

Centre Régional de  
Pharmacovigilance Nord – Pas  
de Calais et  
Centre d'Addictovigilance des  
Hauts de France

C.H.U. Lille  
Place de Verdun  
59037 Lille Cedex  
Ligne directe : 03 20 96 18 18  
Ligne CHU : 03 20 44 54 49  
Fax : 03 20 44 56 87  
E-mail : [pharmacovigilance@chru-lille.fr](mailto:pharmacovigilance@chru-lille.fr)  
E-mail : [pharmacodependance@chru-lille.fr](mailto:pharmacodependance@chru-lille.fr)  
Site : <http://pharmacovigilance-npdc.fr>



## SOMMAIRE

### Editorial

Une décision qui interroge 1

### Vos observations

Bâillements et antiparkinsoniens 2

### Actualités en Pharmacovigilance

Bilan de pharmacovigilance de  
l'association sacubitril / valsartan 2

### Littérature

Tacrolimus 0,1% pommade chez  
l'enfant dans le cadre d'un vitiligo 3

### A suivre

AINS et risque de complications  
infectieuses graves 3

### Vos questions

Polysorbate 80, excipient à effet  
notoire ? 4

*Ont participé à la réalisation  
de ce numéro : J. Béné, R. Bordet, A-S.  
Caous, L. Carton, S. Deheul, J. Dekemp,  
L. Gaboriau, S. Gautier, G. Wabont, C.  
Potey, L.H. Preta, L. Robert, J. Pamart*



# Brèves en Pharmacovigilance et Addictovigilance

Numéro 63, avril-juin 2019

## EDITORIAL : Une décision qui interroge

Vous n'avez sans doute pas manqué l'information concernant le déremboursement des médicaments utilisés dans la maladie d'Alzheimer, actée le 1<sup>er</sup> août dernier. Cette décision s'est basée sur le rapport de la Commission de Transparence datant d'octobre 2016, qui concluait à « un service médical rendu [...] insuffisant pour justifier la prise en charge par la solidarité nationale » pour quatre molécules : 3 anti-cholinestérasiques (rivastigmine EXELON®, donépézil ARICEPT®, galantamine REMINYL®) et 1 antagoniste NMDA (mémantine EBIXA®).

Un récent sondage réalisé par l'association France Alzheimer révèle les conséquences sur les patients de cette décision de déremboursement. Ce sondage, mené au niveau national et auquel ont répondu 2 547 personnes, parmi lesquelles 2 463 proches aidants et 84 personnes malades, indique que plus des 2/3 des patients prenaient ces médicaments symptomatiques anti-Alzheimer et 70 % les ont poursuivis, malgré l'augmentation du reste à charge (entre 50 et 70 euros par mois). Il indique également que 20 % les ont arrêtés et 10 % pensent le faire, en raison des coûts pour la moitié d'entre eux. Les arrêts ne sont pas sans conséquences, puisque 52 % des patients concernés dans ce sondage ont constaté une aggravation précipitée des troubles cognitifs (1). Au niveau régional, nous avons reçu au CRPV 42 déclarations d'arrêt brutal suite à ce déremboursement. L'indication du traitement était la maladie d'Alzheimer (n=35), la démence à corps de Lewy (n=5) et la maladie de Parkinson (n=2). Dans 38 cas, cet arrêt a eu des conséquences significatives : avec en quelques mois, une nette majoration du déclin cognitif et une perte d'autonomie. L'état des patients nécessitait dans certains cas une prise en charge hospitalière (n=3), une institutionnalisation (n=1), une mise sous tutelle (n=2), ou la mise en place ou le renforcement d'aide à domicile (n=25). Un médicament anti-Alzheimer était réintroduit chez 22 patients ; **pour deux d'entre eux (évolution encore inconnue pour les autres), la réintroduction du traitement (donépézil pour l'un, mémantine pour l'autre) a permis une amélioration partielle, sans récupération du niveau cognitif initial avant arrêt du traitement.**

Très clairement, les cas recensés sur la région sont probablement multimodaux, l'arrêt brutal du traitement se surajoutant à des facteurs somatiques et à la progression de la maladie. Néanmoins, ces éléments concordent avec les craintes exprimées par certains spécialistes, et notamment avec les résultats de l'étude Domino commanditée par le NICE (2, 3).

Le Conseil d'Etat a été appelé à statuer sur cette situation : il a en effet été saisi par 8 associations de professionnels de santé et de patients. Sa décision devrait être rendue courant 2019. En attendant, nous restons à votre disposition pour recueillir vos observations.

