

VigipharmAmiens



Centre régional de pharmacovigilance d'Amiens Hauts-de-France

CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

CHU Amiens Picardie Site Sud
1 rond-point du professeur Christian Cabrol
80054 AMIENS CEDEX 1
Tél : 03 22 08 70 96
03 22 08 70 92
Fax : 03 22 08 70 95
pharmacovigilance@chu-amiens.fr

Rédacteur en chef

Pr. M. Andréjak

Ont également participé à ce numéro :

- K. Masmoudi
- B. Batteux
- Y. Bennis
- C. Gilliot
- V. Gras
- A.S. Lemaire-Hurtel
- H. Masson
- J. Moragny

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

Les anciens numéros et une fiche de déclaration sont disponibles sur notre site web :

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

Reflets de la littérature :

<https://www.zotero.org/vigipharmamiens/items>

SOMMAIRE

I - INFORMATIONS DE L'ANSM, DE L'EMA, DE L'HAS ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE 2

A- Alemtuzumab (Lemtrada®) des effets indésirables graves à l'origine de restrictions de son utilisation dans la sclérose en plaques.....

B- De nouvelles mesures pour renforcer l'information et prévenir le risque de méningiome sous acétate de cyprotérone aux doses de 50 et 100 mg (Androcur® et génériques)

C- L'utilisation des anticoagulants oraux directs (AOD) n'est pas recommandée chez les patients présentant un syndrome des antiphospholipides

D- Retrait du marché du Décontractyl® (méphénésine).....

E- Des restrictions dans l'utilisation de tofacitinib (Xeljanz®) chez les patients à risque élevé d'embolie pulmonaire.....

F- Olaparib (Lynparza®) : les formes gélules et comprimés ne peuvent être remplacées l'une par l'autre.....

G- Ne pas associer Entresto® (sacubitril-valsartan) et IEC : risque d'angioedème.....

H- Ne pas confondre LYTOS et LITHOS. Signalement d'une nouvelle erreur.

I- Les spécialités à base de flurbiprofène utilisées dans le traitement symptomatique des maux de gorge aigus chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans en pastille à sucer (Stréfén® et génériques) désormais à prescription obligatoire

J- Résultats finaux de l'étude pharmaco-épidémiologique (Epiphare) comparant les deux formules de Lévothyrox.....

K- La dompéridone (Motilium® et génériques) ne doit plus être utilisée chez les enfants de moins de 12 ans.....

II- EFFETS INDESIRABLES CARDIOVASCULAIRES DES INHIBITEURS DE POINTS DE CONTROLE DE L'IMMUNITÉ 8

III- RISQUE SUICIDAIRE SOUS GABAPENTINOIDES, RISQUE CONFIRMÉ POUR LA PRÉGABABLINE (Lyrica®) MAIS PAS POUR LA GABAPENTINE (Neurontin®) CHEZ LES ADOLESCENTS ET ADULTES JEUNES 10

IV- REFLETS DE LA LITTERATURE 10

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).

Portail commun de signalement : <http://signalement-sante.gouv.fr>

A- Alemtuzumab (Lemtrada®) des effets indésirables graves à l'origine de restrictions de son utilisation dans la sclérose en plaques

L'Agence Européenne du médicament (EMA) analyse actuellement le rapport bénéfice-risque d'un des nouveaux médicaments de la sclérose en plaques, l'alemtuzumab. Ce dernier est un anticorps monoclonal ciblant la glycoprotéine CD52 présente à la surface des lymphocytes B et T périphériques dont l'indication est le traitement de formes actives de SEP rémittente-récurrentes (SEP-RR).

La réévaluation par l'EMA est justifiée par la remontée de **notifications d'effets indésirables graves imputables à ce médicament** : accidents cardiovasculaires sévères, hépatites auto-immunes et lymphohistiocytoses hémophagocytaires, hémorragies alvéolaires pulmonaires, dissections artérielles cervico-céphaliques... auxquels on peut ajouter des cas d'hémorragies intracérébrales survenues lors de la 1^{ère} semaine de traitement comme rapporté au dernier congrès de l'American Academy of Neurology qui vient de se tenir à Philadelphie.

Dans l'immédiat et dans l'attente des conclusions de l'EMA, l'ANSM demande à ce que **les nouveaux traitements soient réservés à des patients atteints de SEP-RR, restent très active, malgré un traitement 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.**

Une **surveillance étroite des patients**, en particulier de leur pression artérielle s'impose 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. Les patients doivent être informés qu'ils doivent consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des symptômes cliniques ou des signes d'atteinte hépatique survenant dans les quelques jours après la perfusion.

ANSM – Alemtuzumab (LEMTRADA) : Restrictions d'utilisation en raison d'effets indésirables graves. Lettre aux professionnels de santé 30 avril 2019.

B- De nouvelles mesures pour renforcer l'information et prévenir le risque de méningiome sous acétate de cyprotérone aux doses de 50 et 100 mg (Androcur® et génériques)

Celles-ci font suite à la communication de l'ANSM fin août 2018 de l'étude qu'elle avait menée avec l'Assurance Maladie en collaboration avec l'Hôpital Lariboisière et qui confirmait la dose dépendance du risque de survenue d'un méningiome justifiant une prise en charge neurochirurgicale (cf VigipharmAmiens de sept-oct 2018).

