



# VigipharmAmiens



SOMMAIRE	PAGE
<b>1. INFOS DE L'ANSM, DE L'EMA, DE LA FDA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b>	<b>2</b>
A/ Pictogramme d'avertissement sur les risques de la prise de certains médicaments au cours de la grossesse	2
B/Rappel des risques liés à la prise d'IEC/ARAII pendant la grossesse : déconseillés lors du 1 <sup>er</sup> trimestre formellement contre-indiqués lors des 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres	2
C/Finastéride : prendre en compte le risque de dépression et d'idées suicidaires	3
D De nouvelles contre-indications cardiaques à l'utilisation du fingolimod (Gilenya®)	3
E/Arrêt de commercialisation du Cytotec® (misoprostol)	4
F Réévaluation des données de sécurité des dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel (Miréna®, Jaydess®)	4
G/Lopéramide (Imodium®, Arestal®) : risques de troubles du rythme cardiaque.	5
<b>2-AMELIORATION ENCORE INSUFFISANTE DES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE DU VALPROATE</b>	<b>5</b>
<b>3-CONSOMMATION DE MEDICAMENTS AU COURS DE LA GROSSESSE EN FRANCE</b>	<b>6</b>
<b>4- CHANGEMENT DE FORMULATION DE LA LEVOTHYROXINE. L'EXPERIENCE DE LA NOUVELLE ZELANDE</b>	<b>6</b>
<b>5- 15<sup>ème</sup> JOURNEE REGIONALE DE PHARMACOVIGILANCE</b>	<b>7</b>
<b>6- REFLETS DE LA LITTERATURE</b>	<b>9</b>

**Rappel :** Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien ayant constaté un effet indésirable doit en faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance, Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer (Article R5121-161 du CSP).

Les anciens numéros sont disponibles sur notre site web :

<http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens>

Pour les références citées dans les reflets de la littérature : <https://www.zotero.org/vigipharmamiens/items>



**CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE**  
 CHU Amiens Picardie Hôpital Sud 80054 AMIENS CEDEX 1  
 Tél : 03 22 08 70 96 / 03 22 08 70 92 Fax : 03 22 08 70 95  
 Courriel : pharmacovigilance@chu-amiens.fr



Rédacteur en chef : Pr. M. ANDRÉJAK. Ont également participé à ce numéro :

K. Masmoudi, B. Batteux, Y. Bennis, C. Gonzalez, V. Gras, H. Masson, J. Moragny,

Site internet et archives : [www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens](http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens)

La revue VIGIPHARMAMIENS est élaborée sans financement externe et sans conflit d'intérêt.

# 1- INFOS DE L'ANSM, DE L'EMA, DE LA FDA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

## A/ Pictogramme d'avertissement sur les risques de la prise de certains médicaments au cours de la grossesse

Le Ministère des Solidarités et de la Santé vient de communiquer sur l'entrée en vigueur effective à compter du 17/10/2017 du **pictogramme** des médicaments à risque pendant la grossesse (application d'un décret du 14 avril 2017 puis d'un arrêté du 5 mai 2017) dont les deux premières applications ont concerné le valproate et ses dérivés, voir VigipharmAmiens d'août – septembre 2016) avec deux modèles :

- Un **pictogramme « danger » (en triangle)** qui signale que le médicament doit être utilisé uniquement s'il n'y a pas d'autre médicament disponible,
- Un **pictogramme « interdit » (rond barré)** qui signale aux patientes que le médicament ne doit pas être utilisé

Sont de plus disponibles sur le site du ministère un **document questions-réponses**, un **dépliant à remettre aux patientes** et une **affichette pour les salles d'attente**.

Il est rappelé que toute femme enceinte prenant un médicament comportant l'un de ces deux pictogrammes ne doit pas arrêter son traitement sans consulter au préalable son médecin, sa sage-femme ou s'informer auprès de son pharmacien.

Selon la Direction Générale des services de la santé, **60% des spécialités actuellement disponibles sur le marché français sont concernés par ce pictogramme (1/3=interdit et 2/3=danger)**.

Les boîtes de médicaments s'adaptent pour améliorer la visibilité de l'information contenue dans les notices sur les risques des médicaments pris durant la grossesse – Communiqué – Site Ministère des Solidarités et de la Santé 13 octobre 2017

Questions-réponses sur le pictogramme « femmes enceintes » Site Ministère des Solidarités et de la Santé 13 octobre 2017.

La présence de ces pictogrammes va certainement amener à de nombreuses interrogations de vos patientes. N'hésitez surtout pas à nous contacter pour vous aider à répondre au mieux aux questions posées à ce sujet.

## B/Rappel des risques liés à la prise d'IEC/ARAII pendant la grossesse : déconseillés lors du 1<sup>er</sup> trimestre formellement contre-indiqués lors des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres

Les IEC et les ARA II qui sont formellement contre-indiqués pendant les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse et déconseillés pendant le 1<sup>er</sup> trimestre font encore l'objet d'utilisation chez la femme enceinte. Ceci justifie une nouvelle communication de l'ANSM.

