

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



N° 6
07.
2019

Cas Clinique

*Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
et complications infectieuses graves*

2

Médicaments et population à risque

Antalgiques et allaitement

3

Pharmacologie

Le syndrome sérotoninergique

4

En direct des agences

5

Revue de la littérature

7

Cas Clinique

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves

CAS CLINIQUE N°1 :

Empyème cérébral sous ibuprofène

Jeune patient de 11 ans présentant un syndrome pseudo grippal partiellement soulagé par paracétamol avec rhinorrhée purulente. Le tableau s'aggrave progressivement avec ré-ascension de la fièvre, apparition d'un œdème palpébral droit, de sinus frontaux douloureux, de conjonctivite non purulente et d'une rhinite obstructive. Un traitement par Advil® (ibuprofène à posologie inconnue) est administré à J5 et J6. A J7, l'enfant est admis aux urgences pour nausées et céphalées en casque sans raideur de nuque. Le scanner cérébral montre une pansinusite compliquée d'un empyème frontal gauche. A l'admission en réanimation pédiatrique, il est noté un syndrome inflammatoire (CRP 215 mg/L, leucocytes à 16 G/L prédominant sur les PNN à 13 G/L) et les prélèvements de l'abcès du sinus maxillaire et du sinus frontal droit sont positifs à *Streptococcus pyogenes*. Les hémocultures sont négatives, les ionogrammes sanguins, les bilans hépatiques et rénaux sont normaux. Il n'est pas mis en évidence de virus respiratoires. Un drainage est réalisé à J7 et une antibiothérapie par β -lactamine + métronidazole associée à des antalgiques (paracétamol, morphine) et Keppra® (lévétiracétam) est débutée. L'évolution clinique est favorable. Un scanner cérébral de suivi à 3 semaines a mis en évidence une lyse osseuse en regard de l'empyème au niveau du pôle supérieur ayant nécessité une prise en charge neurochirurgicale.

CAS CLINIQUE N°2 :

Pneumopathie fatale sous ibuprofène

Une patiente de 39 ans aux antécédents d'hypertension artérielle non traitée et non vaccinée contre la grippe présente un syndrome grippal évoluant depuis environ 1 semaine. Son médecin traitant lui avait prescrit paracétamol et ibuprofène (posologie et durée inconnues). En raison d'une aggravation de son état clinique, elle est admise aux urgences. Une pneumonie franche lobaire aiguë du lobe moyen droit, un syndrome de détresse respiratoire aiguë et une instabilité hémodynamique sous noradrénaline motivent son transfert en réanimation. Une PCR grippale sur le prélèvement trachéal revient positive au virus de la grippe A et l'aspiration trachéale isole un *Streptococcus pyogenes*. La patiente est intubée, sédaturée. Un traitement anti-infectieux est mis en place avec céfotaxime, lévofloxacine et oseltamivir. Son profil hémodynamique étant très vasoplégique, elle reçoit un remplissage vasculaire massif. La noradrénaline est progressivement majorée et de la dobutamine à 5 μ g/kg/min est débutée. Une

hémodiafiltration est mise en place. L'évolution est rapidement défavorable, la patiente décède le lendemain de son admission.

Ces cas cliniques d'infections graves ne sont que le reflet des 386 cas analysés lors d'une étude réalisée par les CRPV de Tours et Marseille, publiée en avril dernier¹. Cette analyse a intégré l'ensemble des données pharmacologiques et médicales disponibles et contributives issues de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Les cas graves d'**infections bactériennes cutanées** (dermohypodermes, fasciite nécrosante...), **pleuro-pulmonaires** (pneumonies compliquées d'abcès, de pleurésie), **neurologiques** (empyème, abcès cérébraux), **ORL compliquées** (cellulite, médiastinite, ...) et **les sepsis** survenus chez des patients immunocompétents sous ibuprofène et kétoprofène ont été retenus dans cette analyse. Plusieurs études pharmacoépidémiologiques et expérimentales ont complété ce travail.

Dans la BNPV ont été déclarés, 337 cas d'aggravation d'infection avec l'ibuprofène depuis 2000 dont 10 % compliqués de décès et 10 % de séquelles (souvent amputation). Ces effets sont également retrouvés avec le kétoprofène (49 cas). Ces complications surviennent alors que l'ibuprofène ou le kétoprofène sont utilisés dans la fièvre mais également dans de nombreuses circonstances telles que des manifestations cutanées d'aspect inflammatoire (réaction locale, piqûre d'insecte,...) ou des manifestations respiratoires (toux) ou ORL (dysphagie, angine, otite...) alors qu'aucune donnée scientifique ne soutient cet usage et qu'aucune société savante française ni européenne ne le recommande. Ces complications infectieuses ont été observées après de **très courtes durées de traitement (2 à 3 jours), y compris lorsqu'une antibiothérapie était associée. Quelques cas d'utilisation des AINS étaient encore présents en cas de varicelle.**

La détection de signal est positive pour plusieurs de ces effets indésirables en France, mais également dans d'autres bases de données de pharmacovigilance comme EudraVigilance, au niveau européen et VigiBase, au niveau international avec l'ibuprofène et pour certains, avec le kétoprofène.

