

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



N° 5  
04.  
2019

## Cas Clinique

*Interaction entre acétate d'ulipristal et progestatifs* 2

## Médicaments et population à risque

*Exposition paternelle et médicaments anti-réjets* 3

## Pharmacologie

*Bourgeonnement des Inhibiteurs des Protéines Kinases* 4

## En direct des agences

5

## Revue de la littérature

7

# Cas Clinique

## Interaction entre acétate d'ulipristal et progestatifs

**M**adame X est traitée habituellement par une pilule progestative minidosée à base de désogestrel. Suite à un oubli, elle prend une contraception d'urgence par Ellaone® (acétate d'ulipristal). Elle s'interroge sur la conduite à tenir quant à la reprise de sa pilule, doit-elle la reprendre tout de suite ?

L'acétate d'ulipristal (UPA) est un modulateur synthétique sélectif des récepteurs de la progestérone, actif par voie orale. Il est caractérisé par un effet antagoniste partiel de la progestérone, avec une liaison de forte affinité aux récepteurs de la progestérone humaine sur des tissus spécifiques (utérus, col de l'utérus, ovaires, hypothalamus).

Il est indiqué dans le cadre d'une contraception d'urgence (Ellaone® 30mg) ou le traitement des fibromes utérins (Esmya® 5mg). Quand il est utilisé en contraception d'urgence, le mécanisme d'action correspond à l'inhibition ou au retard de l'ovulation d'au moins 5 jours via la suppression du pic d'hormone lutéinisante (LH). Le traitement consiste à prendre un com-

primé par voie orale le plus tôt possible, et au plus tard 120 heures (5 jours) après un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive.

Il existe un effet compétitif entre l'UPA et les progestatifs au niveau des récepteurs de la progestérone. La reprise précoce d'une contraception par progestatifs peut donc entraîner une diminution de l'efficacité de l'UPA<sup>1</sup>.

### ULIPRISTAL

#### + CYPROTERONE

##### Dans l'indication contraception d'urgence de l'ulipristal :

Antagonisme des effets de l'ulipristal en cas de reprise d'un contraceptif hormonal moins de 5 jours après la prise de la contraception d'urgence.

##### Dans l'indication fibrome de l'ulipristal :

Antagonisme réciproque des effets de l'ulipristal et du progestatif, avec risque d'inefficacité.

##### Association déconseillée Dans l'utilisation à visée contraceptive de la cyprotérone

- Dans l'indication contraception d'urgence de l'ulipristal : Dans le cas où la (re)prise d'une contraception hormonale est envisagée, utiliser une contraception additionnelle de type mécanique pendant les 12 jours qui suivent la (dernière) prise de l'ulipristal (au cas où il y en aurait eu plus d'une).
- Dans l'indication fibrome de l'ulipristal : Dans le cas où la (re)prise d'une contraception hormonale est envisagée, utiliser une contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de la contraception hormonale.

##### Association à prendre en compte Lorsque la cyprotérone n'est pas à visée contraceptive.

#### + PROGESTATIFS CONTRACEPTIFS

##### Dans l'indication contraception d'urgence :

Antagonisme des effets de l'ulipristal en cas de reprise d'un contraceptif hormonal moins de 5 jours après la prise de la contraception d'urgence.

##### Dans l'indication fibrome :

Antagonisme réciproque des effets de l'ulipristal et du progestatif, avec risque d'inefficacité.

##### Association déconseillée

Dans l'indication contraception d'urgence :

- Dans le cas où la (re)prise d'une contraception hormonale est envisagée, utiliser une contraception additionnelle de type mécanique pendant les 12 jours qui suivent la (dernière) prise de l'ulipristal (au cas où il y en aurait eu plus d'une).

- Dans l'indication fibrome : Dans le cas où la (re)prise d'une contraception hormonale est envisagée, utiliser une contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de la contraception hormonale.

#### + PROGESTATIFS NON CONTRACEPTIFS, ASSOCIÉS OU NON À UN ESTROGÈNE

##### Dans l'indication fibrome :

Antagonisme réciproque des effets de l'ulipristal et du progestatif, avec risque d'inefficacité.

##### À prendre en compte

Il convient donc de respecter un intervalle de 5 jours entre la contraception d'urgence par UPA et la reprise d'un progestatif. Par ailleurs l'efficacité de la contraception hormonale n'étant pas immédiate, il est nécessaire d'utiliser une contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours suivant la reprise de la pilule ce qui correspond à 12 jours au total après la prise de l'ulipristal.