Celle-ci rappelle que :

- d'une part, **pendant la période fœtale (2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre)**, le risque se situe plus particulièrement au niveau de la fonction rénale avec **diminution du liquide amniotique** (oligoamnios, voir anamnios) pouvant être associé à un **retard d'ossification de la voûte crânienne** et entraîner une mort fœtale in utero. **A la naissance, risque d'insuffisance rénale irréversible d'hypotension artérielle et d'hyperkaliémie.**

- d'autre part, en cas de prise pendant le premier trimestre, la possibilité moins bien documentée d'embryotoxicité avec des **malformations congénitales** en particulier cardiaques (selon essentiellement une étude de 2006 (2)).

Des recommandations sont par ailleurs faites aux femmes en âge de procréer (qui prendront par ailleurs conscience du problème à la vue du pictogramme « interdit pendant la grossesse » qui sera apposé sur les boîtes de ces médicaments).

En France, 13 principes actifs appartiennent à la classe IEC (10 actuellement) et 7 ARA II (tous commercialisés) ont une AMM avec des indications essentiellement dans l'HTA et l'insuffisance cardiaque.

1-Rappel IEC/ARA II et grossesse : ne jamais utiliser au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse, déconseillé au 1<sup>er</sup> trimestre – Point d'information 18 octobre 2017

2-Cooper WO et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. N Engl J Med 2006 ; 354 : 2443-2451.

### **C/ Finastéride (Propézia® et génériques, Chibro-Proscar® et génériques) : prendre en compte le risque de dépression et d'idées suicidaires**

Le finastéride est un inhibiteur spécifique de la 5- $\alpha$  réductase de type 1 (enzyme qui permet la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone son métabolite actif). Ses deux indications sont d'une part :

- A la dose de 1mg, le traitement de l'alopecie androgénétique chez les hommes de 18 à 40 ans (Propézia® et génériques)
- A la dose de 5mg, le traitement (en 2<sup>ème</sup> intention) des manifestations fonctionnelles l'adénome prostatique en l'absence de tout retentissement sur le haut appareil urinaire et celui du risque de rétention aiguë d'urines chez les patients ayant des symptômes modérés à sévères d'hypertrophie bénigne de prostate (Chibro-Proscar).

Des effets indésirables neuro psychiatriques à type de dépression et d'idées suicidaires ont été rapportés et récemment une étude rétrospective de cohorte canadienne qui, sans mettre en évidence une majoration du risque de suicide, retrouvait une incidence nettement augmentée de dépression (risque presque doublé) et d'automutilation, étude dont nous avons fait état dans le VigipharmAmiens d'avril – mai 2017 (1, 2). Ceci amène l'EMA à ce qu'une information sur ce risque soit clairement indiquée dans le RCP de ces médicaments avec la nécessité d'interrompre tout traitement par finastéride en cas de survenue de troubles psychiatriques. Par ailleurs, il est rappelé le risque de troubles sexuels sous finastéride (diminution de libido, troubles de l'érection et de l'éjaculation) qui peuvent persister après l'arrêt du médicament (3). Enfin, il existe un autre inhibiteur de 5 $\alpha$ -réductase, le dutastéride (Avodart®) indiqué seulement dans le traitement des symptômes liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate.

- (1) VigipharmAmiens avril – mai 2017. Inhibiteurs de la 5  $\alpha$  réductase utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate : des effets indésirables neuropsychiques ?
- (2) Welk B et al Association of suicidality and depression with 5 $\alpha$ -reductase inhibitors JAMA Int Med 2017 ; 177 :683-91.
- (3) ANSM. Finastéride: surveiller le risque de dépression et d'idées suicidaires. Point d'information. 26/10/2017.

### **D/ De nouvelles contre-indications cardiaques à l'utilisation du fingolimod (Gilenya®)**

Le fingolimod (modulateur des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate) est indiqué dans des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente.

L'existence de troubles du rythme grave est mentionnée dans le RCP de ce médicament. L'analyse de cas d'arythmie ventriculaire polymorphe (dont un certain nombre d'évolution fatale) a amené l'EMA et l'ANSM à définir des contre-indications visant à réduire ce risque :

- Survenue au cours des six derniers mois des événements suivants : infarctus de myocarde, angor instable, AVC, accidents ischémiques transitoires, insuffisance cardiaque décompensée (justifiant une hospitalisation) ou de classe III/IV de la NYHA
- Arythmies cardiaques sévères nécessitant la prise d'anti-arythmiques de classe Ia (comme quinidine, procainamide, disopyramide) ou III (amiodarone, sotalol, ibutilide, dofétilide)
- Bloc auriculo-ventriculaire de second degré type Mobitz II ou de 3<sup>ème</sup> degré, et maladie sinusale en l'absence de port de pace-maker

- QTc initial  $\geq$  500 msec.

Pour rappel, les patients traités par fingolimod doivent bénéficier lors de la 1<sup>ère</sup> administration d'une surveillance en hospitalisation de jour avec ECG et mesure de la PA avant et 6 h après la prise.

Des précisions ont par ailleurs été apportées dans la RCP à la rubrique « mises en garde et précautions d'emploi » en ce qui concerne les effets immunosuppresseurs du fingolimod qui peuvent être à l'origine d'infections graves et de cancers.

ANSM. Fingolimod (Gilenya®) : contre-indications chez les patients présentant des maladies cardiaques. 6 novembre 2017.

#### **E/ Arrêt de commercialisation du Cytotec® (misoprostol)**

Les laboratoires Pfizer qui commercialisent en France depuis 1987 la spécialité Cytotec®, (misoprostol cp à 200µg) vient d'annoncer l'arrêt de cette commercialisation qui sera effectif à la date du 1<sup>er</sup> mars 2018.