Plusieurs études de pharmacoépidémiologie ont confirmé que dans certaines circonstances comme la varicelle, le zona, une infection à *Streptococcus pyogenes* ou une pneumonie aiguë communautaire bactérienne, l'évolution vers une forme grave était favorisée par la prise d'AINS.

Les études expérimentales sont également en faveur d'un effet délétère de la prise d'un AINS (en particulier l'ibuprofène) en cas d'infection cutanée à *Streptococcus pyogenes*. L'ibuprofène notamment aggrave l'évolution vers une forme invasive soit en favorisant la croissance bactérienne, soit en diminuant l'efficacité de l'antibiothérapie associée. De plus, l'AINS masque les signes infectieux et retarde la prise en charge.

Six sociétés savantes se disent concernées par cette problématique et partagent cette inquiétude sur le risque rare, mais potentiellement grave, de flambée d'une infection bactérienne sous-jacente en cas de prise d'un AINS, relevant d'un problème de santé publique.

Enfin, l'ibuprofène et le kétoprofène, médicaments à statut de prescription médicale facultative, bénéficient d'une image positive sans risque. La large utilisation de ces médicaments (environ 50 spécialités) doit s'accompagner de mesures de réduction du risque. Depuis la rédaction de ce rapport, cette problématique a déclenché une analyse au niveau européen et les pastilles à sucer Strefen® (flurbiprofène) sont passées sur liste II le 22 mai dernier.

 **Les cas rapportés conjugués aux données pharmacoépidémiologiques et expérimentales sont en faveur du rôle aggravant de l'ibuprofène et probablement du kétoprofène dans certaines infections bactériennes (pleuro-pulmonaire, infections de la peau et des tissus mous, infections ORL compliquées et infections graves du système nerveux central).**

Ces complications infectieuses surviennent souvent chez de jeunes patients sans antécédents lors de très courtes durées de traitement (2 à 3 jours), y compris lorsqu'une antibiothérapie était associée.

Ne pas prescrire ou conseiller d'AINS lors de situations d'infections potentielles ou avérées.

Référence

¹ ANSM – Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves – 18/04/2019

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/>

[Anti-inflammatoires non stéroïdiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information](#)

Médicaments et population à risque

Antalgiques et allaitement

La prise en charge de la douleur au cours de l'allaitement est une problématique complexe en raison des risques potentiels de nombreux antalgiques pour l'enfant allaité. Afin d'évaluer au mieux ce risque, il conviendra de prendre en compte l'importance du passage lacté du médicament (évalué par le rapport concentration lactée / concentration plasmatique $[L]/[P]$), la dose relative reçue par l'enfant par rapport à celle administrée à sa mère (RID) et les effets indésirables potentiels des antalgiques. Dans tous les cas l'enfant devra être surveillé afin de dépister d'éventuels effets du médicament reçu via le lait maternel.

Paracétamol

La quantité de paracétamol ingérée via le lait est faible. Le recul sur son utilisation au cours de l'allaitement est important et aucun effet notable imputable au paracétamol après exposition via le lait maternel n'a été rapporté.

Le paracétamol est donc l'antalgique de choix durant l'allaitement.

AINS

Ces médicaments sont fortement liés aux protéines plasmatiques ce qui rend leur passage lacté plutôt faible. Les données humaines disponibles sont plus ou moins nombreuses selon les AINS. Concernant l'ibuprofène, la quantité d'ibuprofène ingérée par le lait est très faible : l'enfant reçoit moins de 1% de la dose pédiatrique usuelle (20 à 30 mg/kg/j). Le recul sur son utilisation au cours de l'allaitement est important et, à notre connaissance, aucun effet notable imputable à cet anti inflammatoire après exposition via le lait maternel n'a été rapporté. Il en est de même pour d'autres arylcarboxyliques comme le kétoprofène, le flurbiprofène ou le diclofénac. Chez l'Homme, le passage des coxibs dans le lait maternel est faible. Cependant, leur utilisation durant l'allaitement est contre indiquée dans leur RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit). Selon le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) l'utilisation du célécoxib est possible durant l'allaitement. En effet, la quantité de célécoxib ingérée via le lait semble très faible au vu des dosages réalisés chez une douzaine de femmes allaitantes : l'enfant reçoit environ 0,3% de la dose maternelle (en mg/kg) ; le $[L]/[P]$ est estimé entre 0,23 à 0,59, les concentrations plasmatiques de célécoxib ont été indétectables chez 2 enfants allaités et aucun événement particulier n'a été rapporté chez les enfants allaités de mère sous célécoxib.

L'utilisation de certains AINS est possible durant l'allaitement, il conviendra de privilégier l'ibuprofène, le kétoprofène, le flurbiprofène ou le diclofénac.

Aspirine

Le passage lacté augmente avec la dose. Un cas d'acidose métabolique a été rapporté chez un nouveau-né dont la mère était traitée de façon chronique par 3,9 g/j d'aspirine.

Durant l'allaitement, l'aspirine ne doit pas être utilisée comme antalgique en

1^{ère} intention mais il est possible d'en prendre ponctuellement. Une utilisation à doses répétées devra être évitée en raison du risque d'accumulation dans le lait pouvant aboutir à des concentrations plasmatiques proches des concentrations thérapeutiques chez l'enfant allaité.

