considérés comme tératogènes ; la part des malformations due aux médicaments est faible mais reste le plus souvent évitable ce qui justifie la vigilance.

Chez la femme enceinte ou en âge de procréer, l'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments doit être personnalisée. L'analyse au cas par cas permet de choisir le traitement le plus adapté à chaque patiente en fonction de la pathologie à traiter, des antécédents de la patiente, du stade de la grossesse et des critères vus précédemment.

Les centres régionaux de pharmacovigilance peuvent être contactés pour toutes questions relatives à l'utilisation des médicaments durant la grossesse et l'allaitement.

Pharmacologie

Les inhibiteurs de la pompe à protons, les risques à long terme

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) constituent un traitement de choix des troubles liés à l'acidité gastrique et exposent les patients à des effets indésirables (EI) bénins et peu fréquents. Bien que les études menées pour la plupart des indications des IPP ne justifient leur utilisation qu'à court terme (2 à 12 semaines), ces traitements sont couramment poursuivis pendant des périodes prolongées ou même indéfiniment. En 2015, en France, près de 16 millions de patients ont eu au moins un remboursement d'IPP et chez 4% d'entre eux, soit près de 300 000 patients, la durée de traitement excédait 6 mois¹. Or, l'utilisation au long cours d'IPP expose les patients à certains EI qu'il faut savoir identifier.

Quelques notions de pharmacologie

Les IPP (oméprazole, ésoméprazole, pantoprazole, lansoprazole et rabéprazole) sont des pro-drogues et des bases faibles qui s'accumulent dans les espaces où le pH est inférieur à 4, espaces qui sont localisés essentiellement dans les canalicules sécrétoires des cellules pariétales gastriques. Après protonation, les molécules actives (sulfénamides tétracycliques) vont se fixer de manière covalente, donc irréversible, sur la sous-unité alpha de la pompe à protons (H⁺/K⁺-ATPase). L'activité enzymatique en est alors bloquée de façon prolongée, au moins le temps nécessaire pour le renouvellement des sous-unités de la H⁺/K⁺-ATPase (approximativement 18 heures), permettant la plupart du temps une prise quotidienne unique. L'inhibition de la sécrétion acide est dose-dépendante.

Risque d'effets indésirables

De nombreuses publications, dont certaines sont récentes, relèvent une association entre des EI parfois graves et l'utilisation des IPP à long terme, alors que l'arrêt, difficile suite au rebond d'acidité, conduit à poursuivre la prise. En outre, et bien que la fréquence de ces EI semble faible, l'exposition aux IPP dans la population générale est telle, qu'il est nécessaire que ces effets soient connus de tous et recherchés. Nous proposons, ici, un tableau synthétisant les EI les plus pertinents lors d'une utilisation prolongée des IPP ; le niveau de risque est basé sur les résultats des méta-analyses les plus récentes (tableau 1).

D'autres effets indésirables graves sont aussi retrouvés dans la littérature avec un niveau de preuve plus limité :

Troubles musculaires (myalgies, polymyosites et rhabdomyolyses) : le niveau de preuve est insuffisant pour établir une relation causale et repose en grande partie sur quelques cas rapportés dans la littérature et des notifications enregistrées dans les bases de pharmacovigilance^{11,12}.

Infarctus du myocarde (IDM) et autres troubles cardio-vasculaires : il a été évoqué une diminution de l'activité du clopidogrel par interaction pharmacocinétique avec les IPP mais les résultats des études cliniques

Tableau 1 : Effets indésirables liés aux IPP lors d'un traitement prolongé (tableau adapté de Nchimi C et al.)².