Le misoprostol est un analogue de synthèse de la PGE1 qui, sous le nom de spécialité Cytotec®, a depuis 1986 une indication dans le traitement de l'ulcère gastrique ou duodéal évolutif et le traitement préventif des lésions gastriques et duodénales induites par les AINS chez les sujets à risque (âge > 65 ans d'ulcère sous AINS) pour lesquels un traitement AINS est indispensable. Avec l'arrivée des IPP, ce médicament n'est que très peu utilisé dans ses indications reconnues. Il l'est bien davantage dans des indications obstétricales soit dans le cadre de l'interruption de grossesse volontaire (IVG) ou médicale intra utérine (IMG), cette indication étant reconnue pour deux spécialités orales à base de misoprostol (Gymiso® cp à 200µg et MisoOne® cp à 400 µg) en association à la mifépristone qui est un antagoniste de la progestérone avant le 50<sup>ème</sup> jour de grossesse, soit pour la préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du 1<sup>er</sup> trimestre.

En pratique, Cytotec® était surtout utilisé soit pour déclencher une IVG, soit comme moyen de déclenchement des accouchements en fin de grossesse à partir de 37 semaines d'aménorrhée. Ce type d'utilisation était proposé dans de nombreux pays dont la France par les collègues professionnels d'obstétrique. Il est rappelé que cette utilisation hors AMM qui a aussi été proposée par voie vaginale peut être à l'origine de troubles du rythme fœtaux et de ruptures utérines.

Il est également rappelé qu'une seule spécialité à base de prostaglandine a une indication pour le déclenchement du travail à terme, le dinoprostone sous la forme du système de diffusion vaginale Propess®. Enfin, il a été demandé aux laboratoires qui commercialisent Gymiso® et MisoOne® d'augmenter leur production pour faire face aux besoins (dans le domaine de l'IVG médicamenteuse).

Un groupe de travail multidisciplinaire a été mis en place le 20 novembre pour préciser les mesures à mettre en place dans le champ de l'interruption de grossesse (IVG, IMG, fausses couches...) et celui du déclenchement du travail à terme.

ANSM. Cytotec (misoprostol) : arrêt de commercialisation à compter du 1<sup>er</sup> mars 2018. Communiqué du 20/10/2017.

ANSM. Cytotec (misoprostol) : réunion de concertation avec les acteurs concernés dans le contexte de l'arrêt de commercialisation au 1<sup>er</sup> mars 2018. Point d'information 22/11/2017

#### **F/ Réévaluation des données de sécurité des dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel (Miréna®, Jaydess®)**

Ces deux dispositifs intra-utérins (DIU) sont indiqués pour la contraception ainsi que pour la prise en charge de ménorragies fonctionnelles sans cause décelable. Ils sont actifs pendant 5 ans pour Mirena® et 3 ans pour Jaydess®.

Le nombre de signalements d'effets indésirables avec ces DIU a augmenté de façon importante au cours des derniers mois (2700 entre le 15/05 et le 04/08/2017 dont 870 correspondant à des **symptômes d'anxiété**). Une enquête de pharmacovigilance vient d'analyser ces déclarations. La plupart de celles-ci concernaient Miréna (seulement 67 déclarations avec Jaydess) et des effets déjà

connus (et mentionnés dans la notice d'information) comme **les céphalées, la dépression, la perte de cheveux, les douleurs abdominales, la baisse de la libido, les bouffées de chaleur et la prise de poids**. D'autres effets indésirables ont été identifiés et seront ajoutés dans la notice destinée aux patientes : **asthénie, séborrhée**.

D'autres font l'objet d'une évaluation complémentaire : douleurs articulaires, érythème noueux, psoriasis et hypertension intracrânienne (point également réévalué au niveau européen).

De nombreux cas d'**anxiété** ont été recensés. Ils ont fait l'objet d'une évaluation sur la base de données de l'assurance maladie EGB. Il en ressort qu'il apparaît exister une augmentation faible mais significative de la prescription d'anxiolytiques chez les femmes avec un dispositif Mirena® par rapport à l'utilisation d'un dispositif au cuivre. Ces résultats ont été transmis à l'Agence Européenne du Médicament qui considère que les données sont encore insuffisantes pour établir une relation avérée entre utilisation d'un stérilet au lévonorgestrel et anxiété isolée, attaque de panique, troubles du sommeil, agitation, troubles de l'humeur pouvant être considérés comme liés à la dépression ou à l'humeur dépressive, effets déjà mentionnés dans le RCP et dans la notice. Les données concernant le risque d'arthralgies sont enfin insuffisantes à l'heure actuelle pour justifier qu'elles soient mentionnés dans ces documents.

Point d'information ANSM : Mirena et Jaydess : information sur la réévaluation des données de sécurité de ces dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel (DIU-LNG). Novembre 2017.

### **G/ Lopéramide (Imodium®, Arestal®) : risques de troubles du rythme cardiaque. Alerte de l'Agence de Britannique du médicament (MHRA)**

Alerte de l'Agence britannique du médicament concernant un risque de trouble du rythme avec cet anti-diarrhéique opiacé ne traversant pas la barrière hémato-encéphalique aux doses thérapeutiques, pour lequel une inhibition de canaux sodiques a pu être démontrée.