Néfopam

Les données disponibles concernent l'utilisation de néfopam dans les 48 h suivant l'accouchement. Lors de traitements maternels par voie orale (hors AMM en France) allant jusqu'à 360 mg/j, la RID a été estimée à 2,6% et le $[L]/[P]$ à 1,2. Il n'y a pas de données sur une utilisation de néfopam chez la femme allaitante plus de 48 h après l'accouchement. Ce médicament possède des propriétés atropiniques et sédatives.

L'utilisation de néfopam est donc envisageable durant l'allaitement durant les 48 h suivant l'accouchement, ensuite il est préférable de suspendre l'allaitement pendant le traitement. Selon le CRAT, l'allaitement peut être repris environ 10 heures après la dernière prise de néfopam sans précision sur la voie d'administration.

Codéine

La codéine est métabolisée en morphine par le CYP2D6, l'enfant allaité reçoit donc de la codéine et de la morphine via le lait maternel en quantité variable selon la dose et le polymorphisme génétique du CYP2D6 de la mère (RID 0,6 à 8,1% et $[L]/[P]$ 1,3 à 2,5 pour la codéine). Plusieurs cas d'effets indésirables (sédation, apnée, bradycardie et cyanose) ont été rapportés chez des nouveau-nés exposés via le lait maternel. Un cas de décès attribuable à la codéine a été décrit chez un nouveau-né allaité de 13 jours dont la mère était métabolisatrice ultra rapide de la codéine en morphine.

En France, la codéine est contre-indiquée durant l'allaitement.

Tramadol

Le passage lacté du tramadol n'est pas négligeable ($[L]/[P]$ 2,4 et RID 2,86%). Selon le RCP du Topalgic®, environ 0,1% de la dose de tramadol administrée à la mère est excrétée dans le lait maternel. Par ailleurs, le tramadol est métabolisé par le CYP2D6 en métabolites actifs et on ne peut exclure, comme avec la codéine,

une majoration du risque chez les métaboliseurs ultra-rapides. Aucun effet n'a été rapporté à ce jour chez des enfants exposés au tramadol via le lait maternel. La FDA déconseille l'utilisation du tramadol durant l'allaitement.

Il est préférable de ne pas utiliser de tramadol durant l'allaitement. En cas de nécessité une utilisation ponctuelle est envisageable dans les 2 à 4 jours suivant l'accouchement selon le CRAT. L'interruption de l'allaitement n'est généralement pas nécessaire à la suite d'une prise unique de tramadol d'après le RCP des spécialités contenant du tramadol.

Opium

Il n'y a pas de données disponibles sur le passage lacté de l'opium.

La Lamaline® est contre-indiquée durant l'allaitement.

Morphine et antalgiques de niveau 3

Le passage de la morphine est variable selon la dose administrée ($[L]/[P]$ 1,1 à 3,6 et RID 9,09 à 35%). Selon le CRAT, elle peut être utilisée dans les 24 à 72 h qui suivent l'accouchement. Le RCP des spécialités à base de morphine précise qu'une dose unique apparaît sans risque pour le nouveau-né mais qu'en cas d'administration répétée sur quelques jours, il convient de suspendre momentanément l'allaitement. En cas d'instauration ou de poursuite après la naissance d'un traitement au long cours, l'allaitement est contre-indiqué.

Le fentanyl est faiblement excrété dans le lait maternel. Selon le RCP du Durogésic l'allaitement doit donc être interrompu au cours du traitement et pendant au moins 72 heures après le retrait d'un patch mais selon d'autres sources le fentanyl pourrait être utilisé lors de l'allaitement sous réserve d'une surveillance très rapprochée de l'enfant.

L'oxycodone et l'hydromorphone sont contre-indiquées durant l'allaitement.

Si un antalgique de niveau 3 est nécessaire chez une femme allaitante une prise ponctuelle de morphine peut être envisagée mais un traitement plus long n'est pas compatible avec la poursuite de l'allaitement.

Pharmacologie

Le syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique (SS) est un syndrome d'origine médicamenteuse d'évolution potentiellement fatale. Son apparition résulte d'un mécanisme pharmacologique connu et son apparition peut donc être prévisible. Sa détection est toutefois difficile car sa présentation clinique est variable et souvent aspécifique, notamment dans les cas à minima.

Physiopathologie

Le SS est le résultat d'une hyperstimulation des récepteurs sérotoninergiques post-synaptiques liée à des taux intra-synaptiques augmentés et/ou prolongés de 5-HT. Cette perturbation a pour cause une augmentation de la libération de 5-HT, une augmentation de sa synthèse, une diminution de sa recapture, une inhibition de son métabolisme, une augmentation de la sensibilité des récepteurs ou une activité agoniste directe. (Cf publication de Jurek *et al* pour les mécanismes de chaque molécule citées dans le tableau 1). Il est généralement décrit en cas de surdosage ou d'association de substances ayant des propriétés sérotoninergiques mais peut être également retrouvé chez des patients traités par un seul agent sérotoninergique même à dose thérapeutique. Le risque de survenue et la sévérité du SS sont liés au degré d'élévation du taux de 5-HT.