Effets indésirables potentiels	Niveau de risque	Mécanisme physiopathologique évoqué
Infection à <i>Clostridium difficile</i>	OR 1,26 (1,12-1,29) ³	Une réduction de l'acidité gastrique peut favoriser la survenue d'infections intestinales dont des infections à <i>Clostridium difficile</i>
Pneumonie	OR 1,49 (1,16-1,92) ⁴	Micro-aspiration de la flore intestinale altérée par l'hypochlorhydrie induite par les IPP. Altération de la flore respiratoire par modification du pH via les pompes à protons des voies respiratoires supérieures et inférieures.
Colite microscopique	OR 2,68 (1,73-4,17) ⁵	Inconnu
Fracture osseuse (hanche, vertèbres et poignet)	RR 1,26 (1,16-1,36) ⁶	Moindre absorption du calcium par augmentation du pH gastrique ; Augmentation de l'activité ostéoclastique induite par l'hypochlorhydrie locale (via les pompes à protons ostéoclastiques)
Hypomagnésémie	RR 1,43 (1,08-1,88) ⁷	Diminution de l'absorption gastro-intestinale du magnésium. Ce trouble ionique est asymptomatique ou symptomatique (crises convulsives, tétanies, arythmies) et une hypocalcémie ou une hypokaliémie sont fréquemment associées
Carence en vitamine B12	HR 1,83 (1,36-2,46) ⁸	Malabsorption de la vitamine B12 avec pour principales conséquences des anémies
Insuffisance rénale chronique	RR 1,33 (1,18-1,51) ⁹	Les principales hypothèses émises sont : i) une évolution vers la chronicité des néphrites interstitielles immuno-allergiques induites par les IPP et non diagnostiquées, ii) une augmentation de la sénescence endothéliale, iii) un dysfonctionnement endothélial ou iv) une acidification lysosomale ¹⁰

randomisées n'ont pas validé les premiers résultats¹³. Cependant, les résultats issus de plusieurs études pharmaco-épidémiologiques sont contradictoires et certaines montrent un faible surcroît d'IDM avec l'utilisation des IPP indépendamment de la présence ou non du clopidogrel¹⁴.

Cancer gastrique : un risque de tumeurs gastro-intestinales a été évoqué sur la base d'études chez l'Animal mais les résultats de la littérature sont contradictoires. Toutefois, une étude récente montre une augmentation du risque de cancer gastrique en cas de traitement au long cours avec des IPP, en particulier chez les personnes infectées par *Helicobacter pylori*, HR 2,44 (1,42-4,20). L'hypergastrinémie due à l'IPP est évoquée comme facteur pathogène de cette carcinogénèse¹⁵.

Augmentation de la mortalité : une étude de cohorte menée aux Etats-Unis a mis en évidence chez les utilisateurs d'IPP (n=157 625)

versus utilisateurs d'anti-H2 (n=56 482), 45,2 décès supplémentaires pour 1 000 patients (95IC : 28,2-61,4). La cause détaillée des décès supplémentaires associés aux IPP était liée à des maladies cardiovasculaires, à une maladie rénale chronique et à des cancers du tube digestif haut¹⁶.

L'utilisation au long cours des IPP expose à des EI durée-dépendants dont certains sont seulement présumés devant le faible niveau de preuve d'association causale. Dans tous les cas les prescripteurs doivent réévaluer régulièrement l'intérêt de la prescription d'un IPP. Patients et professionnels de santé doivent garder à l'esprit que l'utilisation des IPP doit se faire dans les indications reconnues, aux doses les plus faibles, sur la durée la moins longue possible et de sevrer graduellement en cas d'exposition de longue durée.

Références bibliographiques : ¹Pharmacoepidemiol Drug Saf 2018;27(S2):423 | ²Rev Med Suisse 2019;15:1551-5 | ³J Hosp Infect. 2018;98(1):4-13 | ⁴PLoS One. 2015;10:e0128004 | ⁵Am J Gastroenterol. 2015;110(7):1121 | ⁶Osteoporos Int. 2016;27(1):339-47 | ⁷Ren Fail. 2015;37(7):1237-41 | ⁸Intern Med J. 2015;45(4):409-16 | ⁹Dig Dis Sci. 2017;62(10):2821-7 | ¹⁰Thérapie 2018;73(3), 273-81 | ¹¹Drug Saf. 2017;40(1):61-4 | ¹²Annals of Pharmacotherapy. 2017;51(1), 66-71 | ¹³Am Heart J. 2016;174:95-102 | ¹⁴Int J Cardiol. 2014;177(1):292-7 | ¹⁵Gut. 2018;67(1):28-35 | ¹⁶BMJ. 2019;29(365):158.

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.

...

XELJANZ® (tofacitinib) : nouvelles recommandations d'utilisation chez les patients à risque élevé de thrombose.

Le tofacitinib est un immunosuppresseur inhibiteur puissant et sélectif de la famille des Janus Kinases (JAK), indiqué dans les formes actives, modérées et sévères de polyarthrite rhumatoïde ou de rectocolite hémorragique et dans les formes actives de rhumatisme psoriasique chez l'adulte.

Suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque du tofacitinib par l'Agence européenne des médicaments (EMA), une augmentation dose-dépendante du risque de maladie thromboembolique veineuse grave, y compris des cas d'embolie pulmonaire, dont certains ont été fatals, et de thrombose veineuse profonde a été observée chez les patients prenant du tofacitinib comparativement à ceux traités par anti-TNF. Par conséquent, il est demandé aux médecins d'utiliser le tofacitinib avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque connus de thrombose, quelle que soit l'indication et la posologie.

De même, l'utilisation de tofacitinib à la posologie de 10 mg 2 fois/jour pour le traitement d'entretien chez les patients atteints de rectocolite hémorragique, présentant des facteurs de risque de thrombose, n'est pas recommandée, sauf en l'absence d'alternative. Pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique, la dose recommandée de 5 mg 2 fois/jour ne doit pas être dépassée.

De plus, cette réévaluation a montré que les patients de plus de 65 ans ont un risque accru d'infections graves et de mortalité due aux infections. Par conséquent, le tofacitinib ne doit être envisagé chez ces patients que s'il n'existe aucune alternative appropriée.

...

INCIRELEX® (Mécasermine) et risque de tumeur bénigne ou maligne : extension de la contre-indication

La mécasérmine, est un facteur de croissance synthétique similaire à l'IGF-1 utilisée chez les enfants de 2 à 18 ans de très petite taille, parce que leur organisme ne produit pas suffisamment de facteur de croissance insulino-mimétique de type 1 (IGF-1) appelée « déficit primaire en IGF-1 ».

La mécasérmine doit uniquement être prescrite dans le traitement du déficit primaire sévère en IGF-1 et la dose maximale de 0,12 mg/kg deux fois par jour ne doit pas être dépassée.

Il est dorénavant contre-indiqué aux patients de tous âges présentant une affection ou un antécédent favorisant l'apparition de tumeurs (néoplasie). Jusqu'à présent, la contre-indication concernait uniquement les patients avec une tumeur active ou suspectée. Le renfor-

cement de cette contre-indication fait suite à l'observation de rares cas de tumeurs bénignes ou malignes survenues lors d'une utilisation de ce médicament.

...

L'ANSM renforce l'information des patients et des pharmaciens sur les risques liés aux vasoconstricteurs.

Les vasoconstricteurs utilisés pour le traitement des symptômes liés au rhume sont associés à un risque d'effets indésirables rares mais graves, en particulier cardiovasculaires et neurologiques, d'après une enquête de pharmacovigilance présentée en mars dernier. Ces effets indésirables sont des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques, ainsi que des mésusages importants des vasoconstricteurs (utilisation prolongée au-delà de 5 jours, ou d'une association entre vasoconstricteurs administrés par voie orale et par voie nasale, ou encore du non-respect des contre-indications). Certains de ces médicaments, à base de pseudoéphédrine, sont accessibles sans ordonnance. Afin d'améliorer leur bon usage et la sécurité des patients, l'ANSM a souhaité renforcer l'information déjà disponible dans le RCP et la notice de ces médicaments au travers de la diffusion de documents qui vont être distribués dans les pharmacies de ville. Il s'agit de fiche d'aide à la dispensation des vasoconstricteurs par voie orale diffusée aux pharmaciens d'officine, et d'une fiche d'information présentant les recommandations de bon usage des vasoconstricteurs, leurs risques ainsi que les conseils en cas de rhume, destinée aux patients.

En France, 11 médicaments sont concernés: ACTIFED LP RHINITE ALLERGIQUE®, ACTIFED RHUME®, ACTIFED RHUME JOUR ET NUIT®, DOLIRHUME PARACETAMOL ET PSEUDOEPHEDRINE®, DOLIRHUMEPRO PARACETAMOL PSEUDOEPHEDRINE ET DOXYLAMINE®, HUMEX RHUME®, NUROFEN RHUME®, RHINADVIL RHUME IBUPROFENE/PSEUDOEPHEDRINE®, RHINADVILCAPS RHUME IBUPROFENE/PSEUDOEPHEDRINE®, RHINUREFLEX® et RHUMAGRIP®.

...

Ondansétron (ZOPHREN® et génériques) ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse pour traiter les nausées et vomissements post-opératoires ou liés à une chimiothérapie.