Cette étude dont les résultats finaux viennent d'être publiés portait sur 279 678 femmes exposées à l'acétate de cyprotérone entre 2007 et 2014 avec évaluation de survenue chez ces femmes de méningiomes sur un suivi de 7 ans. Il ressort de cette étude qu'il existe une relation dose-effet indiscutable. Ainsi, pour des doses cumulées supérieures à 60 g (50mg/j 20 j/mois pendant 5 ans), le risque de survenue de méningiome est multiplié par 28. En dessous d'une prise cumulée de 12 g (50 mg/jour 20 j/mois pendant 1 an), il n'y a pas d'augmentation significative du risque. Le risque est multiplié par 6,4 entre 12 et

36 g de prise cumulée et de 12 entre 36 et 60 g.

Le 18 juin 2019, était présentée au Comité Technique de Pharmacovigilance par le CRPV de Paris-Fernand Vidal, l'analyse des 298 cas déclarés entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 octobre 2018. La plupart de ces déclarations (78 %) ont été faites en 2018 et proviennent de patient(e)s dans plus de la moitié des cas. Dans un tiers des déclarations, le diagnostic de méningiome a été effectué avant 2014 et remonte pour certains jusqu'en 1995.

Les résultats de l'enquête de pharmacovigilance sont cohérents et complémentaires avec ceux de l'étude épidémiologique réalisée par l'Assurance Maladie. Dans plus de la moitié des cas, l'utilisation de l'acétate de cyprotérone est réalisée hors AMM (acné et/ou contraception dans 56 % de ces cas). Dans 67 % des cas, la localisation préférentielle des méningiomes était la base du crâne. **La durée moyenne d'exposition était de 14,7 ans.**

Cette enquête a également fait état de quelques cas de **méningiomes diagnostiqués pendant la grossesse** alors même que le traitement avait été arrêté plusieurs années auparavant. Le contexte particulier de survenue et la sévérité de ces cas pose la question de la conduite à tenir chez les femmes envisageant une grossesse après un traitement par acétate de cyprotérone.

Une **fiche d'information** sur le risque de méningiome sous Androcur® et générique devra désormais être remise à la patiente par le prescripteur. Une **attestation d'information** sur ce risque et les mesures qui s'imposent pour le limiter devra être **remplie annuellement et signée par le médecin et sa patiente**. Cette attestation cosignée doit être **présentée au pharmacien** pour que ce dernier puisse délivrer le médicament.

Les points suivants s'imposent maintenant, doivent être connus des prescripteurs et explicités auprès des patientes

- La contre-indication du traitement en cas d'antécédent ou d'existence de méningiome (à rechercher systématiquement par IRM avant de débiter le traitement)
- Les **symptômes** devant faire évoquer un méningiome sous traitements (céphalées, troubles de la vision, du langage, crises d'épilepsie)
- **Réévaluation par le prescripteur de façon annuelle du rapport bénéfice/risques du traitement**
- **La réalisation d'une IRM 5 ans après le début du traitement puis s'il est poursuivi tous les 2 ans**
- L'arrêt impératif du traitement en cas de découverte d'un méningiome.

Des courriers individualisés d'information cosignés par l'Assurance Maladie et l'ANSM ont été adressés aux médecins et aux patient(e)s ayant respectivement prescrit ou reçu de l'Androcur® au cours des 24 derniers mois. Il y est par ailleurs rappelé que des indications hors AMM telles que l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme modéré sont à proscrire et que l'utilisation de l'acétate de cyprotérone chez l'enfant et la femme ménopausée n'est pas recommandée.

La présentation de l'attestation d'information sera une condition obligatoire à la délivrance des médicaments à base de 50 ou 100 mg de cyprotérone en pharmacie. Cette mesure concernant la délivrance du médicament entre en application à compter :

- Du 1^{er} juillet 2019 pour les nouvelles prescriptions.
- Du 1^{er} janvier 2020 pour les renouvellements

Pour rappel, les indications thérapeutiques de l'acétate de cyprotérone sont :

ANDROCUR 50 mg et ses génériques

- Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathiques, syndrome des ovaires polykystiques) lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale.
- Traitement palliatif antiandrogénique du cancer de la prostate

ANDROCUR 100 mg (non commercialisé), ses génériques dont 7 commercialisés

- Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate
- Réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique.

ANSM. Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme. Etude pharmacoépidémiologique de cohorte à partir des données du SNDS. Rapport final juin 2019 sur le site de l'ANSM à partir du 09/07/2019.

ANSM – Acétate de cyprotérone sous forme de comprimés dosés à 50 ou 100 mg (Androcur et ses génériques : mesures pour renforcer l'information sur le risque de méningiome. Point d'information 12/06/2019.

ANSM – Acétate de cyprotérone (Androcur et ses génériques) et risque de méningiomes, résultats de l'enquête de pharmacovigilance. 24 juin 2019.