Présentation clinique et critères diagnostiques

Le SS est défini classiquement comme une triade de manifestations cognitivo-comportementales, neuromusculaires et neurovégétatives, ces différents éléments n'étant pas toujours présents de façon concomitante (tableau 2).

Tableau 2 : Critères diagnostiques d'après Ramdoski *et al*

1. Apparition de ≥ 4 symptômes majeurs ou, 3 majeurs + 2 mineurs coïncidant avec l'addition ou l'augmentation de posologie d'un agent sérotoninergique	
SYMPTÔMES MAJEURS	SYMPTÔMES MINEURS
I- symptômes psychiques	
Trouble de la conscience Elevation de l'humeur Trouble de la vigilance / coma	Agitation Insomnie
II- symptômes neurologiques	
Myoclonie Tremblement Frissons Rigidité Hyperréflexie	Trouble de la coordination Mydriase Akathisie
III- symptômes végétatifs	
Fièvre Sueur	Tachycardie Tachypnée / dyspnée Diarrhée Hyper/hypotension
2. Caractéristiques cliniques précédemment décrites non présents avant la mise en place du médicament ou de la substance sérotoninergique	
3. Elimination des autres étiologies (ex : infectieuses, métaboliques, endocrine)	
4. Absence d'instauration ou d'augmentation de posologie d'un neuroleptique avant l'apparition des signes et symptômes précédemment décrits	

Tableau 1 : Liste indicative et non exhaustive de médicaments impliqués dans le SS (d'après Jurek *et al*)

Classes	Molécules
IRSS/IRSNa	citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, duloxétine, venlafaxine, milnacipran
Tricycliques	amitriptyline, amoxapine, clomipramine, imipramine, nortriptyline, trimipramine
IMAO	isocarboxazide, linézolide, phénélzine, sélégiline, tranlycypromine, moclobémide
Autres antidépresseurs	bupropion, néfazodone, trazodone, mirtazapine
Opiacés	méthadone, pentazocine, péthidine, tapentadol, tramadol, fentanyl, mépéridine, oxycodone
Amphétamines	phentermine
Antémétiques	granisétro, ondansétro
Anxiolytiques	buspirone
Substances sans ordonnances	millepertuis, L-tryptophane
Autres	dextrométhorphan, triptans, bleu de méthylène, L-dopa, dihydroergotamine, lithium (agoniste non spécifique), métoclopramide

IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase,
IRSNa : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline,
IRSS : inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine

Depuis 2003, les critères dits de « toxicité sérotoninergique de Hunter » permettent de diagnostiquer plus simplement et avec la même sensibilité un SS. La présence d'un agent sérotoninergique et d'un seul critère présent dans le tableau 3 permettent d'établir le diagnostic.

Tableau 3 : Critères de toxicité sérotoninergique de Hunter (d'après Dunkley *et al*)

CRITÈRES DE TOXICITÉ SÉROTONINERGIQUE DE HUNTER
Diagnostic de SS : 1 agent sérotoninergique + 1 critère parmi :
Clonus spontané, Clonus inducible et agitation ou diaphorèse, Clonus oculaire et agitation ou diaphorèse, Tremblements et hyperréflexie, Hypertonie musculaire et température $> 38^{\circ}\text{C}$ et clonus oculaire ou inducible.

Les cas les plus minimes peuvent passer inaperçus. Mais des cas plus sévères peuvent évoluer rapidement vers une défaillance multi-viscérale mettant en jeu le pronostic vital. Le début des symptômes du SS est en général rapide, quelques minutes à quelques heures après le changement de traitement, la prise d'une nouvelle molécule ou le surdosage. Néanmoins, des cas d'apparition retardée ont également été décrits.

Diagnostics différentiels

Le SS est souvent un diagnostic d'exclusion. Après avoir écarté une cause métabolique, infectieuse, neurologique ou psychiatrique, il convient d'éliminer les syndromes suivants : hyperthermie maligne, syndrome malin des neuroleptiques, syndrome anticholinergique, *delirium tremens*.

 **Le syndrome sérotoninergique est un effet indésirable potentiellement grave mais son apparition est toutefois prévisible en prenant en compte les associations à risques, les interactions, les modifications posologiques ainsi que son caractère dose-dépendant. L'information du prescripteur est donc primordiale. L'introduction des traitements à faible dose et la réévaluation selon la réponse sont essentielles. La difficulté reste dans le diagnostic de symptômes légers tels qu'une discrète anxiété ou une agitation, attribués à tort à l'affection sous-jacente, motivant l'augmentation des doses et exposant le patient à un risque de SS sévère.**

Références : Jurek L *et al*. Le syndrome sérotoninergique : une revue actualisée de la littérature. *Rev Med Interne*. 2019 ;40 :98-104 | Orphanet – syndrome sérotoninergique - https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=43116&Lng=FR | Radomski *et al*. An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. *Medical hypotheses*. 2000 ;55(3) : 218-224. | Dunkley *et al*. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *Qjm*. 2003 ;96(9), 635-642.

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.

...