Il est fait état de 16 cas enregistrés en Grande Bretagne (pour des doses excessives lorsqu'elles étaient connues). Cinq cas d'évolution fatale (mais association à des réactions anaphylactiques ou à une pathologie cardiaque et, dans un cas, prise de très fortes doses). Renforcement prévu de l'information sur les risques de la prise de fortes doses.

Agence MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) Grande Bretagne sept 2017.

## **2- AMELIORATION ENCORE INSUFFISANTE DES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE DU VALPROATE**

Les résultats d'une enquête réalisée par les laboratoires Sanofi Aventis à la demande de l'ANSM ont été publiés le 20 octobre 2017. Le but était de faire le point sur la mise en application des mesures mises en place en mai 2015 concernant la prescription et la délivrance des médicaments contenant du valproate ou un dérivé (Dépakine®, Dépakine Chrono® 500, Micropakine®, et génériques, Dépakote®, Dépamide®) pour réduire les risques liés à leur utilisation pendant la grossesse.

Il s'agit en particulier des conditions de prescription et de délivrance (CPD) : présentation en pharmacie d'un formulaire d'accord de soin cosigné par la femme en âge de procréer avec le médecin spécialiste associé à une ordonnance de ce spécialiste datant de moins d'un an.

D'après cette enquête menée auprès de deux échantillons de plus de 200 pharmacies, menée entre avril-juin 2016 puis entre avril-juillet 2017, « **dans la moitié des cas, les conditions de prescription et de délivrance du valproate ne sont pas réunies, alors même que ces conditions sont impératives** », comme indiqué par le directeur de l'ANSM à l'occasion d'un point presse.

Pour la grande majorité des délivrances médicamenteuses, **l'ordonnance d'un spécialiste** était présentée par les patientes dans 81% des cas en 2017 et 75% des cas en 2016. **Le formulaire d'accord de soins n'était présenté que pour 50% des dispensations en 2017**, versus 33% en 2016.

Enfin, le taux de respect de ces mesures est plus élevé pour l'épilepsie que pour les troubles bipolaires (51% contre 43%). La région île de France présente un taux de respect particulièrement faible (39%).

L'ANSM rappelle que la mise en œuvre de ces CPD par les professionnels de santé est obligatoire.

Une nouvelle enquête est prévue en 2018.

- (1) Médicaments contenant du valproate : le niveau d'application des conditions de prescription et de délivrance est insuffisant – Communiqué (20 octobre 2017).
- (2) Evaluation auprès des pharmaciens d'officine des mesures de minimisation du risque consistant en des nouvelles conditions de prescription et de délivrance (CPD) du valproate : enquête réalisée par Sanofi Aventis France (Avril-juillet 2017) – Synthèse ANSM (20 octobre 2017).

### **3- CONSOMMATION DE MEDICAMENTS AU COURS DE LA GROSSESSE EN FRANCE**

Une étude publiée récemment (1,2) a évalué la prescription médicamenteuse chez la femme enceinte en France entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 décembre 2014 à partir des données de l'Assurance-Maladie (base EGB du SNIIRAM (Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance-Maladie)).

Il ressort de cette étude sur 28491 femmes enceintes qu'**en moyenne 9 médicaments (de 5 à 13) sont prescrits durant la grossesse**. Ce taux est resté constant pendant la période étudiée (de 2011 à 2014) et est similaire à celui rapporté pour la période 2004-2012 en Haute Garonne à partir de la base de données EFEMERIS (Evaluation chez la Femme Enceinte des Médicaments et de leurs Risques) (3).

En ce qui concerne les médicaments recommandés, il est rapporté que la consommation des spécialités antianémiques surpasse largement la prévalence de l'anémie (72.5% pour 25% environ). Entre 2011 et 2014, la consommation des vitamines B9 et D, elles aussi recommandées, a augmenté de 10% tandis que le pourcentage de femmes vaccinées contre la grippe reste très marginal et n'a augmenté que de 1%.

L'exposition à des médicaments foetotoxiques ou tératogènes (embryotoxiques) bien que faible reste quant à elle encore trop excessive.

Sont plus particulièrement en cause les **AINS** et les **IEC/sartans**. Par comparaison avec les autres pays européens (à prendre avec précaution du fait des différences d'un pays à l'autre dans les modalités de remboursement et de constitution des bases de données) il ressort d'une méta-analyse que si le nombre de médicaments prescrits à la femme enceinte est en moyenne de 9 en France, il est de 8 aux Pays Bas, de 2 à 7 en Allemagne, autour de 2 en Italie, Etats Unis et Etats du Nord de l'Europe.