L'ensemble des recommandations est synthétisé dans le tableau ci-contre extrait du thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM mis à jour en 2018.

**L'UPA a des effets anti-progestatifs et ne doit pas être administré en même temps que des progestatifs quelle que soit l'indication du traitement. Il existe un risque de diminution d'efficacité de l'UPA et des progestatifs en cas d'association.**

##### Association déconseillée :

L'association déconseillée doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque. Elle impose une surveillance étroite du patient.

##### Association à prendre en compte :

Le risque d'interaction médicamenteuse existe. Il correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association.

<sup>1</sup> Brache V et al Human reproduction 2015;30(12):2785-93

# Médicaments et population à risque

## Exposition paternelle et médicaments anti-rejets

*Le retentissement sur la conception de l'exposition paternelle aux médicaments est encore mal évalué. En théorie, le risque mutagène, clastogène (aberration chromosomique) et tératogène ne peut être complètement exclu chez l'homme lors d'une exposition médicamenteuse.*

Il existe peu de données sur l'influence de l'exposition paternelle aux médicaments sur l'issue d'une grossesse. Toutefois, il est démontré que certains médicaments utilisés par des patients de sexe masculin peuvent engendrer une toxicité pour l'embryon<sup>1</sup>. L'usage de médicaments par l'homme lors d'un désir de procréation et pendant toute la durée de la grossesse de la partenaire jusqu'à l'accouchement, pourrait avoir une influence sur la descendance en raison de différents mécanismes :

- toxicité directe avec passage de médicament tératogène dans le liquide séminal, puis dans la circulation embryo- ou foeto-maternelle après absorption par la muqueuse vaginale (le risque serait alors du même type que dans le cas d'une exposition maternelle, mais à moindre concentration),
- atteinte du matériel génétique et épigénétique des cellules au cours de la spermatogénèse.

Compte-tenu du peu de données, pour minimiser les risques potentiels avec les médicaments anti-rejets, des mesures de précaution peuvent être prises :

- utilisation de préservatifs afin d'éviter le contact avec le sperme lors d'une grossesse,
- report de la conception entre 3 et 6 mois après la fin de l'exposition paternelle. Ce délai est discuté dans la littérature et tient compte de la durée de l'élimination du médicament soit 7 demi-vies et inclut 1 cycle de spermatogénèse (74 jours), délai nécessaire pour éliminer les spermatozoïdes et spermatozoïdes directement exposés.

Suite au point d'information publié par l'ANSM en 2018 concernant la réduction du risque lié à l'exposition au mycophénolate au cours de la grossesse, nous proposons une synthèse sur l'exposition paternelle concernant l'ensemble des médicaments anti-rejets.

Le Mycophénolate mofétil MMF (CELLCEPT® et ses génériques) et le Mycophénolate sodique MPA (MYFORTIC®) sont tératogènes et génotoxiques ; ce qui a engendré initialement des inquiétudes en cas d'exposition paternelle et a entraîné des recommandations strictes à savoir la mise en place d'une contraception chez les 2 partenaires. De nouvelles recommandations ont été mises à jour et publiées par l'ANSM en juin 2018, conseillant maintenant la contraception pendant le traitement par MMF ou MPA et durant au moins 90 jours après l'arrêt du traitement, seulement chez un seul des deux partenaires et non plus chez les deux<sup>2</sup>.

Chez l'homme, les données cliniques disponibles n'indiquent pas de risque accru de malformations congénitales ou d'avortements spontanés dans les grossesses issues d'un père traité par un médicament à base de mycophénolate. Bien que la quantité de mycophénolate présente dans le sperme n'ait pas été déterminée, les données issues des études chez l'Animal montrent que la quantité maximale de mycophénolate susceptible d'être transmise à la femme est si faible qu'il est peu probable qu'elle produise un effet. Toutefois, il a été démontré dans des études réalisées chez l'Animal que le mycophénolate est génotoxique à des concentrations dépassant de peu les taux d'exposition thérapeutique chez l'Homme ; le risque d'effet génotoxique sur les spermatozoïdes ne peut donc pas être totalement exclu<sup>2</sup>.

Une synthèse des données des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) de chaque médicament<sup>3</sup>, du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)<sup>4</sup> et de la publication de Choux *et al*<sup>5</sup> pour les autres molécules anti-rejets sont rassemblées dans le tableau ci-contre.