Anti épileptiques et grossesse :

- Mise en place d'un comité d'experts sur le renforcement des mesures de réduction des risques liés à l'exposition aux **antiépileptiques** au cours de la grossesse
- Publication d'un rapport de synthèse sur les données disponibles pour l'ensemble des antiépileptiques commercialisés en France, sur le risque de malformations et de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés pendant la grossesse.

L'analyse réalisée par l'ANSM détaille pour chaque antiépileptique les risques potentiels, avérés ou non, identifiés au regard des données actuellement disponibles et permet de les hiérarchiser en fonction du niveau de risque de malformations. Les résultats confirment que le valproate est l'antiépileptique le plus à risque. La fréquence globale ne semble pas être augmentée pour la lamotrigine, le lévotiracétam et l'oxcarbazépine (avec un niveau de données disponibles différent suivant la substance). Concernant le risque de troubles neuro-développementaux, les données restent actuellement limitées pour les antiépileptiques autres que le valproate et ne permettent pas, à ce stade, de conclusion définitive.

...

XELJANZ® (tofacitinib) : L'Agence européenne des médicaments (EMA) a lancé une réévaluation du rapport bénéfice/risque de XELJANZ® (tofacitinib). Dans l'attente, le comité de pharmacovigilance européen (PRAC) recommande aux médecins de ne plus prescrire XELJANZ® (tofacitinib) à la dose de 10mg deux fois par jour chez les patients à risque élevé d'embolie pulmonaire.

Cette recommandation fait suite à l'observation d'un risque accru d'embolie pulmonaire et de décès chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par la spécialité Xeljanz® (tofacitinib) à des doses élevées (10mg, deux fois par jour) dans le cadre d'un essai clinique. Tofacitinib en association avec du méthotrexate (MTX) est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux. Il est également indiqué en association au MTX dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal, et dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel, soit à un agent biologique.

...

Anticoagulants Oraux Directs (AODs) (**apixaban (ELIQUIS®)**, **rivaroxaban (XARELTO®)**, **dabigatran (PRADAXA®)** et **edoxaban* (LIXIANA®/ROTEAS®)** **non recommandés chez les patients présentant un Syndrome des Antiphospholipides (SAPL).**

Une augmentation du risque de récurrence d'événements thrombotiques a été observée chez des patients traités par rivaroxaban dans le cadre d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL). Les autres AODs (apixaban, edoxaban* et dabigatran etexilate) pourraient également augmenter ce risque par rapport aux antivitamines K (AVK) tels que la warfarine.

Les AODs ne sont donc pas recommandés chez les patients présentant un SAPL, et plus particulièrement chez les patients à haut risque d'événements thrombotiques (patients positifs aux 3 tests antiphospholipides : anticoagulant lupique, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2 glycoprotéine I).

La poursuite d'un traitement par AOD pour prévenir les récurrences thromboemboliques chez des patients présentant un SAPL doit être réévaluée, en particulier chez les patients à haut risque thrombotique, et un traitement de relais avec un AVK doit être envisagé.

*Non commercialisé en France

...

Alemtuzumab (LEMTRADA®) : Restrictions d'utilisation en raison d'effets indésirables graves.

L'EMA réexamine actuellement le rapport bénéfices-risques de l'**alemtuzumab (LEMTRADA®)** pour le traitement de la sclérose en plaques suite à des notifications de réactions cardiovasculaires graves, d'hépatites auto-immunes nouvellement identifiées et de lymphohistiocytoses hémophagocytaires.

Les mesures de restrictions d'utilisation suivantes ont été convenues jusqu'à la finalisation de cette évaluation par l'EMA :

Le traitement de tout nouveau patient ne doit être instauré que chez des patients adultes atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP-RR) très active, malgré un traitement complet et bien conduit avec au moins deux autres traitements de fond, ou chez des patients adultes atteints de SEP-RR très active pour lesquels tout autre traitement de fond est contre-indiqué ou inadapté.

Les signes vitaux des patients recevant un traitement par alemtuzumab, y compris la pression artérielle, doivent être surveillés avant et régulièrement pendant la perfusion d'alemtuzumab. Si des changements cliniquement significatifs sont observés au niveau des fonctions vitales, l'interruption de la perfusion et une surveillance supplémentaire, y compris la réalisation d'un ECG, doivent être envisagées.

Avant et pendant le traitement, la fonction hépatique doit être évaluée.

En cas de symptômes d'atteinte hépatique ou d'autres réactions immunitaires graves, le traitement doit uniquement être ré-administré après une évaluation rigoureuse.

...

Antibiotiques de la famille des **quinolones et fluoroquinolones administrés par voie systémique ou inhalée : risque d'effets indésirables invalidants, durables et potentiellement irréversibles et restrictions d'utilisation**

L'EMA a réévalué ces antibiotiques, en raison du risque d'effets indésirables graves, durables (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, affectant principalement le système musculo-squelettique et le système nerveux.

A la suite de cette réévaluation, le comité de pharmacovigilance européen (PRAC) a jugé que le rapport bénéfice-risque des quinolones est désormais défavorable. La spécialité APURONE® (fluméquine), seule quinolone commercialisée en France sera donc retirée du marché.

Pour les fluoroquinolones, le PRAC recommande 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 utilisés.

L'utilisation concomitante de corticoïdes et de fluoroquinolones doit être évitée (augmentation du risque de tendinopathies).