C- L'utilisation des anticoagulants oraux directs (AOD) n'est pas recommandée chez les patients présentant un syndrome des antiphospholipides

Cette recommandation a été faite au vu des résultats de l'étude TRAPS comparant le rivaroxaban (Xarelto®) à la warfarine (Coumadine®) chez des patients aux antécédents de thrombose avec diagnostic posé de syndrome des antiphospholipides

(3 tests antiphospholipides positifs : anti-coagulant circulant lupique, anticorps anti-cardiolipides et anticorps anti-β2 glycoprotéine1).

Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'un excès d'évènements thromboemboliques dans le groupe rivaroxaban (4,2 % des patients sous AOD : 4 AVC ischémiques et 3 infarctus du myocarde contre 0 sous AVK, et 7 % d'hémorragies majeurs sous rivaroxaban versus 3 % sous AVK). Il n'y a pas de données concernant les autres AOD (1 étude seulement avec apixaban en cours).

Il est recommandé d'envisager de remplacer les AOD pour des AVK chez les patients présentant un syndrome des antiphospholipides recevant ces traitements pour prévenir une récurrence d'accidents thrombo-emboliques chez les patients à haut risque de thrombose.

ANSM – Lettre aux professionnels de santé AOD et syndrome des antiphospholipides 24 mai 2019

D- Retrait du marché du Décontractyl® (méphénésine)

Décontractyl® était un médicament sur prescription médicale facultative, existant sous forme de comprimés à 500 mg disponible depuis 1949 (d'abord visa puis AMM en 1998) indiquée comme traitement d'appoint chez l'adulte des contractures musculaires douloureuses, ainsi que sous forme de baume en traitement d'appoint des douleurs musculaires de l'adulte (visa en 1955 et AMM validée en 1996).

Le rapport bénéfice-risque de ces spécialités s'est avéré défavorable avec effets indésirables dont les notifications se sont multipliées, cas d'abus et de dépendance ainsi que de sensations vertigineuses et des ré-

actions anaphylactiques pour la forme comprimé, sensations de brûlure et érythème avec la forme baume (des cas survenus chez des enfants par transfert à partir d'un adulte par contact cutané).

Le retrait d'AMM est effectif depuis le 28 juin 2019. Il n'existait pas de preuve objective d'efficacité et, en 2017, la commission de suivi entre les bénéfices et les risques des produits de santé avaient conclu à un **rapport bénéfice-risque défavorable**.

ANSM Décontractyl® (méphénésine) : retrait des autorisations de mise sur le marché à compter du 28 juin 2019. Point d'information 21/06/2019.

E- Des restrictions dans l'utilisation de tofacitinib (Xeljanz®) chez les patients à risque élevé d'embolie pulmonaire

Ce risque qui a été mis en évidence dans une étude clinique avait été évoqué dans le VigipharmaMiens d'avril 2019 avec ce médicament, inhibiteur puissant de Janus kinases indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la rectocolite hémorragique, pouvait multiplier par 5 le risque d'embolie pulmonaire et de mortalité.

En attendant les résultats de l'évaluation menée pour l'EMA, l'ANSM demande à ce que les médecins prescripteurs informent leurs patients de ce risque et de les sensibiliser aux signes devant faire évoquer un tel effet indésirable (gêne respiratoire de survenue brutale, douleur thoracique, hyper-sudation, cyanose...) **La posologie de 10 mg 2/j est celle recommandée dans l'indication de la rectocolite hémorragique. Il est désormais contre-indiqué en cas de facteurs de risque de thrombose veineuse** (contraception orale combinée, traitement hormonal substitutif de la

ménopause, antécédent thrombo-embolique veineuse, ...).

La dose de 5 mg 2/j qui est celle retenue dans l'indication polyarthrite rhumatoïde et rhumatisme psoriasique doit être respectée.

ANSM 6 Xeljanz (Tofacitinib) : ne plus prescrire 10 mg deux fois par jour chez les patients ayant un risque élevé d'embolie pulmonaire lettre aux professionnels de santé 28 mai 2019.

F- Olaparib (Lynparza®) : les formes gélules et comprimés ne peuvent être remplacées l'une par l'autre

L'olaparib est un puissant inhibiteur de PARP 1,2 et 3, poly (ADP-ribose) polymérase, utilisé pour son effet sur la croissance de certaines lignées tumorales. Celui-ci a d'abord été disponible sous forme **de gélules à 50 mg**, dans les cancers épithéliaux sévères de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéaux primitifs avec mutation BRCA et sensible aux sels de platine. La nouvelle formulation (**comprimés pelliculés 150 et 100 mg**) n'est pas substituable à l'ancienne (gélules à prendre 1 heure après le repas) en raison de différences possibles de biodisponibilité (risques de sous et de surdosage).

Il est de ce fait recommandé afin d'éviter d'éventuelles erreurs, pour les prescripteurs de bien spécifier la formulation et le dosage de Lynparza® et pour les pharmaciens de s'assurer que la formulation et la dose correcte sont dispensées aux patients.

ANSM – LYNPARZA (Olaparib) : Comprimés et gélules NE sont PAS substituables – Risques d'erreurs médicamenteuses en lien avec une nouvelle forme pharmaceutique (Lettre aux professionnels de santé, 11 juin 2019).