### MOLÉCULE

Données du RCP, du CRAT et de Choux *et al*<sup>3-5</sup> concernant le risque mutagène, clastogène et tératogène d'une exposition paternelle

#### Azathioprine (Imurel® et génériques)

Effet mutagène *in vivo* et *in vitro* sur cellules animales mais données contradictoires sur cellules humaines  
Données rassurantes chez l'homme sur plus de 2000 grossesses  
Données contradictoires concernant l'exposition paternelle

**En prévision d'une grossesse :** attendre au moins 3 mois entre l'arrêt de l'azathioprine et la conception.  
Poursuite du traitement possible si aucun autre médicament non mutagène ne peut être prescrit

**Pendant une grossesse :** pas de nécessité d'un préservatif

#### Ciclosporine (Néoral®, Sandimmun®)

Effet non mutagène sur les tests expérimentaux  
Données publiées nombreuses et rassurantes

**En prévision d'une grossesse :** poursuite du traitement possible

**Pendant une grossesse :** pas de données

#### Tacrolimus (Adoport®, Advagraf®, Envarsus®, Modigraf®, Prograf®, générique)

Pas de données sur un potentiel effet mutagène

**En prévision d'une grossesse :** poursuite du traitement possible selon Choux *et al*

**Pendant une grossesse :** pas de données

#### Mycophénolate Mofétil (Cellcept®, Myfortic® et génériques)

Effet clastogène sur les tests expérimentaux  
Données publiées nombreuses (environ 450 grossesses), aucun élément inquiétant retenu  
Proposer la conservation du sperme

**En prévision d'une grossesse :** envisager, en accord avec le prescripteur, un relais vers un immunosuppresseur non clastogène si possible (uniquement si la pathologie et l'état clinique du patient l'autorisent)  
En cas de poursuite du traitement, proposer une méthode de contraception au patient ou à sa partenaire pendant le traitement et au moins 3 mois après son arrêt

**Pendant une grossesse :** pas de données

#### Sirolimus (Rapamune®)

Effet non mutagène sur les tests expérimentaux

**En prévision d'une grossesse :** éviter la conception sous traitement au vue du peu de données disponibles

**Pendant une grossesse :** pas de données

#### Everolimus (Afinitor®, Certican® et génériques)

Effet non mutagène dans les études de génotoxicité

**En prévision d'une grossesse :** éviter la conception sous traitement au vue du peu de données disponibles

**Pendant une grossesse :** pas de données

<sup>1</sup> Garritsen FM *et al.* Br J Dermatol 2017;176:866-877, <sup>2</sup> ANSM - *Mycophénolate mofétil (Cellcept® et ses génériques) et Mycophénolate sodique (Myfortic®) : modification des recommandations en matière de contraception – lettre aux professionnels de santé – juin 2018*, <sup>3</sup> Base de données publique des médicaments - <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>, <sup>4</sup> Centre de références sur les Agents Tératogènes - <http://lecrat.fr/>, <sup>5</sup> Choux C *et al.* Immunosuppressive therapy and fertility preservation: Indications and methods. Rev Med Interne. 2018 Jul;39(7):557-565.

**En conclusion, lorsqu'un désir de paternité est exprimé chez un homme ou qu'une grossesse est en cours chez sa partenaire, penser à demander les traitements des deux partenaires.**

# Pharmacologie

## Bourgeonnement des Inhibiteurs des Protéines Kinases

Article repris du bulletin de nos confrères Toulousains et actualisé avec l'aimable autorisation du Docteur Fabien DESPAS du Service de Pharmacologie Médicale et Clinique de Toulouse.

En 2001, l'imatinib obtenait une autorisation de mise sur le marché (AMM) et consacrait la naissance des thérapies dites « ciblées » par voie orale. Ce médicament est resté le seul représentant de sa classe pharmacologique jusqu'en 2003 (AMM du géfotinib aux Etats-Unis). Aujourd'hui, nous dénombrons 36 médicaments disponibles et une multitude d'autres est en cours d'évaluation. Cette profusion appelle à plusieurs réflexions.

Tout d'abord sur leur dénomination, le terme souvent utilisé d'inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) est bien trop réducteur. Ces médicaments sont des inhibiteurs de **protéines kinases\*** (IPK) car pouvant interagir avec différents sous types de kinases. En effet, les protéines kinases constituent un ensemble varié de protéines, désignées sous le terme de kinome, avec plus de 518 gènes identifiés chez l'Homme<sup>1</sup>. Alors que le groupe des tyrosines kinases représente moins de 20% du total, les sérines/thréonines kinases sont majoritaires avec plus de 70% et les kinases atypiques moins de 10%.

Le suffixe des dénominations communes internationales renseigne sur les principales protéines qui sont ciblées.