1. <https://www.francealzheimer.org/deremboursement-des-medicaments-anti-alzheimer-les-resultats-du-sondage-exclusif-de-france-alzheimer-sont-edifiants/>

2. N Engl J Med 2012;366:893-903.

3. Lancet Neurol 2015;14:1171-81.

Si vous **observez un effet indésirable** grave et/ou inattendu ou si vous désirez un **renseignement sur un médicament**,  
**n'hésitez pas à nous contacter :**

☎ : 03-20-96-18-18

☎ : 03-20-44-56-87

✉ : [pharmacovigilance@chru-lille.fr](mailto:pharmacovigilance@chru-lille.fr)

🐦 @crpv\_lille

## VOS OBSERVATIONS – Bâillements et antiparkinsoniens

Une femme de 71 ans ayant comme principal antécédent une paralysie supranucléaire progressive traitée par MODOPAR® (lévodopa, bensérazide) au long cours présentait des bâillements pluriquotidiens. Ceux-ci ont été à l'origine de 2 épisodes de luxation mandibulaire et d'une fracture des condyles mandibulaires et des apophyses coronoïdes ayant nécessité une immobilisation par mentonnière, empêchant alors la prise alimentaire pendant 8 jours. Une étiologie médicamenteuse a été suspectée et le MODOPAR® a été arrêté, permettant une régression des bâillements. La patiente était traitée par ailleurs par aspirine, rosuvastatine et irbésartan.

Le bâillement est un comportement stéréotypé, pouvant survenir dans différentes situations physiologiques (hypoglycémie, somnolence) ou pathologiques (neurologiques, infectieuses, psychiatriques). Les médicaments peuvent également être pourvoyeurs.

Les bâillements ne font pas partie des effets indésirables actuellement mentionnés dans les RCP, français et internationaux, de la lévodopa ou du bensérazide. Dans la littérature, un seul cas décrit la survenue de bâillements chez un patient de 58 ans traité par carbidopa/lévodopa depuis environ 7 ans (1). Également, quelques cas sont retrouvés dans une étude réalisée à partir de la Base Nationale de Pharmacovigilance et publiée en 2007 sur les bâillements induits par les médicaments : il s'agissait de 7 cas associés à des agonistes dopaminergiques (sur un total de 28 cas avec l'ensemble des médicaments) concernant la lévodopa (3 cas), la bromocriptine (1 cas), le pergolide (1 cas), la sélégiline (1 cas) et le ropinirole (1 cas). Les délais de survenue étaient relativement longs car allant de 2 mois à 4 ans après le début du traitement et la plupart des cas étaient classés comme non graves (2).

De façon générale, la neuropharmacologie du bâillement est complexe et non encore totalement élucidée. L'acétylcholine est l'effecteur au niveau musculaire, tandis que la dopamine, l'ocytocine et les acides aminés excitateurs sont les neuromédiateurs déclenchant le bâillement au niveau de l'hypothalamus. Plus précisément concernant la dopamine, des études expérimentales ont montré que l'apomorphine et la bromocriptine pouvaient induire des bâillements, suggérant que les récepteurs D2 post-synaptiques (et pas les récepteurs D1 pré-synaptiques) seraient impliqués. A noter que d'autres neurotransmetteurs sont probablement aussi impliqués dans la modulation des bâillements : NO, glutamate, GABA, sérotonine, ACTH, peptides opioïdes (3) ...

S'agissant d'effets le plus souvent bénins, les bâillements iatrogènes sont probablement peu déclarés mais cette observation nous a interpellés par sa gravité. Elle rappelle aussi l'intérêt d'envisager l'étiologie médicamenteuse devant la survenue de tout symptôme, tout aussi banal et « anodin » qu'il puisse paraître.

1. Neurology. 1998;50:823.
2. Drug-Safety. 2007;30:327-31.
3. Sleep Med Rev. 2001;5:299-312.

### Actualités : Bilan de Pharmacovigilance de l'Entresto® (effectué par le CRPV de Toulouse)

L'Entresto® est une association fixe de valsartan, un antagoniste de l'angiotensine II (ARA II) et de 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 (1-7). Il est le premier inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine («Angiotensin Receptor and Neprilysin Inhibitor», ARNI). Ses effets pharmacodynamiques sont dominés par 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 1er 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'hypotensions artérielles (qui est l'EI le plus fréquent), 93 altérations de la fonction rénale, 62 observations de prurits, 59 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.**