G- Ne pas associer Entresto® (sacubitril-valsartan) et IEC : risque d'angioedème.

L'Entresto® est l'association d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (valsartan) avec le sacubitril, promédicament dont le métabolite inhibe l'endopeptidase neutre (NEP ou néprilysine) enzyme qui dégrade non seulement les peptides natriurétiques mais également de nombreux autres peptides vasodilatateurs comme la bradykinine, la substance P, le CGRP (calcitonin gene related peptide)... le risque d'angioedème sera majoré en cas d'association à un IEC qui est une autre peptidase (non spécifique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) en particulier pour augmentation des taux de bradykinine.

Le CRPV de Toulouse est responsable du suivi national de ce nouveau médicament dont le bénéfice dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque par dysfonction systolique a été démontré. La seconde évaluation de suivi de ce médicament fait état de 11 cas d'interaction Entresto®-IEC à l'origine d'angioedème (entre 1/9/17 et 31/8/18).

Le CRPV de Toulouse 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.

CRPV de Toulouse second suivi national de pharmacovigilance sacubitril + valsartan Entresto® mai 2019. BIP du 31/06/2019.

H- Ne pas confondre LYTOS et LITHOS. Signalement d'une nouvelle erreur.

En raison d'un **nouveau cas de confusion entre le médicament LYTOS** (clodronate de sodium, biphosphonate utilisé en relais de la forme iv dans le traitement des hypercalcémies malignes et dans celui des ostéolyses avec ou sans hypercalcémie) **et le complément alimentaire LITHOS** apportant du potassium et du magnésium avec une allégation thérapeutique dans les pertes hydriques importantes par hypersudation, hyperdiurèse et diarrhée, l'ANSM rappelle le risque d'erreur pour laquelle une information a déjà été diffusée en 2017 (cf VigipharmAmiens d'août 2017).

Il est recommandé aux prescripteurs de mentionner systématiquement sur l'ordonnance la DCI du LYTOS (clodronate) en plus du nom de spécialité (ce qui doit en fait maintenant être imposé réglementairement), et pour le LITHOS d'ajouter complément alimentaire (et de mentionner à titre de conseil) et aux pharmaciens en cas de doute particulier si écriture peu lisible, de vérifier la prescription auprès du médecin, d'échanger avec le patient sur l'indication...

ANSM, ANSES – Attention aux confusions entre le médicament Lytos –clodronate de sodium tétrahydraté) et le complément alimentaire Lithos (citrate de potassium et de magnésium) 19 juin 2019

I- Les spécialités à base de flurbiprofène utilisées dans le traitement symptomatique des maux de gorge aigus chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans en pastille à sucer (Stréfén® et génériques) désormais à prescription obligatoire

Cette décision porte sur les pastilles à sucer dosées à 8,75 mg, maintenant de liste II et fait suite notamment aux informations diffusées le 18 avril dernier sur le risque de

complications infectieuses pouvant être graves des AINS en cas de douleur et/ou fièvre en particulier dans le contexte d'infections dites courantes (cf Vigipharm Amiens d'avril 2019).

Cette thématique sera d'ailleurs abordée lors de notre journée régionale de pharmacovigilance le 17/10/2019.

Arrêté du 20 mai 2019 modifiant les exonérations à la réglementation des substances vénéneuses. Flurbiprofène pastille à sucer (journal officiel du 22 mai 2019 – texte 14).

J- Résultats finaux de l'étude pharmaco-épidémiologique (Epiphare) comparant les deux formules de Lévothyrox

L'ANSM vient de rendre publics les résultats d'une étude pharmaco-épidémiologique menée à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS anciennement SNIIRAM, qui regroupe l'ensemble des données de l'Assurance Maladie concernant les remboursements de soins de santé et d'hospitalisation) évaluant les conséquences du passage à la nouvelle formule du Lévothyrox.

Ont été évaluées les données de deux groupes de plus d'un million de patients, le premier ayant bénéficié d'au moins une délivrance de Lévothyrox au cours des mois d'avril, mai ou juin 2016 (= Lévothyrox ancienne formule) et le 2^{ème} d'une délivrance au cours des mêmes mois 2017 (= Lévothyrox nouvelle formule disponible depuis mars 2017). Les patients étaient suivis de leur date d'inclusion jusqu'au 31/12 de l'année correspondante. La durée moyenne du suivi était dans les deux groupes de 7,5 mois.

Les résultats font état d'une moindre fréquence de maintien du traitement par Lévothyrox avec la nouvelle formule (80 %) par rapport à l'ancienne (97 %) (mais disponibilité d'autres spécialités de lévothyroxine qu'à partir d'octobre 2017). Il est également fait état d'une augmentation des

dosages de TSH (+ 31 %), augmentation attendue du fait des recommandations de suivi de l'équilibre thyroïdien après le changement de formule. **Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation des hospitalisations, des décès ou des arrêts de travail d'au moins 7 jours.**

En revanche, il est mis en évidence une **augmentation des recours des consultations médicales (+ 2 %)**, essentiellement sur la période d'août à septembre 2017 ainsi qu'une **majoration relative de la consommation de certains médicaments comme les benzodiazépines**. Il est fait un rapprochement avec ce qui s'est passé en Nouvelle Zélande en 2008 lorsque la formulation de la lévothyroxine avait été modifiée avec, comme en France, une information sur ce changement passée relativement inaperçue d'où l'étonnement des patients. Il est par ailleurs fait état du fait que la nouvelle formule Lévothyrox avait été mise récemment sur le marché (en 2018) en Suisse et en Turquie sans augmentation des signalements d'effets indésirables.