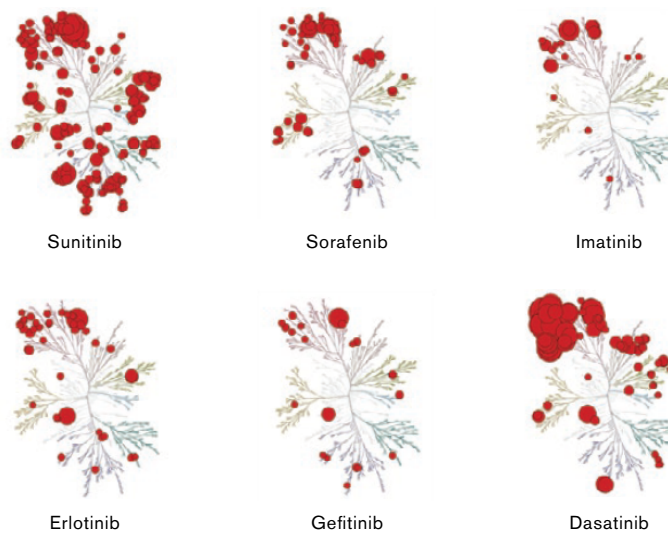
Parmi les 36 médicaments disponibles, on compte 24 -tinib (inhibiteurs d'une ou plusieurs tyrosine-kinase(s)), 4 -rafénib (inhibiteur de RAF (sérine/thréonine kinase) mais +/- inhibiteur de tyrosine kinase), 3 -anib (inhibiteur de tyrosine kinase mais avec action principale anti-angiogénique), 3 -rolimus (inhibiteur de protéine m-tor), 1 -ciclib (inhibiteur de kinase dépendantes des cyclines) et 1 -lisib (inhibiteur de lipide kinase). Le terme de thérapie ciblée avait été choisi avant d'avoir un recul important sur ces médicaments. En effet, ces médicaments ne ciblent pas qu'une

seule mais plusieurs kinases avec des affinités différentes. La représentation graphique ci-dessous du profil d'affinité de ces médicaments illustre parfaitement la multiplicité des cibles de ces médicaments (figure 1). Les règles utilisées pour ces dénominations donnent malheureusement une impression d'une grande sélectivité de ces médicaments, alors que les profils d'affinités sont complexes avec des interactions multiples. Ces règles de dénomination donnent également

rables sont associés à l'inhibition des protéines kinases visées dans l'indication du médicament (dénommées « ON TARGET ») et d'autres effets indésirables sont associés à l'inhibition d'autres protéines kinases non visées (dénommées « OFF TARGET »). Ainsi, suivant les profils d'affinité des médicaments, il est possible d'analyser les protéines communes inhibées et la survenue de certains types d'effets indésirables (l'insuffisance cardiaque avec les tyrosines kinases ABL1

et ABL2<sup>3</sup>, les troubles pleuro-pulmonaires et l'hypertension artérielle pulmonaire avec les protéines kinases de la famille SRC<sup>4,5</sup>). De plus, ces médicaments peuvent interagir avec des protéines différentes que les protéines kinases comme l'osimertinib (TAGRISSO®) qui présente la capacité de former des liaisons covalentes avec des protéines plasmatiques.

Enfin, la multiplicité des cibles va se concrétiser par un élargissement des indications de ces médicaments en dehors des indications anti-cancéreuses. En effet, depuis plusieurs années les médicaments -rolimus (inhibiteurs de mTor) présentent déjà des applications en dehors des pathologies tumorales et plus récemment, des IPK aussi comme le tofacitinib dans la polyarthrite rhumatoïde ou le nintedanib dans la fibrose pulmonaire. D'autres IPK sont en cours d'évaluation comme le masitinib dans la sclérose latérale amyotrophique. Aussi, si l'usage du terme de thérapie « ciblée » est judicieux sur le plan marketing, il doit nous rappeler que ces médicaments sont à cibles multiples, et de plus non exclusivement sur le tissu tumoral.



**Figure 1 : Carte d'interaction de quelques IPK avec le kinome. Le kinome est représenté par l'arborescence et les cercles rouges indiquent le niveau d'affinité entre l'IPK et les différentes protéines kinases. D'après Karaman et al.<sup>2</sup>**

une impression d'une homologie de structure physico-chimique d'un sous-type à l'autre, alors que là aussi, il existe une grande diversité de familles chimiques de principes actifs. Si l'on souhaite rester factuel sur la dénomination, restons au niveau du suffixe -ib pour la désignation d'inhibiteur.