- (1) Surconsommation médicamenteuse des femmes enceintes en France (<http://presse.inserm.fr/surconsommation-medicamenteuse-des-femmes-enceintes-en-france/29879/>)
- (2) Demailly R et coll Prescription drug use during pregnancy in France : a study from the national health insurance permanent sample Pharmacoepidemiol Drug Saf 2017 (sept) ;26 :1126-34
- (3) Damase-Michel C et Coll. Evaluation des médicaments chez la femme enceinte : à propos de la base de données française EFEMERIS. Thérapie 2014 ;69 :91-100

### **4- CHANGEMENT DE FORMULATION DE LA LEVOTHYROXINE. L'EXPERIENCE DE LA NOUVELLE ZÉLANDE (NZ)**

En Nouvelle Zélande, la lévothyroxine commercialisée dans ce pays sous le nom d'Eltroxin® a fait l'objet il y a plus de 10 ans d'une modification de sa formulation (remplacement du lactose par de la cellulose) dans le but d'améliorer la stabilité dans le temps de l'hormone. Après la réalisation d'études de bioéquivalence et l'approbation de MEDSAFE (l'agence de sécurité du médicament de NZ), la nouvelle formule apparaît dans les officines de ce pays en juin 2007 (après une information diffusée

aux professionnels de santé). Les nouveaux comprimés avaient une taille, une forme et une couleur différentes de celles de l'ancienne formulation. Très rapidement, les déclarations de pharmacovigilance se multiplient passant de 14 en 30 ans avec l'ancienne formule à 1400 en 18 mois avec la nouvelle formule (pour 70000 patients traités en Nouvelle Zélande dont la population n'est que de 4.7 millions d'habitants). Certains effets peuvent correspondre à un problème d'hypo ou d'hyperthyroïdie (inadaptation de la dose aux besoins) mais d'autres apparaissent différents (conjonctivite, troubles gastro-intestinaux).

Cette crise sanitaire (« health scare ») a fait l'objet d'une analyse publiée dans le BMJ (1, 2) dont il est ressorti que **plusieurs facteurs avaient participé au vent de panique** qui, dans le pays, a suivi le changement de formule :

- Tout d'abord, le fait que **l'information** sur celui-ci était **très mal passée auprès des patients** qui avaient découvert le changement de formule au vu d'une nouvelle présentation du médicament auquel ils étaient habitués
- Puis, le rôle de la **couverture médiatique** avec des corrélations entre la présentation des effets indésirables pouvant être induits et les déclarations de ceux-ci les jours suivants et la variation du nombre d'une zone à l'autre de Nouvelle Zélande selon la couverture médiatique locale
- Enfin une défiance vis-à-vis des autorités sanitaires de leur pays

Six à neuf mois près la mise sur le marché de la nouvelle formule, le nombre des déclarations diminuait très nettement. En juin 2009 et malgré la mise sur le marché de deux nouvelles spécialités de lévothyroxine, 80% des patients prenaient sans problème la nouvelle formule d'Eltroxin®

- (1) Faasse K, Gamble G, Cundy T, Petrie Impact of television coverage on the number and type of symptoms reported during a health scare : a retrospective pre-post observational study BMJ Open 2012 ;17 août,2 (4)
- (2) Faasse K, Cundy T, Petrie KJ Medecine and the media thyroxine : anatomy of a health scare Br MedJ 2009,339 : b 5613.doi10.1136/bmj 5613

## **5- 15<sup>ème</sup> JOURNEE REGIONALE DE PHARMACOVIGILANCE**

Vous avez encore été nombreux à participer le 19 octobre dernier à la Journée Régionale de Pharmacovigilance (la 15<sup>ème</sup>) dont le thème central portait sur les **interactions médicamenteuses**.

L'invité d'honneur de cette journée était le **Pr Laurent BECQUEMONT** de l'Université Paris Sud (Hôpital Bicêtre) sur le thème des **cytochromes et transporteurs**.

Les **cytochromes** sont de plusieurs types dont le principal est le 3A4 qui intervient dans le métabolisme hépatique de très nombreux médicaments (anti-arythmiques, statines, antagonistes calciques, immunodépresseurs, benzodiazépines, de nombreux antibiotiques, anticancéreux...)

D'autres cytochromes interviennent également par exemple les 2C9 (bétabloquants, antidépresseurs, halopéridol...), 2D6 (codéine, tramadol...) 1A2, 2C19...

Les **transporteurs** sont des protéines exprimées par les cellules, en particulier épithéliales jouant un rôle important dans la diffusion active des médicaments. La connaissance des interactions liées à des **modificateurs d'efflux ou d'influx** (sortie ou entrée dans les cellules) a beaucoup progressé et permis de mieux comprendre de nombreux types d'interaction. Il s'agit d'abord de la **glycoprotéine P** (impliquée dans les phénomènes d'efflux) qui peuvent expliquer la majoration nette de l'absorption intestinale de la digoxine par les macrolides (inhibiteurs de glycoprotéine P) et, à l'opposé, sa réduction importante sous l'effet de la rifampicine (inductrice de glycoprotéine P). Certains transporteurs intestinaux d'influx (en particulier **OATP**) sont également importants à prendre en considération. Leur inhibition par exemple par le jus de pamplemousse explique la réduction pour ce dernier de l'absorption intestinale d'aténolol... Les cytochromes comme les OATP interviennent également dans les phénomènes de sécrétion biliaire. Ces interactions impliquant des

transporteurs concernent également la cinétique rénale des médicaments (ex AINS qui inhibent l'influx du méthotrexate dans les cellules tubulaires et s'opposent ainsi à leur sécrétion).

Toutes ces données s'ajoutent à celles bien connues concernant les modifications du métabolisme hépatique des médicaments (ex : phénomène de rejet post-transplantation par induction du métabolisme des immunodépresseurs par le millepertuis inducteur 3A4, potentialisation de l'effet des AVK par les antifongiques azolés inhibiteurs 3A4, interaction recherchée pour majorer l'effet du saquinavir par le ritonavir...).