Il est conclu en l'absence d'argument en faveur d'une toxicité spécifique à la nouvelle formule.

ANSM. Lévothyrox et médicaments à base de lévothyroxine : rapport final de l'étude de pharmaco-épidémiologie à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS). Point d'information – 13/06/2019

K- La dompéridone (Motilium® et génériques) ne doit plus être utilisée chez les enfants de moins de 12 ans

Cette restriction dans l'utilisation de cet antiémétique fait suite à la réévaluation demandée par l'EMA de ce médicament pour confirmer son efficacité chez l'enfant. Les résultats de cette étude n'ont pas objectivé de différence d'efficacité par rapport à un placebo.

Il est de ce fait demandé à **réserver l'utilisation de ce médicament aux adultes et adolescents de plus de 12 ans et pesant plus de 35 kg**. Sont à cette occa-

sion rappelés les principes de bon usage de la dompéridone (**indication limitée au soulagement des symptômes de type nausées et vomissements, durée de traitement la plus courte possible généralement une semaine, la dose maximale 10 mg X 3/jours, contre-indications dans les situations à risque d'allongement de l'espace QT (pathologies cardiaques, interactions médicamenteuses...**)

ANSM. La dompéridone (Motilium® et génériques) ne doit plus être utilisée chez

l'enfant de moins de 12 ans. Point d'information 28/06/2019.

II- EFFETS INDESIRABLES CARDIOVASCULAIRES DES INHIBITEURS DE POINTS DE CONTROLE DE L'IMMUNITÉ

Les nouvelles immunothérapies agissant par inhibition des points de contrôle de l'immunité cellulaire (« immune checkpoint inhibitors ») constituent l'un des axes thérapeutiques les plus prometteurs dans le domaine des traitements anticancéreux, avec des bénéfices maintenant bien démontrés d'abord dans la prise en charge du mélanome malin, puis dans celle des cancers pulmonaires et maintenant de nombreux autres types de cancers (avec des améliorations très significatives de la survie des patients). Il s'agit de molécules permettant de lever la défense des cellules tumorales contre les lymphocytes T, laquelle permet la prolifération des cellules tumorales et leur dissémination métastatique.

Ces inhibiteurs sont des anticorps dirigés contre différents antigènes au niveau des lymphocytes T (anti-CTLA-4 « cytotoxine T lymphocyte associated antigen » dont l'ipilimumab (Yervoy®), anti-récepteurs PD (programmed death) 1 ou dirigés contre le ligand du PD1 (anti-PDL1). Les principaux anti PD1-sont le nivolumab (Opdivo®) et le pembrolizumab (Keytruda®), les anti-PDL1, l'atézolizumab (Tecentriq®), le durvalumab (Imfinzi®), l'avélumab (Bavencio®).

La levée des freins qui bloquent les lymphocytes T peut ne pas concerner que les cellules tumorales mais également être

responsable d'une suractivation du système immunitaire envers des cellules des tissus non tumoraux, d'où des effets indésirables de mécanisme auto-immun concernant de nombreux systèmes physiologiques (voir VigipharmAmiens de sept-oct 2017). Parmi ceux-ci, une place particulière peut être réservée aux **complications cardiovasculaires** en raison de leur **sévérité** potentielle. Plusieurs publications récentes se sont intéressées à ce type d'effets indésirables (dont un nombre significatif d'évolution fatale).(1)

L'étude de Salem SE et coll de la Pitié Salpêtrière (2) repose sur l'analyse de la base de données de pharmacovigilance de l'OMS (Vigibase). Les auteurs ont comparé 31 321 effets indésirables observés jusqu'au 02/01/2018 sous inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité à plus de 16 millions d'effets indésirables rapportés avec d'autres médicaments et calculé des *reporting odds ratios* (ROR) qui sont des approches du risque relatif. Le risque de myocardite (ROR de 11,2) apparaît important en particulier sous anti-PD1 ou anti-PD-L1 et plus encore en cas d'association de deux inhibiteurs de check-point.

Le risque de péricardite est également majoré (ROR 3,8) surtout avec les anti-PD1 et anti-PDL1 ainsi que celui de vascularite (ROR 1,6), dont surtout la maladie de Hor-

ton (ROR 13) observé plutôt avec les anti-CTLA-4.

Ces complications étaient sévères dans plus de 80 % des cas et ont conduit au décès dans 50 % des cas pour les myocardites (66 % des cas en cas d'association de deux inhibiteurs), dans 21 % pour les maladies péricardiques et 6 % pour les vascularites. Ces atteintes sont survenues précocement, délai médian de 30 jours pour les myocardites et les atteintes péricardiques et 55 jours pour les vascularites. Dans quelques cas, ces toxicités sont survenues dans les suites proches de la première dose.