Par conséquent, nous pouvons comprendre qu'après un suivi pharmacoépidémiologique, le profil d'effets indésirables de ces médicaments puisse s'avérer complexe. Certains effets indési-

bles sont associés à l'inhibition des protéines kinases visées dans l'indication du médicament (dénommées « ON TARGET ») et d'autres effets indésirables sont associés à l'inhibition d'autres protéines kinases non visées (dénommées « OFF TARGET »). Ainsi, suivant les profils d'affinité des médicaments, il est possible d'analyser les protéines communes inhibées et la survenue de certains types d'effets indésirables (l'insuffisance cardiaque avec les tyrosines kinases ABL1

*\*Les protéines kinases sont des enzymes jouant un rôle majeur dans la transduction du signal cellulaire. Elles régulent ainsi une grande variété de processus cellulaires, parmi lesquels la biosynthèse de neurotransmetteurs, la transcription et la réplication de l'ADN et la différenciation cellulaire.*

### Références bibliographiques

<sup>1</sup> Manning G et al. *Science* 2002;298(5600):1912-34, <sup>2</sup> Karaman et al. *Nat Biotechnol.* 2008;26(1):127-32, <sup>3</sup> Patras de Campaigno et al. *Br J Clin Pharmacol.* 2017 Jul;83(7):1544-1555., <sup>4</sup> Mahé et al. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Oct;84(10):2373-2383., <sup>5</sup> Cornet et al. *Eur Respir J.* 2019; in press.

## 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.*

...

**LUTERAN® (acétate de chlormadinone) et LUTÉNYL® (acétate de nomégestrol)** et leurs génériques : des cas de méningiome rapportés. L'acétate de chlormadinone et l'acétate de nomégestrol sont des dérivés de la progestérone utilisés notamment dans la prise en charge de la ménopause, des troubles menstruels et de l'endométriase.

Des cas de méningiomes ont été observés lors de l'utilisation de ces médicaments à des doses thérapeutiques. Pour autant ces signalements ne permettent pas de conclure, à ce stade, que les femmes qui utilisent ces médicaments présentent un risque de méningiome plus élevé que celui observé dans la population générale. C'est pourquoi une étude épidémiologique est en cours.

Dans l'attente des résultats, une lettre a été adressée aux professionnels de santé afin, d'une part, de leur préciser les nouvelles recommandations d'utilisation et d'autre part les informer de la modification des documents d'informations (RCP et notice).

...

**Spécialités pharmaceutiques contenant du carbimazole ou du thiamazole (methimazole) :**

Le carbimazole est une prodrogue du thiamazole qui agit en bloquant la synthèse des hormones thyroïdiennes. Ces médicaments sont utilisés dans le traitement de l'hyperthyroïdie.

### **Risque de pancréatite aiguë sans mécanisme connu**

- Interruption immédiate en cas de pancréatite aiguë.
- En cas d'antécédents de pancréatite aiguë suite à la prise de carbimazole ou thiamazole, ces médicaments ne doivent pas être administrés devant le risque de récurrence de la pancréatite aiguë, avec un délai d'apparition écourté.

### **Recommandation renforcée concernant la contraception**

De nouvelles données issues d'études épidémiologiques et de cas rapportés confirment que le carbimazole ou thiamazole est susceptible de provoquer des malformations congénitales en cas d'administration pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre et à des doses élevées. Il est donc recommandé :

- d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement chez les femmes en âge de procréer.

- d'administrer le carbimazole ou le thiamazole pendant la grossesse qu'après une évaluation rigoureuse au cas par cas du rapport bénéfice/risque et uniquement à la plus petite dose efficace possible, sans ajout d'hormones thyroïdiennes.
- de surveiller de manière étroite la mère, le fœtus et le nouveau-né au cours de la grossesse.

...

**Antalgiques opioïdes :** l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France. D'après les données de l'assurance maladie, près de 10 millions de français ont eu une prescription d'antalgique opioïde en 2015. En 2017, l'antalgique opioïde le plus consommé en France est le tramadol.

Entre 2006 et 2017, la prescription d'opioïdes forts a augmenté d'environ 150% avec l'augmentation la plus importante (plus de 68%) pour l'oxycodone.

Les opioïdes ont un intérêt majeur et incontestable dans la prise en charge de la douleur et restent moins consommés que les antalgiques non-opioïdes (paracétamol, aspirine, AINS). Cependant, leur consommation peut s'accompagner de complications graves. Ainsi, le nombre d'hospitalisations liées à la consommation d'antalgiques opioïdes obtenus sur prescription médicale a augmenté de 167% entre 2000 et 2017 passant de 15 à 40 hospitalisations pour un million d'habitants. Le nombre de décès liés à la consommation d'opioïdes a augmenté de 146%, entre 2000 et 2015, avec au moins 4 décès par semaine.