L'ondansétron est un antiémétique antagoniste des récepteurs 5-HT₃ à la sérotonine indiqué dans les nausées et vomissements aigus ou retardés induits par les cytotoxiques et dans

les nausées et vomissements aigus ou retardés induits par radiothérapie.

Des études épidémiologiques publiées relatives à l'utilisation d'ondansétron chez la femme enceinte ont montré que l'ondansétron, indiqué au cours de certaines chimiothérapies et radiothérapies dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements, a été associé à un sur-risque de malformations du visage (bègues de lièvre et fente palatine) chez les enfants exposés durant le premier trimestre de la grossesse (3 cas additionnels pour 10 000 femmes enceintes exposées, risque relatif ajusté 1,24 [IC 95 % : 1,03-1,48] dans une étude de cohorte comprenant 1,8 million de femmes enceintes). Des études épidémiologiques disponibles sur les malformations congénitales cardiaques font état de résultats contradictoires. En conséquence, dans le cadre de ces indications, l'ondansétron ne doit pas être prescrit pendant le premier trimestre de la grossesse et d'autres alternatives thérapeutiques sont à privilégier durant cette période. Les patientes enceintes ou en âge de procréer traitées par ondansétron doivent être informées des risques potentiels de l'ondansétron pour le fœtus, pendant le premier trimestre de grossesse et de la nécessité d'utiliser une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer au cours d'un traitement par ondansétron.

Une modification de la notice et du RCP de ces spécialités est en cours afin de faire figurer ce risque.

...

Montélukast (SINGULAIR® et génériques) indiqué dans le traitement de l'asthme : l'ANSM rappelle les risques de survenue d'effets indésirables neuropsychiatriques

Le montélukast est indiqué en traitement additif chez les patients présentant un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée et par bêta-2-mimétiques à action immédiate et de courte durée. Les effets indésirables neuropsychiatriques liés au montélukast sont connus et figurent déjà dans la notice du médicament. Ces effets indésirables disparaissent généralement après l'arrêt du traitement. Cependant, l'établissement d'un lien entre la survenue de troubles neuropsychiatriques chez certains patients et la prise de ce médicament utilisé dans le traitement de l'asthme est parfois tardif. Ces situations retardent la bonne prise en charge de ces patients, qui doit inclure la réévaluation du traitement par montélukast.

Ces effets indésirables sont : rêves anormaux, cauchemars, insomnie, somnambulisme, anxiété, agitation incluant agressivité ou comportement hostile, dépression, hyperactivité psychomotrice,





troubles de l'attention, désorientation, troubles de la mémoire, tics, hallucinations, idées suicidaires et tentatives de suicide, symptômes obsessionnels compulsifs et dysphémie...

Dans ce contexte, l'ANSM et les laboratoires pharmaceutiques rappellent aux professionnels de santé et aux patients/proches aidants d'être attentifs à la survenue de troubles neuropsychiatriques en cas de prise de montélukast et de réévaluer l'intérêt du traitement au besoin.

... **Médicaments à base de lévothyroxine: les dernières données issues de l'enquête de pharmacovigilance.**

Les traitements à base de lévothyroxine sont LEVOTHYROX®, EUTHYRAL®, EUTHYROX®, L-THYROXINE SERB®, L-THYROXINE HENNING®, TCAPS® et THYROFIX®. Les indications de ces traitements sont l'hypothyroïdie et les circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH.

Deux enquêtes de pharmacovigilance réalisées en mars 2017 sur le LEVOTHYROX® et en 2018 sur les autres spécialités à base de lévothyroxine n'avaient pas permis d'identifier de nouveaux signaux. Il a été proposé de poursuivre la surveillance des médicaments à base de lévothyroxine.

Ce suivi présenté le 28 janvier 2020 a limité l'analyse aux cas graves hors «autre situation médicale grave» notifiés en France depuis la fin de la précédente enquête. Les 192 cas retenus concernaient majoritairement le LEVOTHYROX® (173 cas), puis L-THYROXINE HENNING® (12), EUTHYROX® (3), EUTHYRAL® (2), TCAPS® (1) et THYROFIX® (1). Cette enquête confirme une diminution de 90% de la notification des cas graves pour le Lévothyrox par rapport à l'enquête précédente et de 67% pour les autres spécialités. Ce constat, ainsi que la présence de symptômes de nature et de distribution superposables à ceux décrits lors des présentations précédentes et l'absence de signaux émergents, conduisent les rapporteurs à proposer d'interrompre ce suivi et de limiter la surveillance à l'analyse des cas marquants.