Ces atteintes myocardiques correspondent pour l'essentiel à des tableaux de myocardite qui vont de l'évaluation asymptomatique des taux de biomarqueurs (en particulier taux de troponine) à des myocardites dites fulminantes avec choc cardiogénique par effondrement de la fonction contractile et des troubles du rythme qui peuvent être supraventriculaires ou ventriculaires ainsi que des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire. Dans le tissu myocardique, peuvent être mis en évidence sur le plan histologique des signes de fibrose avec infiltration par des lymphocytes T et des macrophages.

Il existe peu de données concernant l'incidence de survenue de ces complications. Un registre prospectif concernant 8 sites a été créé aux USA (3). Sur 964 patients traités par ce type d'immunothérapie, la prévalence de myocardites était retrouvée à 1,14 %. Le délai d'apparition de celles-ci était en moyenne de 34 jours. Le fait d'associer deux types de ces immunothérapies de même que l'existence d'un diabète ont été retrouvés comme facteur favorisant le risque d'atteinte cardiaque.

Les recommandations vont dans le sens d'une détection la plus précoce possible de ce type d'atteintes (et leur prise en charge incluant une corticothérapie à fortes doses). Il n'y a pas d'élément actuellement connu permettant d'identifier les patients à risque. Il a en particulier été signalé que l'existence d'une fraction d'injection VG

normale et d'un ECG normal avant traitement ne réduisait pas le risque de voir survenir ce type de complication.

1 Lyon AR et coll immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity Lancet Oncol 2018 ; 19 : e447-58

2 Salem SE et coll cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors : an observational retrospective pharmacovigilance study Lancet Oncol 2018 ; 19 : 1579-89

3 Mahmood SS et coll Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors J Am Coll Cardiol 2018 ; 71 : 1755-64

III- RISQUE SUICIDAIRE SOUS GABAPENTINOIDES, RISQUE CONFIRMÉ POUR LA PRÉGABALINE (Lyrica®) MAIS PAS POUR LA GABAPENTINE (Neurontin®) CHEZ LES ADOLESCENTS ET ADULTES JEUNES

Les gabapentinoïdes (gabapentine, Neurontin®, et prégabaline, Lyrica®) sont indiqués dans le traitement des crises épileptiques partielles, des douleurs neuropathiques avec en plus pour la prégabaline, celui des troubles anxieux généralisés (et aux USA celui de la fibromyalgie) et

La prescription de ces médicaments a nettement augmenté au cours des dernières années avec une inquiétude sur un risque de surutilisation et sur le profil des effets indésirables de ces médicaments.

Une étude de cohorte a été réalisée en Suède pour essayer d'apporter des réponses à ces questions. Cette étude a inclus 91 973 patients dont les données ont été collectées de 2006 à 2013.

Il ressort de cette étude que globalement le risque de tentative de suicide et de décès par

suicide est majoré avec ces médicaments (+ 26 %), celui du surdosage non intentionnel de 24 %, celui de blessures de 22 % et celui d'accidents de la route et d'infraction de 13 %. En fait, lorsque ces molécules sont analysées individuellement, la prégabaline est associée à une augmentation de tous ces risques, la gabapentine étant liée quant à elle à une réduction de ces risques ou à une augmentation non significative de ces derniers.

Il est par ailleurs mis en évidence que **ces risques ne sont particulièrement majorés que chez les patients les plus jeunes (15-24 ans)**.

Molero Y et coll; Associations between gabapentinoids and suicidal behaviour, unintentional overdoses, injuries, road traffic incidents, and violent crime : population based cohort study in Sweden. *BMJ* 2019 ; 365 :12147

IV- REFLETS DE LA LITTERATURE

ABIRATERONE ACETATE (Zytiga®)

Hépatite fulminante - Hépatogastro-entérologie
Rapportée chez un patient âgé de 73 ans traité pour cancer de prostate métastatique résistant à la castration. Survenue 7 à 8 semaines après instauration de ce traitement d'un ictère

et d'une anorexie. Bilan biologique concluant à une insuffisance hépatocellulaire avec cytolyse marquée (taux très élevés de transaminases). Au scanner puis IRM, infiltration graisseuse hétérogène du foie avec épanchement périhépatique. Signes de cholestase à la biopsie. Evo-

lution fatale dans un tableau d'insuffisance hépatique sévère.
Singh P et al. Abiraterone associated fulminant liver failure. American Journal of Therapeutics. juill 2018;25(4):e505 -e506.

ADALIMUMAB (Humira®)
Encéphalopathie - Neurologie

Décrite chez une patiente âgée de 58 ans recevant cet anti-TNF pour une maladie de Crohn depuis 6 mois (en association à un traitement antérieur par azathioprine). Apparition de céphalées puis de troubles sensoriels, de l'équilibre, hyperesthésie. Ensuite, apparition de troubles confusionnels et de la parole. Episodes de tachycardie, hypotension artérielle. Mise en évidence dans le LCR d'anticorps anti- récepteurs NMDA (récepteurs impliqués dans les impulsions électriques au niveau du cerveau et intervenant dans de nombreuses fonctions : jugement, perception de la réalité, mémorisation...) Arrêt des traitements, mise sous rituximab et ensuite évolution favorable.