...

**AUBAGIO® (tériflunomide) :** rappel de la contre-indication pendant la grossesse.

AUBAGIO® (tériflunomide), un des traitements de la sclérose en plaques, présente des effets tératogènes et embryotoxiques chez l'Animal à des doses proches des doses thérapeutiques chez l'humain. En conséquence :

- contre-indication pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace
- utilisation d'une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer pendant et après un traitement par tériflunomide, et tant que la concentration plasmatique en tériflunomide reste supérieure à 0,02mg/L
- arrêt du traitement par AUBAGIO® en cas

de désir de grossesse ou de survenue d'une grossesse non planifiée et mise en place d'une procédure d'élimination accélérée par cholestyramine ou charbon actif, afin de diminuer le plus rapidement possible la concentration plasmatique en tériflunomide.

La concentration plasmatique doit être vérifiée à l'aide de 2 dosages réalisés à au moins 14 jours d'intervalle. Il faut prévoir 6 semaines entre la date de première détection d'une concentration inférieure à 0.02 mg/L et la date de fécondation. Un kit spécifique est fourni par le laboratoire Sanofi Genzyme au laboratoire de biologie médicale.

Ces informations sont détaillées dans les [documents](#) de réduction du risque destinés aux professionnels de santé et aux patients.

...

**Rétinoïdes :** mise à jour des informations concernant la tératogénicité et les troubles psychiatriques.

Les médicaments contenant des rétinoïdes sont couramment utilisés pour traiter diverses formes d'acné, l'eczéma chronique sévère des mains ne répondant pas aux traitements par dermocorticoïdes puissants, les formes sévères de psoriasis et les troubles sévères de la kératinisation.

### **Tératogénicité**

Comme les rétinoïdes oraux sont hautement tératogènes et ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse, il est préconisé une :

- utilisation des rétinoïdes oraux (acitrétine, alitrétinoïne et isotrétinoïne) aux conditions définies dans le Programme de Prévention des Grossesses chez toutes les femmes en âge de procréer.
- discussion avec les patientes des risques rétinoïdes oraux en utilisant les documents éducationnels actualisés et simplifiés, avant toute prescription.
- contre-indication par mesure de précaution des rétinoïdes topiques chez les femmes enceintes et celles planifiant une grossesse.

### **Troubles psychiatriques**

Des cas de dépression, d'aggravation d'une dépression, d'anxiété ou de changements de l'humeur ont rarement été rapportés chez des patients prenant des rétinoïdes oraux. Ainsi, il est demandé une :

- information des patients traités par rétinoïdes oraux sur le risque de changements





de l'humeur et/ou du comportement avec sensibilisation également de sa famille à la survenue des symptômes et consultation du médecin si ces symptômes surviennent.

- surveillance de tous les patients traités par rétinoïdes oraux afin de détecter tout signe ou symptôme de dépression, et si nécessaire instaurer un traitement approprié. Une prudence particulière s'impose chez les patients ayant des antécédents de dépression.

...

**Médicaments à base d'argile** dans le traitement symptomatique de la diarrhée aiguë chez l'enfant.

Les médicaments à base d'argiles extraites du sol, diosmectite par exemple, sont utilisés en traitement symptomatique de la diarrhée aiguë. Ces argiles peuvent contenir de faibles quantités de métaux lourds présents naturellement dans l'environnement, tel que le plomb.

L'ANSM a demandé aux laboratoires commercialisant des médicaments à base d'argile de s'assurer de l'absence de risque de passage de plomb dans le sang chez les patients traités, et plus particulièrement chez les enfants. Ce risque ne peut être exclu chez les enfants de moins de 2 ans. En conséquence, il est recommandé par mesure de précaution de ne plus administrer diosmectite aux enfants de moins de 2 ans. Dans le même sens, l'utilisation n'est pas recommandée chez la femme enceinte ou allaitante.

L'ANSM rappelle que la prise en charge de la diarrhée aiguë repose avant tout sur des mesures hygiéno-diététiques et que si les symptômes persistent chez le nourrisson et l'enfant de moins de 2 ans le traitement de référence est l'administration de soluté de réhydratation orale (SRO).

...

Traitement par **fluoropyrimidines** (5-fluorouracile et capécitabine) et déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD) : Nouvelles recommandations émises par l'INCa et la HAS pour détecter en pratique ce déficit, réalisation d'un examen : la mesure de l'uracilémie.

...