Les présentations suivantes ont concerné d'autres aspects des **interactions pharmacocinétiques** :

- Au niveau de **l'absorption digestive** des médicaments (Youssef BENNIS) où les mécanismes potentiels d'interaction sont nombreux (complexation-exemple calcium et lévothyroxine, modification du pH gastrique, de la vidange gastrique, du péristaltisme intestinal du transport entérocytaire (comme vu précédemment) mais aussi rôle de l'altération de la flore intestinale par des antibiotiques et potentialisation de l'effet des AVK.
- Au niveau de **l'élimination rénale des médicaments** (Claire PRESNE du service de néphrologie du CHU) où l'on connaît maintenant beaucoup les nombreux transporteurs situés au niveau des cellules tubulaires proximales et les interactions médicamenteuses faisant intervenir un de ces transporteurs, ex : contre-indication de l'association ciclosporine-rosuvastatine du fait d'une multiplication par 7 de l'aire sous la courbe de la statine, inhibition de l'élimination rénale de la metformine par la cimétidine, association obligatoire à l'anti-CMV cidofovir de probénécide pour réduire l'entrée de l'antiviral dans la cellule tubulaire et réduire le risque de néphrotoxicité.

Au cours de l'après-midi, ont été envisagés des exemples **d'interactions pharmacodynamiques** (qui en pratique sont les plus fréquentes), souvent créées délibérément pour renforcer l'effet d'un médicament ou limiter ses risques d'effets indésirables, sont à l'origine par elle-même d'effets indésirables (Pr Michel ANDREJAK). Un exemple particulièrement démonstratif est celui des hypotensions particulièrement sévères de l'association de sildénafil (Viagra®) et de dérivés nitres, le premier inhibant la dégradation de GMP cyclique les seconds majorant la formation de ce médicament, d'où des hypotensions particulièrement sévères chez un patient coronarien.

Plusieurs type de conséquences pouvant résulter d'interactions pharmacodynamiques ont ensuite été présentées :

- **Interactions aboutissant à une dyskaliémie (hypo ou hyper)** avec des exemples et leurs conséquences avec plusieurs cas cliniques (Sophie LIABEUF)  
Principaux médicaments à risque d'hypokaliémie : diurétiques thiazidiques et de l'anse, corticoïdes, laxatifs surtout mais aussi amphotéricine B, aminosides, cisplatine...agonistes béta, théophylline... Principaux médicaments à risque d'hyperkaliémie : AINS, inhibiteurs du système rénine-angiotensine, sels de K, diurétiques d'épargne potassique, héparines, triméthoprine-sulfaméthoxazole (Bactrim®)...
- **Interactions aboutissant à des modifications de pression artérielle** (Julien MORAGNY) avec des risques d'hypertension liés à l'association de médicaments ayant des propriétés vasoconstrictrices, perte de l'efficacité d'un traitement antihypertenseur après introduction d'un AINS, syndrome sérotoninergique avec un cas clinique où ce syndrome est apparu après ajout de tramadol à un traitement par venlafaxine (Effexor®), des risques d'hypotension (ex combinaison excessive de médicaments antihypertenseurs ou association à des antihypertenseurs de médicaments ayant d'autres objectifs thérapeutiques que l'HTA comme un alpha-bloquant à visée prostatique, un dérivé nitré...).
- **Interactions pouvant être responsables de troubles de vigilance** (Kamel MASMOUDI) avec le rappel des très nombreux médicaments susceptibles d'altérer la vigilance non seulement des médicaments psychotropes (benzodiazépines et apparentés, antidépresseurs, neuroleptiques) mais aussi certains anti-épileptiques, les anti H1, les antalgiques morphiniques, certains antimigraineux, certains antihypertenseurs centraux comme la clonidine, les médicaments anticholinergiques, antiparkinsoniens... ces altérations de vigilance peuvent être responsables



d'accidents de la route, du travail ou domestique (responsables de chutes, fractures en particulier du col fémoral).

- **Interactions pouvant être responsables d'un syndrome atropinique** (Céline GONZALES) à l'origine d'effets indésirables périphériques (rétention urinaire, constipation, sécheresse buccale, oculaire, mydriase, tachycardie...) mais aussi centraux (confusion, délire, agitation, hallucinations, irritabilité, agressivité, troubles mnésiques...). De nombreux médicaments ont des effets atropiniques (antidépresseurs, anti-H1, neuroleptiques, antispasmodiques... Des échelles permettent d'évaluer le risque (notion de charge atropinique) ; Des cas clinique avec des manifestations atropiniques sévères ont été présentés : prise simultanée de 2 antispasmodiques anticholinergiques à visée vésicale (trospium Cérés + solifénacine Vésicare), cas d'ileus paralytique avec nécessité de sigmoïdectomie en raison de nécroses locales avec colostomie du fait d'une association cyamémazine (Tercian®) + tropatépine (Lepticur®).