... **LEMTRADA® (alemtuzumab) : restrictions d'indication, contre-indications supplémentaires et mesures de réduction du risque.**

L'alemtuzumab est un immunosuppresseur sélectif de l'antigène CD52 indiqué chez les patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP-RR).

A la suite de signalements de réactions immunitaires pouvant survenir plusieurs mois après la dernière administration et de réactions cardiovasculaires graves, pouvant aller jusqu'au décès et pouvant survenir peu de temps après la perfusion, l'EMA a réévalué son rapport bénéfices-risques.

Les mesures suivantes ont été adoptées :

- Restriction de l'utilisation de LEMTRADA® aux adultes atteints de SEP-RR et hautement active malgré un traitement adéquat avec au moins un traitement immunomodulateur ou si la maladie s'aggrave rapidement avec au moins deux poussées invalidantes par an et une imagerie cérébrale montrant de nouvelles lésions.
- Introduction de nouvelles contre-indications chez les patients présentant certains troubles cardiaques, circulatoires ou hémorragiques, et chez les patients présentant des troubles auto-immuns autres que la sclérose en plaques.
- Obligation d'administrer le traitement dans un hôpital bénéficiant de soins intensifs.

... **Tramadol : une mesure pour limiter le mésusage en France**

Le tramadol est un antalgique utilisé seul ou associé à du paracétamol ou du dextépropofène dans différentes spécialités.

Plusieurs enquêtes du réseau d'addictovigilance (CEIP-A) ont montré un mésusage croissant du tramadol ces dernières années :

- 1^{er} antalgique opioïde cité dans une enquête de 2018 sur les usages problématiques à la fois chez les usagers de drogue mais également dans la population générale pour le traitement de la douleur. Les usages problématiques observés sont notamment une dépendance avec des signes de sevrage survenant même lors de prises à doses recommandées et sur une courte période, entraînant une prise persistante par des patients qui ne présentent plus de douleur.
- 1^{er} antalgique impliqué dans les décès liés à la prise d'antalgiques, devant la morphine - 2^{ème} antalgique le plus fréquemment retrouvé sur les ordonnances falsifiées présentées en pharmacie, derrière la codéine.

Dans ce contexte, la durée maximale de prescription du tramadol (voie orale) sera réduite de 12 mois à 3 mois, à compter du 15 avril 2020. Au-delà de 3 mois, la poursuite d'un traitement par tramadol (voie orale) nécessitera une nouvelle ordonnance. Le tramadol reste inscrit sur la liste I des substances vénéneuses et ne peut être obtenu que sur prescription médicale.

... **Paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et alpha-amylase : accessibles uniquement sur demande aux pharmaciens à compter du 15 janvier 2020**

Afin de sécuriser l'utilisation des médicaments contenant du paracétamol, des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de l'alpha-amylase, l'ANSM a décidé depuis le 15 janvier 2020, de ne plus présenter ces médicaments en libre accès dans les pharmacies. Ces médicaments sont toujours disponibles sans ordonnance.

... **Acétate de cyprotérone : l'Agence européenne des médicaments finalise l'évaluation sur le risque de méningiomes initiée par la France**

A la demande de l'ANSM, une réévaluation européenne du bénéfice / risque a été réalisée. Celle-ci a confirmé la restriction d'utilisation de l'acétate de cyprotérone (hirsutismes sévères après échec des alternatives et cancer de la prostate).

... **Cannabis à usage médical en France: les conditions de l'expérimentation se précisent.**

L'ANSM a initié des travaux sur le cannabis à usage médical en septembre 2018 par la création d'un comité scientifique sur l'évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis à usage thérapeutique en France. Les conditions d'expérimentation sont consultables sur le site de l'ANSM.