...

Bélimumab (BENLYSTA®) : Une augmentation du risque de troubles psychiatriques graves (tels que dépression, idées ou comportement suicidaire, y compris des suicides ou automutilation) a été observée dans des essais cliniques chez des patients atteints de lupus systémique et traités par bélimumab associé à un traitement standard. Les médecins doivent soigneusement évaluer le risque de dépression, d'idées ou comportement suicidaire ou d'automutilation, en tenant compte des antécédents médicaux du patient et de son état psychiatrique, avant le début d'un traitement par BENLYSTA®, et surveiller le patient pour détecter tout nouveau symptôme de troubles psychiatriques pendant le traitement. Les médecins doivent informer leurs patients et les soignants de la nécessité de consulter rapidement un professionnel de santé en cas de survenue ou d'aggravation d'une dépression, d'idées ou comportement suicidaire ou d'automutilation.





...

Acétate de cyprotérone (ANDROCUR® et ses génériques) et risque de méningiome

En complément des actions menées depuis juin 2018 pour réduire le risque de méningiome associé à ces médicaments une enquête de pharmacovigilance et une étude épidémiologique à partir des données de l'Assurance Maladie ont été réalisées. Les résultats présentés le 18/06/2019 mettent notamment en évidence, parmi 298 cas une importante prescription hors autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les indications acné et/ou contraception (56% des cas), la localisation préférentielle des méningiomes sur la base du crâne (67% des cas) et une longue durée d'exposition de 14,7 ans en moyenne.

L'évolution des méningiomes n'est pas connue dans 52 % des cas. Pour 215/298 patient(e)s, le traitement a été arrêté. Parmi elles, 75 n'ont pas été opérées et une régression a été observée dans la moitié de ces cas renseignés. Le taux de prise en charge chirurgicale pour les cas diagnostiqués avant 2014 est de 74 % et diminue à 59 % par la suite, ce qui tend à montrer une modification des pratiques en faveur de l'arrêt de l'acétate de cyprotérone et une surveillance rapprochée par IRM cérébrale plutôt qu'une chirurgie d'emblée. Cette enquête rapporte également quelques cas de développement de méningiomes pendant la grossesse alors même que le traitement a été arrêté plusieurs années auparavant.

Une fiche d'information sur **ANDROCUR® (acétate de cyprotérone)** et ses génériques et le risque de méningiome devra désormais être remise par les prescripteurs à leurs patients. Par ailleurs la délivrance de ces médicaments en pharmacie sera obligatoirement soumise à la présentation d'une attestation annuelle d'information signée par le patient et co-signée par son médecin prescripteur, à compter du 1^{er} juillet 2019 pour les nouveaux traitements et du 1^{er} janvier 2020 pour les renouvellements.

...

La dompéridone est un médicament prescrit en France pour le soulagement des nausées et des vomissements. L'ANSM surveille attentivement ce médicament en raison de ses effets indésirables, notamment ses effets cardiaques rares mais potentiellement graves (torsades de pointe), et en informe régulièrement les professionnels de santé. Dans le cadre de la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la dompéridone conduite par l'Agence européenne des médicaments (EMA) en 2014, une étude d'efficacité chez l'enfant de moins de 12 ans avait été demandée. Les résultats de cette étude, présentés cette année, n'ont pas montré de différence d'efficacité par rapport au placebo. En raison de ce manque d'efficacité et de ses effets indésirables, l'utilisation de la dompéridone est donc désormais restreinte aux adultes et adolescents de plus de 12 ans et pesant plus de 35kg. A cette occasion, l'ANSM souhaite également rappeler le bon usage de la dompéridone.

...

Bilan de Pharmacovigilance de l'ENTRESTO®

L'ENTRESTO® est une association du valsartan, un antagoniste de l'angiotensine II (ARA II) et du sacubitril, un pro médicament dont le métabolite inhibe la néprilysine, une enzyme dégradant les peptides natriurétiques, l'adrénomédulline, la bradykinine, la substance P, le Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) et l'angiotensine. Il est le premier inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (« Angiotensin Receptor and Neprilysin Inhibitor », ARNI). Ses effets pharmacodynamiques sont donc une vasodilatation, une augmentation de la diurèse et de la natriurèse, une majoration de la filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal avec inhibition de l'activité des systèmes rénine angiotensine aldostérone et orthosympathique. L'essai clinique pivot (PARADIGM-HF) dans l'insuffisance cardiaque chronique a montré une baisse significative de la mortalité versus enalapril seul. Il est indiqué « chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite ($\leq 35\%$) ». Son SMR est « important » et l'ASMR de niveau IV (« mineur »).

Le second suivi de pharmacovigilance de ses effets indésirables (EI) survenus en France du 1^{er} juin 2017 au 31 août 2018, réalisé par le CRPV de Toulouse, a retrouvé les principaux EI déjà décrits dans le premier suivi : 98 notifications d'hypotension artérielle (qui est l'EI le plus fréquent), 93 altérations de la fonction rénale, 62 observations de prurit, 59 cas de diarrhées, 33 EI à type de toux, 21 hyperkaliémies et 15 angioedèmes. Dans ce suivi, 11 interactions médicamenteuses avec un IEC ont été notifiées pour non-respect du wash-out obligatoire entre l'arrêt d'un IEC et l'initiation de l'ENTRESTO® ou encore pour association d'ENTRESTO® avec un IEC. Il n'a pas été fait mention d'EI « inattendu » d'importance clinique majeure.