#### **Parmi les cas cliniques qui ont été présentés :**

- **interaction fluconazole-tacrolimus** avec hyperglycémie et choc septique pour être à l'augmentation de 50% des concentrations de tacrolimus
- **deux cas de grossesse sous contraception** associée à la prise d'inducteurs enzymatiques, le premier rifampicine-implant à l'étonorgestrel, le second carbamazépine prescrit pour une épilepsie et pilule éthinyloestradiol/lévonorgestrel
- **interaction avec une association vitaminique (Berocca®)** contenant de la vitamine B6 et **Modopar** (la vitamine B6 est un cofacteur de la dopa-decarboxylase)
- perte d'efficacité d'un **AVK** à la suite de la **prise en auto-médication de charbon activé** (responsable d'une moindre absorption de l'AVK)
- **hypophysite sous nivolumab (Opdivo®)** responsable d'une insuffisance surrénalienne centrale
- **syndrome myasthénique** avec un autre inhibiteur des points de contrôle de l'immunité, **l'ipilimumab** dans le traitement d'un mélanome

Présentations disponibles sur le site du CRPV :

<http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens/journee-regionale-de-pharmacovigilance/>

#### **6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE**

##### **ADALIMUMAB (Humira\*)**

##### **Epanchement péricardique** - Cardiovasculaire

Chez une patiente de 37 ans recevant cet anti-TNF alpha pour une polyarthrite rhumatoïde (avec méthotrexate et corticothérapie à faible dose). Hospitalisation pour douleur thoracique, dyspnée de repos, nausées et vomissements. Hypotension artérielle. Bruits cardiaques sourds, élargissement de la silhouette cardiaque à la radio. Epanchement péricardique confirmé à l'échocardiographie. Intervention pour drainage péricardique. Aspect d'inflammation à la biopsie péricardique. Evolution favorable sous corticothérapie à fortes doses et remplacement de l'anti-TNF par de l'azathioprine. *Bilal J et al. Pericardial effusion : a rare side effect of TNF-alpha blocking agent. Journal of Clinical Rheumatology. 2017;23(5):296-297.*

##### **APIXABAN (Eliquis\*)**

##### **Néphrite interstitielle aiguë** - Néphrologie

Chez une femme de 76 ans insuffisante rénale et hypertendue chez qui ce traitement a été instauré en raison d'une fibrillation auriculaire paroxystique. Hospitalisée 6 mois après le début de ce traitement pour aggravation très nette de son insuffisance rénale. Diagnostic posé de néphrite interstitielle aiguë. Amélioration rapide de la fonction rénale après remplacement de l'apixaban par un AVK.

*Abdulhadi B et al. Novel oral anticoagulant and kidney injury : apixaban-related acute interstitial nephritis. BMJ Case Reports. 28 août 2017;bcr-2017-221641. DOI:10.1136/bcr-2017-221641*

### **CLINDAMYCINE (Dalacine\*)**

#### **Pustulose exanthématique aiguë généralisée** - Dermatologie

PEAG chez un enfant de 18 mois aux antécédents de dermatite atopique ayant reçu pendant 8 jours de la clindamycine pour une sinusite. Hospitalisé 2 jours après la fin de ce traitement pour éruption de plaques érythémateuses d'aspect oedémateux, annulaires avec des pustules à la périphérie et desquamation. Les plaques étaient surtout présentes au niveau des plis inguinaux, des creux poplités et des coudes. Diagnostic confirmé histologiquement.

*Anderson ME et al. Abrupt Onset of Pustules in a Child. JAMA Pediatrics. 1 juill 2017;171(7):703. DOI :10.1001/jamapediatrics.2017.0357*

### **CYPROTERONE (Androcur\*)**

#### **Névrite optique** - Ophtalmologie

Chez une femme de 21 ans traitée depuis 2 mois par ce progestatif à effet anti-androgène, antigonadotrope progestatif et anti-estrogénique ici utilisé en association avec du désogestrel pour des troubles hormonaux. Consulte pour douleurs oculaires et flou visuel. Disparition de la symptomatologie dans les 3 semaines suivant l'arrêt du traitement.

*Ní Mhéalóid á. et al. Optic neuritis secondary to antiandrogen therapy. Irish Journal of Medical Science. août 2017;186(3):565 -570. DOI :10.1007/s11845-016-1544-1*

### **ETANERCEPT (Enbrel\*)**

#### **Augmentation des transaminases** - Hépto-gastro-entérologie

Série de 7 patients porteurs d'une hépatite virale C qui ont présenté sous étanercept (administré dans le cadre du traitement de pathologies rhumatismales inflammatoires) une augmentation à plus de 3 N des transaminases avec majoration de la charge virale. Conséquence vraisemblable de l'immunosuppression induite par l'anti-TNF alpha. Ces cas au nombre de 7 ont été retrouvés dans le cadre d'une évaluation systématique chez 14 patients suivis pour hépatite C.

*Gandhi NP et al. Retrospective study of patients on etanercept therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis C virus. Journal of Clinical Rheumatology. 2017;23(5):252 -257.*

### **FUROSEMIDE (Lasilix\*, ...)**

#### **Pancréatite aiguë** - Hépto-gastro-entérologie

Chez un patient de 74 ans traité depuis environ 6 semaines pour oedèmes des membres inférieurs, hospitalisé pour douleur intense de la région épigastrique avec irradiation dorsale et nausées. Elévation des taux d'amylase et de lipase sans hypertriglycéridémie. Evolution rapidement favorable après arrêt de l'apport de furosémide.