... **Valproate et dérivés : l'exposition des femmes enceintes a fortement diminué mais persiste.**

Un suivi a été réalisé à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) concernant l'évolution de l'exposition au valproate chez les femmes en âge d'avoir des enfants (15 à 49 ans) entre le 1^{er} trimestre 2013 et le 2^{ème} trimestre 2019 et chez les femmes enceintes dont la grossesse s'est terminée entre 2013 et 2018. L'exposition au valproate des femmes enceintes a diminué de près de 80 % sur la période étudiée et celle des femmes en âge d'avoir des enfants a diminué de moitié.

... **Mycophénolate : l'ANSM rappelle les conditions de sa prescription et de sa délivrance car son utilisation pendant la grossesse persiste**

Compte-tenu du risque accru de malformations congénitales en cas d'exposition pendant la grossesse, cet immunosuppresseur est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes susceptibles de procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive efficace.

... **Contraception : rappel en pharmacie de certains anneaux vaginaux et conseils aux femmes qui les portent**

A la demande de l'ANSM un rappel de certains lots d'anneaux vaginaux contraceptifs ETORING® et Etonogestrel / éthinyloestradiol MYLAN® est réalisée suite à une augmentation récente, importante et inattendue, des signalements de rupture de ces anneaux.

Revue de la littérature

Despas et al. "Are lipid-lowering drugs associated with a risk of cataract? A pharmacovigilance study". *Fundamental and Clinical Pharmacology* (2019) 33 :695–702

Le risque potentiel de cataracte associé à la prise d'un hypolipémiant - les statines en particulier - est largement discuté dans la littérature. Des études cliniques récentes ont ainsi montré une légère augmentation des cas de cataracte après exposition à une statine, alors qu'une seconde étude française révèle, quant à elle, un risque potentiel avec la prise au long cours de fibrates. Dans ce contexte, les auteurs ont réalisé une analyse de disproportionnalité (méthode cas/non cas) à partir des cas de la base de données internationale de Pharmacovigilance (VigiBase®) entre 1988 et 2018, chez les patients âgés de 45 ans ou plus. Afin de minimiser les biais d'interprétation, plusieurs analyses de sensibilité ont été parallèlement réalisées, concernant d'une part l'âge, pour lequel 3 groupes comparatifs ont été étudiés. D'autre part, les auteurs ont exclu les cas associant deux hypolipémiants, les patients traités par un anti-diabétique ou un glucocorticoïde, les cas présentant d'autres facteurs de risque dans la survenue de la cataracte. Les cas concernant la lovastatine ont été également

exclus, compte tenu du biais potentiel de notoriété. A l'issue de l'étude préliminaire, 14 664 cas de cataracte ont été recensés dont 3 049 chez des patients traités par hypolipémiants (84% par une statine principalement l'atorvastatine, suivie par la simvastatine, la rosuvastatine et la lovastatine, 5,7% par un fibrate [principalement le fénofibrate et le gemfibrozil], 2,6% par l'acide nicotinique, 2,0% par les chélateurs d'acide biliaire, 2,0% par un produit de phytothérapie et 15,4% par un autre hypolipémiant comprenant l'ézétimibe, l'alirocumab et l'évolocumab). L'âge moyen des patients concernés était de 66,5 ans (45-95 ans), avec 66,5% de femmes. L'analyse de disproportionnalité a retrouvé une association significative entre le nombre de notifications de cataracte et les hypolipémiants, ce qui constitue un signal de sécurité potentiel (ROR 2,47 [95% CI 2,37-2,57]). Ces résultats sont similaires après analyse de sensibilité, excepté pour les fibrates ou l'acide nicotinique, pour lesquels le signal disparaît dans la population âgée de plus de 75 ans, suggérant le rôle probable de l'âge dans la

survenue de la cataracte. La baisse de la cholestérolémie pourrait constituer une hypothèse dans le mécanisme physiopathologique de la cataracte. En effet, le cholestérol pourrait jouer un rôle dans l'intégrité de la membrane et la transparence du cristallin.

Cette étude montre que la prise d'un hypolipémiant peut être associée à la survenue d'une cataracte, en particulier chez les patients traités par statines. Ce signal disparaît dans la population âgée de plus de 75 ans pour les fibrates et l'acide nicotinique. Il reste à confirmer pour les autres hypolipémiants, tels que les produits issus de la phytothérapie, l'ézétimibe et les inhibiteurs de PCSK9. Dans ce contexte, l'intérêt d'une surveillance ophtalmologique des patients traités au long cours par des hypolipémiants et en particulier les statines reste à discuter.