Noble GP et al. Anti-NMDAR encephalitis in a patient with Crohn disease receiving adalimumab. Neurology Neuroimmunology and NeuroInflammation. sept 2018;5(5).

AMIODARONE (Cordarone®)

Pneumopathie aiguë à éosinophiles - Pneumologie

Décrite chez un patient de 75 ans traité par amiodarone pour une fibrillation auriculaire dans les suites de la prise en charge d'un syndrome coronarien aigu survenu 4 semaines plus tôt (i.v puis per os). Apparition

d'une toux non productive et mise en évidence à la radio d'une opacité pulmonaire qui n'existait pas jusque-là. Aggravation progressive de la toux avec douleur thoracique. Hyperéosinophilie, apparition d'opacités bilatérales à aspect en verre dépoli. Au lavage broncho-alvéolaire, 400 cellules/ μ l dont 80 % d'éosinophiles. Evolution favorable de l'atteinte pulmonaire sous corticothérapie qui initialement s'était aggravée malgré l'arrêt de l'amiodarone (longue demi-vie).

LeVee A et al. Eosinophilic pneumonia: A rare manifestation of amiodarone toxicity diagnosed using traditional bronchoscopy. Respiratory Medicine Case Reports. 2019;27:100856. DOI :10.1016/j.rmcr.2019.100856

APIXABAN (Eliquis®)

Eruption cutanée - Dermatologie

Rapportée chez une patiente insuffisante rénale stade IV avec HTA, fibrillation auriculaire et diabète de type 2. Développement sous apixaban d'une éruption érythémateuse diffuse. Progression des lésions malgré traitement corticoïde. Aspect à la biopsie de spongieuse avec infiltration inflammatoire par éosinophiles, neutrophiles et télangiectasies. Evolution progressivement favorable à l'arrêt.

Aalaei-Andabili SH et al. An Adult Woman With Stage 4

Chronic Kidney Disease and a Diffuse Rash. JAMA Cardiology. 1 mai 2019;4(5):492. DOI :10.1001/jamacardio.2019.0635

ATORVASTATINE (Tahor®)

Myopathie nécrosante auto-immune - Médecine Interne

Décrite chez une patiente âgée de 70 ans hospitalisée pour sensation de faiblesse musculaire d'aggravation progressive depuis 6 mois. Elle était traitée depuis de nombreuses années par atorvastatine, traitement qu'elle venait tout juste d'interrompre en raison d'une élévation des transaminases. Dans le bilan, élévation des CPK et mise en évidence d'anticorps contre l'HMG CoA réductase. A la biopsie musculaire, aspect de nécrose et phagocytose. Récupération de force motrice après traitement par immunoglobulines.

Abid H et al. Autoimmune necrotizing myopathy after statin discontinuation. BMJ Case Reports. mai 2019;12(5):e229656. DOI :10.1136/bcr-2019-229656

CARBAMAZEPINE (Tégréto®)

Interaction médicamenteuse avec le rivaroxaban

- Interactions

Publication d'une série de 7 cas de patients présentant des concentrations très basses de rivaroxaban après mise en route d'un traitement par carbama-

zépine. Dans 4 cas, récurrence sous rivaroxaban d'accidents thromboemboliques. Les auteurs rapportent que les concentrations de l'AOD peuvent être réduites de 80 % voire davantage. La notion d'un risque de réduction des concentrations de rivaroxaban en cas d'association avec un inducteur enzymatique du CYP 3A4 figure dans le RCP. Il est cité l'exemple de la rifampicine qui peut réduire de 50 % l'aire sous la courbe de cet AOD. Il est également indiqué que le risque existe pour tous les inducteurs puissants du CYP3A4 et que ceux-ci doivent être évités à moins que le patient ne bénéficie d'une surveillance étroite.

Bortz H et al. Increasing Understanding Regarding the Risk of Concomitant Use of Carbamazepine and Direct Oral Anticoagulants. Journal of Pharmacy Practice. avr 2019;32(2):123 - 125. DOI :10.1177/0897190018786837

CYTARABINE (Aracytine®...)

Syndrome de l'oreille rouge - Dermatologie
Erythème avec sensation de brûlure (syndrome très rare décrit en particulier dans la polychondrite atrophiante). Ici rapporté chez une patiente de 36 ans traitée par cytarabine pour une leucémie aiguë myélocytaire. Apparu au 4ème jour d'une première cure. Disparition

dans la semaine suivant la fin de la cure. Puis réapparition à l'occasion d'une reprise du traitement.
Sahu KK et al. ARA-C RELATED RED EAR SYNDROME. Ear, Nose & Throat Journal. mars 2019;98(3):169 -170. DOI :10.1177/0145561319831270

DASATINIB (Sprycel®) **Syndrome néphrotique** - Néphrologie

Chez un patient de 40 ans traité pour une leucémie lymphoïde chronique. Evolution rapidement favorable de l'hémopathie mais installation au bout de 3 mois de traitement d'une protéinurie sévère (12,5 g/g de créatinine) avec hypoalbuminémie et hématurie microscopique associée à une cylindrurie. Dans les suites, arrêt du traitement justifié par une pancytopenie. Evolution favorable après remplacement du dasatinib par nilotinib.