*Ghatak R et al. Medication as a Cause of Acute Pancreatitis. American Journal of Case Reports. 28 juill 2017;18:839 -841. DOI :10.12659/AJCR.903327*

### **INFLIXIMAB (Rémicade\*) et ADALIMUMAB (Humira\*)**

#### **Pancréatite aiguë** - Hépto-gastro-entérologie

Chez une patiente de 25 ans traitée pour colite ulcéreuse. Douleur épigastrique aiguë avec irradiation dorsale après la 2ème perfusion d'infliximab. Elévation marquée des taux de lipasémie. Aspect au scanner de pancréatite oedémateuse sans anomalie des voies biliaires. Pas d'hypertriglycéridémie. Il est décidé l'arrêt du traitement par infliximab. Amélioration rapide. Devant l'aggravation des symptômes de colite et devant la constatation de l'absence de toute anomalie pancréatique sur le plan biologique comme sur celui de l'imagerie, reprise du traitement par un autre anti TNF alpha, l'adalimumab (Humira\*). Après la 2ème administration, réapparition d'une douleur du même type que lors du 1er épisode avec passage de la lipasémie de 92 à 1500 UI/l. Evolution favorable après l'arrêt de l'adalimumab.

*Werlang ME. Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitor-Induced Acute Pancreatitis. ACG Case Reports Journal. 30 août 2017;4:e103. DOI :10.14309/crj.2017.103*

## **ISONIAZIDE (Rimifon\*)**

### **Encéphalopathie** - Neurologie

Chez une femme de 71 ans hémodialysée, présentant une baisse marquée de vigilance puis installation de troubles confusionnels et perte de toute réactivité. A l'EEG, anomalies diffuses amenant à conclure à un diagnostic d'encéphalopathie. Deux mois plus tôt, avait été posé un diagnostic de tuberculose. Il était retrouvé que les premières manifestations de somnolence et de perte de réactivité étaient survenus dans les 2 semaines faisant suite à l'introduction du traitement par isoniazide. Amélioration très nette dans les 10 jours faisant suite à l'arrêt du traitement par isoniazide. Rôle de la carence en pyridoxine du fait de la dialyse et/ou d'un phénotype acétyleur lent ?

*Constantinescu Stefan Matei et al. Chronic dialysis, NAT2 polymorphisms, and the risk of isoniazid-induced encephalopathy – case report and literature review. BMC Nephrology [Internet]. déc 2017 [cité 17 nov 2017];18(1). Disponible sur: <http://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-017-0703-6> DOI :10.1186/s12882-017-0703-6*

## **LOPERAMIDE (Imodium\*, Arestal\*)**

### **Torsade de pointes** - Cardiovasculaire

Deux cas rapportés respectivement chez un homme de 28 ans et une femme de 39 ans. Dans les 2 cas, dans le cadre d'une consommation devenue progressivement très abusive (entre 50 et 200 cp/j) chez des patients ayant des troubles neuropsychiatriques. Dans le premier cas, inefficacité de la prise en charge habituelle et nécessité de la mise en place d'un pace-maker pendant une dizaine de jours. Taux très élevés de loperamide et de son métabolite le desméthyl loperamide de façon prolongée. Cas illustrant le potentiel cardiotoxique très prolongé en cas de prise excessive (les abus de tels médicaments ne semblent pas exceptionnels) ici aux USA mais peut-être aussi en France. *Katz KD et al. Loperamide-Induced Torsades de Pointes: A Case Series. Journal of Emergency Medicine. sept 2017;53(3):339-344. DOI :10.1016/j.jemermed.2017.04.027*

## **TENOFOVIR (Viréad\*, ...)**

### **Tétraparésie** - Neurologie

Patiente de 54 ans traitée par éfavirenz, emtricitabine et ténofovir pour une infection VIH. Survenue de chutes à répétition avec sensation de faiblesse musculaire dans les quatre membres. Le bilan biologique alors demandé met en évidence une hypokaliémie à 2,4 mEq/l avec natrémie et calcémie normales. Hypophosphorémie. Dans les urines, protéinurie (6 g/l) et glycosurie normoglycémique. Diagnostic de syndrome de Fanconi lié au ténofovir dont l'administration est interrompue. Supplémentation potassique. Evolution favorable avec amélioration rapide de la force musculaire. *Bhagal S. Tenofovir-induced Fanconi syndrome presenting as hypokalemic periodic paralysis. American Journal of Therapeutics. 2017;24(5):e617-e618.*

## **VANCOMYCINE (Vancocine\*)**

### **Nécrose tubulaire aiguë** - Néphrologie

Liée dans ce cas à une « néphropathie à cylindres ». Observation chez une patiente de 56 ans traitée (en association avec pipéracilline-tazobactam et caspofungine) pour une aplasie fébrile dans le cadre d'une chimiothérapie pour leucémie myéloïde aiguë. Apyrexie rapidement obtenue mais avec installation d'une insuffisance rénale aiguë conduisant à l'arrêt de la seule vancomycine. L'évolution de la fonction rénale est rapidement favorable. Une biopsie rénale a été réalisée et a mis alors en évidence d'une part, l'absence d'anomalies glomérulaires et d'autre part, des lésions de nécrose tubulaire avec des cylindres dans la lumière des tubules. Ces cylindres contiennent de la vancomycine comme mis en évidence en spectroscopie infrarouge. Les auteurs ont développé un anticorps monoclonal murin spécifique de la vancomycine et mis en évidence sa fixation dans la lumière tubulaire.

*Luque Y et al. Vancomycin-associated cast nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2017;28(6):1723-1728.*