Chrétien B et al. "Haematologic malignancies associated with clozapine v. all other antipsychotic agents: A pharmacovigilance study in VigiBase®". *Psychol Med.* 2020 Feb; 10 : 1-8.

La clozapine est un antipsychotique utilisé dans certaines schizophrénies résistantes, connu pour provoquer des effets indésirables potentiellement sévères tels que les agranulocytoses. Suite à une déclaration de pharmacovigilance, l'équipe du Centre de Pharmacovigilance de Caen s'est intéressée au lien entre clozapine et cancers hématologiques.

Pour cela, les auteurs ont dans un premier temps réalisé une analyse de disproportionnalité (étude cas/non cas) à partir des cas rapportés au sein de la base internationale de pharmacovigilance VigiBase® depuis sa création jusqu'au 3 mars 2019. Les cas retenus étaient les lymphomes, les leucémies et les syndromes myélodysplasiques, les non-cas étaient tous les autres cas d'effets indésirables incluant au moins un antipsychotique. Le rapport de cote ajusté (aROR) sur l'âge, le sexe, et l'utilisation concomitante d'un agent antinéoplasique ou immunomodulateur, a été calculé pour la clozapine et les médicaments structurellement proches (loxapine, olanzapine et quétiapine) si au moins 5 cas avaient été rapportés.

913 780 cas d'effets indésirables avec au moins un antipsychotique comme médicament

suspect ont été inclus dont 140 226 concernant la clozapine. Parmi ces derniers, 493 lymphomes, 275 leucémies et 1658 syndromes myélodysplasiques étaient retrouvés.

La clozapine était significativement associée à un plus grand nombre de déclarations de lymphome (aROR 9.14, 95% CI 7.75-10.77), de leucémie (aROR 3.54, 95% CI 2.97-4.22) et de syndrome myélodysplasique (aROR 2.82, 95% CI 2.54-3.02) comparativement aux autres antipsychotiques. Cette association n'était pas retrouvée avec l'olanzapine et la quétiapine, et n'a pas été évaluée pour la loxapine (moins de 5 cas rapportés). Les résultats des aROR par quartile de dose journalière font suggérer aux auteurs une relation de dose-dépendance pour les lymphomes et les leucémies.

Une étude descriptive sur les cas de lymphomes et leucémies enregistrés a également été réalisée à partir des cas saisis dans VigiBase®.

Chez les patients sous clozapine, l'âge moyen de survenue des lymphomes (49,5 ans +/-11,7) et de leucémies (50,5 +/-14,3) était significativement inférieur à celui observé pour ces mêmes atteintes (55,0 et 57,4 ans

respectivement) avec l'ensemble des autres médicaments (p<0,001). Le délai d'apparition, lorsqu'il était connu (212 cas) était de 5,1 ans (IQR* 2,2-9,9) pour les lymphomes et de 2,5 ans (IQR 0,6-7,4) pour les leucémies.

Les auteurs évoquent un mécanisme physiopathologique pour expliquer cette toxicité. La clozapine est métabolisée en N-arylnitrenium, agent qui interviendrait dans la survenue des agranulocytoses. Ces ions N-arylnitrenium pourraient également être des intermédiaires impliqués dans la carcinogénèse.

Cette étude met en avant un signal significatif de pharmacovigilance entre clozapine et hémopathies malignes, avec un possible effet dose-dépendant. La balance bénéfice/risque de la clozapine doit être évaluée chez les patients présentant des facteurs de risque de développer des hémopathies malignes hématologiques, et la posologie la plus faible possible doit être utilisée.



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 François VANDERCRUYCE, 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 Morgane CELLIER, Interne en pharmacie

Mr Vincent GUERLAIS, 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

Les ruptures de stocks rendent-elles les patients malades ?



@Reseau_CRPV www.rfcrpv.fr

Conséquence Iatrogène d'une RUPTure de stock

CIRUPT

Quel est le but ?

- ♦ Recueillir les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, les erreurs médicamenteuses induites par une rupture de stock.

Qui est concerné ?

- ♦ Tous les professionnels de santé et les patients qui les observent peuvent déclarer.

Pendant combien de temps ?

- ♦ 1 an, du 01/01/2020 au 31/12/2020.

Qui réalise cette étude ?

- ♦ Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)

ALORS PENSEZ À DECLARER À VOTRE CRPV !

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.