Le CRPV souhaite rappeler le risque accru d'angioedème en cas d'association d'ENTRESTO® avec un IEC (association contre-indiquée) et l'absolue nécessité de respecter le délai de 36 heures entre la dernière prise d'IEC et l'initiation d'ENTRESTO® ou entre l'arrêt d'ENTRESTO® et la reprise d'IEC.

...

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a été informée de plusieurs erreurs médicamenteuses liées à une confusion entre les deux spécialités **SIKLOS® (hydroxycarbamide) 100 mg et SIKLOS® (hydroxycarbamide) 1000 mg**, notamment des erreurs de délivrance ayant pu entraîner des effets indésirables graves.

...

La formulation comprimé de **LYNPARZA® (olaparib)** est disponible depuis le 11 juin 2019 en Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) et en pharmacie d'officine. La formulation gélule de LYNPARZA® (olaparib) est disponible en PUI et en pharmacie d'officine. LYNPARZA® gélules et LYNPARZA® comprimés NE sont PAS

substituables sur une base de milligramme à milligramme en raison des différences de posologie et de biodisponibilité de chaque formulation

...

Une nouvelle spécialité contenant de l'argatroban est distribuée sur le marché français depuis le 3 juin 2019 : **ARGATROBAN ACCORD® 1 mg/mL** solution pour perfusion. Il s'agit d'une spécialité destinée exclusivement au marché hospitalier. L'argatroban est un agent anti thrombotique indiqué en tant qu'anticoagulant chez les adultes ayant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II, nécessitant un traitement anti thrombotique par voie parentérale.

...

A la suite d'un changement d'usine de fabrication, les comprimés de **SINEMET® (lévodopa/carbidopa) 100mg/10mg** et de **SINEMET® (lévodopa/carbidopa) 250mg/25mg** sont modifiés, respectivement à partir de juin 2019 et de mi-juillet 2019. Les modifications portent sur la composition et l'apparence des comprimés.

...

DECONTRACTYL® (méphénésine) : retrait des autorisations de mise sur le marché à compter du 28 juin 2019. En raison des effets indésirables déclarés, en particulier des cas d'abus et de dépendance et au regard du manque de données sur l'efficacité de ces traitements, l'ANSM a décidé de retirer les autorisations de mise sur le marché des spécialités DECONTRACTYL® 500 mg, comprimé et DECONTRACTYL® Baume.

...

GENVOYA® (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, ténofovir alafénamide) STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, ténofovir disoproxil) : Risque accru d'échec virologique et secondairement de transmission de l'infection VIH de la mère à l'enfant en raison d'une réduction de l'exposition pharmacocinétique à l'elvitegravir (« boosté par le cobicistat ») au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse.

...

Lapatinib (TYVERB®) : Mise à jour importante du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

L'indication thérapeutique (rubrique 4.1 du RCP) du TYVERB® a été modifiée pour rétablir l'information sur l'absence de données d'efficacité du lapatinib par rapport au trastuzumab, lorsqu'ils sont tous les deux utilisés en association avec un inhibiteur de l'aromatase, chez les femmes ménopausées atteintes de cancers du sein métastatiques avec récepteurs hormonaux positifs précédemment traitées par du trastuzumab ou un inhibiteur de l'aromatase.

Revue de la littérature

Bosco-Lévy et al. Safety of levonorgestrel 52mg intrauterine system compared to copper intrauterine device: a population-based cohort study. Contraception 2019

Les dispositifs intra-utérins (DIU) au cuivre et au lévonorgestrel sont des méthodes de contraception efficaces. En mai 2017, un phénomène de médiatisation et de notification massif d'effets indésirables avec les DIU au lévonorgestrel a rendu nécessaire l'ouverture d'une enquête de pharmacovigilance. En complément, les auteurs ont réalisé une analyse à partir d'une base de données de l'assurance maladie française (l'EGB, Echantillon Général des Bénéficiaires) pour caractériser les femmes porteuses de DIU au lévonorgestrel *versus* celles porteuses de DIU au cuivre et comparer la fréquence de survenue de certains effets (décès toutes causes confondues, hospitalisations toutes causes confondues, grossesses ectopiques, maladies inflammatoires pelviennes ou infections, perforation de l'utérus, retrait du DIU, initiation de médicaments neuropsychiatriques ou nouvelles consultations psychiatriques) entre ces 2 populations. Une cohorte de femmes âgées de 20 à 55 ans ayant fait l'objet d'un remboursement pour un DIU (cuivre ou lévonorgestrel) entre 2010 et 2014