Ochiai S et al. Dasatinib-induced nephrotic syndrome in a patient with chronic myelogenous leukemia: a case report. BMC Nephrology [Internet]. mars 2019 [cité 1 juill 2019];20(1). Disponible sur: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-019-1273-6> DOI :10.1186/s12882-019-1273-6

DOMPERIDONE (Motilium®,...)

Dyskinésies tardives - Neurologie

Décrites chez un patient éthylique chronique âgé de 59 ans traité depuis plus d'un an par dompéridone 15 mg/j pour nausées, vomissements liés à une gastroparésie diabétique. Survenue soudaine de mouvements involontaires non rythmés par les prises d'alcool. Avec clignement des yeux, ouverture de bouche avec protrusion de langue, dorsiflexion des chevilles... Persistance après correction d'une hyperglycémie chez ce patient diabétique. Hypersignal de la substance blanche à l'IRM cérébrale, dissociation albumino-cytologique (considérées comme témoignant d'une perméabilité de la barrière hémato-encéphalique). Le traitement par la dompéridone est alors interrompu et les mouvements involontaires disparaissent les jours suivants.

Kanzaki A et al. Severe tardive dyskinesia induced by domperidone in presenile and non-dementia type 2 diabetes man with alcohol misuse showing albumino-cytological dissociation and white matter hyperintensity. BMJ Case Reports. mai 2019;12(5):1 -4. DOI :10.1136/bcr-2018-228789

IBRUTINIB (Imbruvica®)

Infections fongiques - Pathologies infectieuses Rapportées chez une patiente âgée de 52 ans traitée pour une leucémie lymphoïde chronique. Hyperthermie, troubles confusionnels. Au scanner cérébral, lésions hypodenses entourées d'oedème dans la région de la capsule externe gauche avec effet de masse sur le ventricule latéral et sous-falcoriel. Mise en évidence d'*Aspergillus fumigatus* (aspergillose cérébrale). Par ailleurs mise en évidence d'une mucormycose abdominale amenant à modifier le traitement initial par voriconazole sous la forme d'une association amphotéricine B liposomale et isavuconazole. Evolution favorable, le traitement par ibrutinib ayant été interrompu à l'entrée à l'hôpital (ensuite remplacé par vénétoclax). Concept émergent du risque d'infections fongiques invasives sous ibrutinib.

Pouvaret A et al. Concurrent cerebral aspergillosis and abdominal mucormycosis during ibrutinib therapy for chronic lymphocytic leukaemia. Clinical Microbiology and Infection. juin 2019;25(6):771-773. DOI:10.1016/j.cmi.2019.01.016

MESALAZINE (Pentasa®, Rovasa®)

Pneumonie à éosinophiles - Pneumologie Chez une patiente de 27 ans traitée pour une colite ulcé-

reuse depuis 18 mois par mésalazine (en association au méthotrexate et à un anti TNF). Apparition d'une dyspnée et d'une toux non productive avec fièvre. Râles bronchiques, augmentation des marqueurs d'inflammation. Bilan à la recherche d'infections bactériennes ou à cytomégalo-virus, Epstein-Barr virus... négatif. Radiologiquement, opacités pulmonaires au niveau des lobes supérieurs avec aspect en verre dépoli et épanchement pleural. Mise en évidence à la biopsie pulmonaire transbronchique d'histiocytes et d'éosinophiles dans les espaces alvéolaires avec hyperplasie pneumocytaire, 84 % d'éosinophiles au lavage broncho-alvéolaire. Evolution favorable à l'arrêt de la mésalazine et sous corticothérapie.

Fehily SR et al. Cough in the immunosuppressed patient. Gastroenterology. mars 2019;156(4):e3-e4.

SOFOSBUVIR (Sovaldi®, Harvoni®)

Vascularite leucocytoclasique - Dermatologie Chez un patient de 53 ans dans le cadre du traitement d'une hépatite C. Macules et papules érythémateuses diffuses avec prurit, douleurs, sensations de chaleur. Survenue de ces manifestations cutanées environ 1 mois après mise en route du traitement de l'hépatite. A la biopsie, infiltrats inflammatoires périvasculaires avec oedème du derme et

extravasation érythrocytaire et lésions locales de spongieuse. Mise en évidence au sein des infiltrats inflammatoires d'éosinophiles, d'histiocytes et de lymphocytes avec oedème de l'endothélium. Traitement par dermocorticoïdes peu efficace. Evolution ensuite favorable après l'arrêt du sofosbuvir. *Campione E et al. Sofosbuvir induced leucocytoclastic vasculitis: a case report. BMC Dermatology [Internet]. mai 2019 [cité 2 juill 2019];19(6). Disponible sur: <https://bmcdermatol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12895-019-0086-4> DOI : 10.1186/s12895-019-0086-4*