Près de 16 millions de personnes ont eu une **prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)** en 2015 en France. L'utilisation très importante des IPP en France ne semble pas toujours en adéquation avec les recommandations. En particulier, les IPP sont très souvent initiés en prévention des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez des patients ne présentant pas de facteur de risque justifiant une protection gastrique systématique. L'ANSM rappelle qu'il est important de ne pas banaliser l'utilisation des IPP. En effet, bien que les IPP soient généralement bien tolérés à court terme, leur utilisation au long cours n'est pas sans risque.

...

Communiqué de presse du Ministère des Solidarités et de la Santé - Comité de suivi des médicaments à base de **lévothyroxine** : présentation des résultats de l'étude de pharmaco-épidémiologie.

...

Médicaments à base de **valsartan** et autres sartans : l'ANSM et l'EMA demandent aux fabricants de mettre en place des contrôles supplémentaires pour garantir la qualité des médicaments. L'**irbésartan** a fait également l'objet de rappel de lot suite à la présence d'impuretés telle que

le N-nitrosodiméthylamine (NDEA) à des taux supérieurs aux limites acceptables.

...

**Finastéride** : rappel sur les risques de troubles psychiatriques (anxiété, changements de l'humeur, notamment humeur dépressive, dépression et moins fréquemment des pensées suicidaires) et de la fonction sexuelle (dysfonction sexuelle y compris dysfonction érectile, troubles de l'éjaculation et diminution de la libido).

...

Rappel du bon usage du **modafinil** en cas de grossesse : le modafinil n'est recommandé ni chez les femmes enceintes, ni chez celles qui sont en âge de procréer et n'utiliseraient pas de contraception efficace.

...

**Fenspiride** (PNEUMOREL® 80 mg, comprimé enrobé et PNEUMOREL® 0,2 pour cent, sirop) : suspension des autorisations de mise sur le marché le 8 février 2019 suite aux résultats de nouvelles études non cliniques suggérant que ces médicaments sont susceptibles de prolonger l'intervalle QT.

...

L'ANSM alerte sur les risques pour la santé des produits à visée anabolisante ou amaigrissante **CLENOX®** et **STANOX-10®** de Pacific Pharmaceutical Company LTD. Malay Tiger, vendus sur internet. Des analyses effectuées sur les produits ont mis en évidence du clenbuterol et du stanozolol, substances non autorisées dans la composition des médicaments à usage humain.

## Revue de la littérature

**Lacroix C. et al. Serious central nervous system side effects of cephalosporins: A national analysis of serious reports registered in the French Pharmacovigilance Database. *J. Neurol Sci.* 2019 Mar**

En avril 2018, l'ANSM a informé les professionnels de santé du risque d'effets indésirables neurologiques graves chez les patients sous céfépime (en particulier lors du non-respect des posologies en cas d'insuffisance rénale). Les auteurs ont donc exploré tous les cas d'effets indésirables (EI) touchant le système nerveux central (SNC) sous céphalosporines notifiés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance sur 30 ans (1987-2017).

Au total, 511 cas graves (dont 31 fatals) ont été rapportés. Les patients de plus de 65 ans représentaient plus de 62,4% des cas. Parmi les 195 dossiers où la clairance de la créatinine était rapportée, 87,7% des patients étaient atteints d'insuffisance rénale.

Les auteurs ont identifié 20 céphalosporines impliquées dans des troubles du SNC. La céfépime (33,1%), la ceftriaxone (29,7%), la ceftazidime (19,6%), la céfotaxime (9%) et la céfazoline (2,9%) étaient les plus souvent retrouvées.

Pour 254 patients (49,7%), un ou plusieurs antibiotiques étaient coprescrits (38,2% quinolones et 18,9% bêta lactamines) et une exposition à un autre médicament connu pour être à l'origine d'EI du SNC était présente dans 29,4% des cas, et un antécédent de maladie du SNC dans 25% des cas.

Les principaux EI rapportés étaient une encéphalopathie (34,1%), des convulsions (27%), des myoclonies (9,4%), des confusions (19,1%) et des hallucinations (6,8%). Le délai moyen d'apparition des symptômes était de 7,7 jours après le début de traitement.

L'électro-encéphalogramme (réalisé chez 38,2% des patients) était anormal dans 81% des cas avec des signes cliniques d'encéphalopathie (confusion, hallucinations et coma), et de convulsions.

Parmi les dossiers où les concentrations plasmatiques étaient rapportées (29,9%), près de 70% (dont 56% d'insuffisants rénaux) des patients étaient au-dessus des concentrations thérapeutiques.