sans antécédent de remboursement retrouvé au cours des deux années précédant la date d'inclusion a été constituée. Les comparaisons ont été effectuées après appariement selon un score de propension pour équilibrer les deux groupes sur les critères sociodémographiques et les caractéristiques cliniques pour réduire au minimum les facteurs de confusion. L'analyse a été faite à l'aide d'un modèle de Cox. Un total de 9 318 utilisatrices de DIU au lévonorgestrel (âge moyen 36,2 +/- 6,8 ans) a été apparié à 10 185 utilisatrices de DIU au cuivre (âge moyen 35,4 +/- 7,1 ans). Après l'appariement et l'ajustement selon l'âge, les utilisatrices de DIU au lévonorgestrel présentaient un risque légèrement plus élevé d'initiation d'un médicament anxiolytique (HR 1,08, IC95%, 1,01-1,15) et de retrait du DIU (HR 1,05, IC95% 1,01-1,10) comparativement aux utilisatrices de DIU au cuivre, sans différences pour les autres paramètres étudiés. Ces résultats corroborent les conclusions d'une publication anglaise récente (Slattery et al. Cohort study of psychiatric adverse events following exposure to Levo-

norgestrel-containing intrauterine devices in UK general practice. *Drug Saf* 2018;1-8) et le signal potentiel de pharmacovigilance en provenance de différents pays sur la survenue de troubles anxieux chez les utilisatrices de DIU au lévonorgestrel. Il est cependant difficile d'exclure que les associations significatives mises en évidence soient liées aux différences dans les caractéristiques des femmes qui ont choisi chaque type de DIU.

 Cette étude pharmacoépidémiologique met en évidence une augmentation modérée de mise sous médicaments anxiolytiques dans la cohorte de femmes porteuses d'un DIU au lévonorgestrel comparativement aux femmes porteuses d'un DIU au cuivre. Un signal de pharmacovigilance a été porté à l'agence Européenne du médicament puisque l'anxiété n'est pas référencée dans le RCP des DIU au lévonorgestrel.

Orion K et al. Kounis syndrome: A retrospective analysis of individual case safety reports from the international WHO database in pharmacovigilance. Int J Clin Pharmacol Ther. 2019 May; 57(5):240-248.

Le Syndrome de Kounis (SK) est un syndrome coronarien aigu d'origine immuno-allergique. Plusieurs types sont décrits : le type I (72,6%) qui correspond à un spasme coronaire, le type II (22,3%) à un infarctus du myocarde et le type III (5,1%) à une thrombose de stent¹.

La prise en charge consiste en la restauration de la circulation coronaire mais également au contrôle de la réponse allergique.

Les facteurs déclenchants de cette réaction immuno-allergique sont certains aliments, les piqûres d'insectes, mais également certains médicaments. A ce jour, les bêta-lactamines et les AINS en sont les classes médicamenteuses les plus pourvoyeuses.

Les auteurs ont réalisé une étude dans la base internationale de pharmacovigilance sur tous les SK rapportés entre 1968 et fin 2017. Le premier cas notifié en pharmacovigilance date de 2009. Au total, 403 SK ont été enregistrés dont 370 (92%) cas graves. L'âge médian était de 57 ans [2-99] et les hommes étaient principalement concernés (2/3).

Sur les 536 médicaments considérés comme suspects, 108 substances différentes ont été retrouvées. Les antibiotiques étaient les

plus représentés avec 36% des médicaments suspects (dont 18,4% pour l'amoxicilline associée ou non à l'acide clavulanique), puis les antalgiques (26,9%) avec une majorité d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (18,3%), les anti-neoplasiques (6%), les médicaments prescrits dans les troubles cardiaques (4,3%) et les produits de contraste (3%).

Parmi les 41 cas pour lesquels le délai entre le début du traitement et l'apparition du syndrome de Kounis était connu, 32 avaient un délai compris entre 0 et 1 jour, un délai supérieur à 7 jours a parfois été observé.

Les signaux de disproportionnalité (IC = Information Component) ont été recueillis pour chacun des médicaments suspects. L'IC compare, pour un effet indésirable donné, sa fréquence avec le médicament étudié et sa fréquence avec l'ensemble des autres médicaments. Un IC025 (borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de l'IC) positif indique qu'une association médicament-effet indésirable est notifiée de manière plus fréquente que ce qui est attendu. Parmi les antalgiques, le métamizole (antalgique-antipyrétique retiré du marché) arrive en tête (IC025 = 3,60) devant

l'ibuprofène (IC025 = 2,85). L'amoxicilline associée ou non à l'acide clavulanique a respectivement un IC025 de 3,64 et 3,60.

Les mécanismes impliqués seraient la dégranulation des mastocytes et le relargage de médiateurs inflammatoires suite à une réaction antigène-anticorps ou une activation du système du complément. Les mastocytes pourraient infiltrer les plaques déjà formées, libérer certains médiateurs prothrombotiques et vasoconstricteurs, qui pourraient provoquer une érosion de ces plaques. De plus, l'histamine serait impliquée dans la survenue des spasmes coronaires.

 Les antibiotiques, les anti-inflammatoires et les antalgiques sont les médicaments les plus souvent rapportés dans les cas de Syndrome de Kounis. Une augmentation des déclarations ces dernières années démontre une meilleure connaissance de cet effet indésirable, qui reste malgré tout peu connu.

¹ Abdelghany M, et al. *Int J Cardiol.* 2017; 232: 1-4.



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

Mr Béranger LARGEAU, 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 attaché

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

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.