Le mécanisme physio-pathologique reste peu connu, mais plusieurs hypothèses sont évoquées : une augmentation de l'excitation glutamatergique, et une inhibition concentration dépendante du récepteur GABA-A.

D'autres antibiotiques (quinolones et autres bêta-lactamines) sont connus pour provoquer le même type d'effets.

Parmi les céphalosporines, la céfépime est la substance la plus rapportée dans le risque d'effets indésirables neuropsychiatriques. Les autres céphalosporines peuvent aussi en être à l'origine (ceftriaxone, ceftazidime...). La vigi-

lance doit être d'autant plus importante chez les patients de plus de 65 ans, les insuffisants rénaux, les patients ayant des antécédents neuropsychiatriques et d'autres médicaments à risque pour le SNC. Une surveillance de la fonction rénale et un suivi pharmacologique rapprochés peuvent être préconisés pour prévenir/éviter ces effets indésirables.

**Cette analyse descriptive élargie la première alerte sur la céfépime à l'ensemble des céphalosporines pouvant être à l'origine d'effets indésirables neuropsychiatriques et plus particulièrement chez les patients de plus de 65 ans, insuffisants rénaux traités par un médicament à risque et avec antécédent neuropsychiatrique.**

**Humbert X et al. Hypertension induced by serotonin reuptake inhibitors: Analysis of two pharmacovigilance databases. *Fundam Clin Pharmacol.* 2018 (Epub ahead of print).**

L'hypertension artérielle (HTA) a été décrite avec plusieurs classes pharmacologiques, en particulier avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS). Seuls les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) de la paroxétine et de la sertraline rapportent cet effet indésirable. Les auteurs ont cherché à identifier un effet de classe possible, à partir de l'analyse des cas de deux bases de données de pharmacovigilance : VigiBase® (internationale - OMS) et BNPV (nationale - ANSM) concernant les 6 IRS suivants : citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline. Une étude cas/non cas a été conduite à partir des données de VigiBase®, permettant d'estimer le rapport de cotes (ROR) pour chaque IRS. Une analyse descriptive a ensuite permis de mettre en évidence les caractéristiques cliniques principales pouvant être associées à la survenue d'une HTA à partir des données de la BNPV. Les cas d'HTA associés à la prise d'un IRS concernent principalement les femmes (69,1% sur VigiBase®

avec une moyenne d'âge de 54 ans (38-70) et 67% avec une moyenne d'âge de 58 ans (40-76) sur la BNPV). L'analyse de disproportionnalité retrouve un signal de pharmacovigilance pour les 6 IRS, avec un ROR significatif variant de 1,16 à 1,92. La BNPV collige 16 cas d'hypertension avec le citalopram, 17 avec l'escitalopram, 30 avec la fluoxétine, 6 avec la fluvoxamine, 48 avec la paroxétine, et 17 avec la sertraline avec un délai de survenue variant de 1 jour à 4 mois (médiane de 6 jours), la majorité des cas rapportés a été jugée grave. Quarante-deux pour cent des patients présentaient un antécédent d'HTA. Plusieurs mécanismes sont susceptibles d'expliquer l'impact des IRS sur la tension artérielle. Des études réalisées *in vivo* et *in vitro* ont suggéré que les taux de sérotonine extracellulaire auraient un impact sur la vasoconstriction artérielle. Certains auteurs suggèrent également que les IRS pourraient inhiber la synthèse de l'oxyde nitrique, vasodilatateur, jouant un rôle majeur dans la tonicité et la réactivité vasculaire.

**Cette étude confirme le signal de pharmacovigilance concernant la survenue d'une HTA associée à la prise de tous les IRS, bien que seuls les RCP de la sertraline et de la paroxétine rapportent cet EI. Dans cette étude, une majorité des femmes est concernée. Près de la moitié des patients présentent des antécédents d'HTA, suggérant le fait que le traitement IRS peut potentiellement aggraver ou déséquilibrer une HTA préexistante ou favoriser la survenue de celle-ci.**



## CRPV de Nantes

### COMITÉ DE RÉDACTION :

**Pr Pascale JOLLIET,**

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

**Dr Gwenaëlle VEYRAC,** Praticien Hospitalier

**Dr Anne-Lise RUELLAN,** Praticien Attaché

**Dr Caroline JOYAU,** Praticien Attaché

**Dr Julien MAHE,** Praticien Hospitalier

**Mme Justine SAILLARD,** 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](mailto: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 Contractuel

**Dr Guillaume DRABLIER,** Assistant Spécialiste

**Dr Marina BABIN,** Assistante spécialiste

### 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](mailto: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.