## Littérature : tacrolimus 0,1 % pommade chez l'enfant dans le cadre d'un vitiligo

- Même s'il s'agit d'une utilisation hors AMM, les experts du Forum Européen de Dermatologie (2012) (1) recommandent, dans le traitement du vitiligo de l'enfant, l'utilisation du tacrolimus en 1<sup>ère</sup> intention sur le cou et le visage et celle des dermocorticoïdes sur le reste du corps. En effet, les dermocorticoïdes locaux ne peuvent pas être administrés de manière prolongée, notamment sur le visage et le cou, et leur efficacité est souvent décevante. Plusieurs études effectuées chez l'enfant avec du tacrolimus en pommade à 0,1 ou 0,03 % ont démontré son efficacité dans le traitement du vitiligo avec une repigmentation en quelques mois. Le dosage utilisé est généralement celui à 0,1 % même si certains auteurs ont rapporté des résultats positifs avec le tacrolimus 0,03 %. Ce traitement est surtout utilisé pour les patients présentant un vitiligo non segmentaire progressif et l'enfant serait beaucoup plus réceptif au traitement par tacrolimus que l'adulte (2).
- Les données d'administration à long terme sont rassurantes dans le vitiligo, pathologie pour laquelle la peau reste intacte alors que dans la dermatite atopique (indication officielle de l'AMM), la peau est lésée et le passage systémique est plus important (2).
- Une application biquotidienne est recommandée et la prescription initiale doit être de 6 mois avec prolongation possible du traitement jusqu'à 12 voire 18 mois. Les effets indésirables les plus courants surviennent dans les premiers jours du traitement puis disparaissent spontanément. Ce sont des réactions locales au site d'application telles que des sensations de brûlure, du prurit et un érythème.
- Le mécanisme d'action du tacrolimus dans le vitiligo repose sur l'inhibition de la calcineurine, et l'activation et la maturation des lymphocytes T seraient affectées. En conséquence, la production de cytokines (IL-2, TNF- $\alpha$  et IFN- $\gamma$ ) est inhibée, ce qui interférerait avec le mécanisme auto-immun/inflammatoire de perte des mélanocytes au niveau des lésions de vitiligo.

Si dans votre exercice professionnel, vous êtes confronté à la prescription de tacrolimus 0,1 % chez l'enfant, vous devez vous assurer que celle-ci entre bien dans le cadre du traitement d'un vitiligo et qu'elle émane d'un dermatologue.

1. Br J Dermatol. 2013;168:5-19; 2. Paediatr Drugs. 2015;17:303-13

### A SUIVRE : AINS et risque de complications infectieuses graves

Une alerte de l'ANSM a été lancée le 18 avril 2019 à propos des **AINS et de leur risque de complications infectieuses graves** (1), reprenant les conclusions d'une enquête nationale de pharmacovigilance menée par le CRPV de Tours sur les AINS utilisés dans la fièvre et la douleur (ibuprofène et kétoprofène). L'analyse des cas de pharmacovigilance ainsi que des données expérimentales et de la littérature confirme que le risque infectieux est aggravé par la prise d'AINS. Ces complications infectieuses (essentiellement à Streptocoque ou à Pneumocoque) peuvent survenir même en cas de traitement de courte durée par AINS (quelques jours seulement) ainsi qu'en cas d'antibiothérapie associée (2). Il s'agit d'infections sévères de la peau et des tissus mous (dermohypodermes, fasciites nécrosantes...), de sepsis, d'infections pleuro-pulmonaires (pneumonies compliquées d'abcès, de pleurésie), d'infections neurologiques (empyèmes, abcès cérébraux...) ou ORL compliquées (cellulites, médiastinites...), à l'origine d'hospitalisations, de séquelles voire de décès.

Dans ces cas, les AINS étaient prescrits ou pris en automédication dans la fièvre mais également pour des atteintes cutanées bénignes d'aspect inflammatoire (réaction locale, piqûre d'insecte...), des manifestations respiratoires (toux, infection pulmonaire...) ou des symptômes ORL (dysphagie, angine, otite...)

**Ce risque infectieux, rare mais grave, doit inciter à l'information et à la prudence, en privilégiant, en cas de douleur et/ou de fièvre, le paracétamol, surtout dans un contexte d'infection courante (angine, rhinopharyngite, otite, toux, infection pulmonaire, lésion cutanée ou varicelle).**

(1) [https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information#\\_ftn](https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information#_ftn)

(2) Respir Med. 2017;123:28-33.

(3) Br J Clin Pharmacol. 2008;65:203-209.

### Prochaine Journée de Pharmaco-Addictovigilance : 8 octobre 2019 sur le thème du diabète

Cette année, nous avons programmé une session dédiée à la présentation de vos cas cliniques de pharmacovigilance et d'addictovigilance au cours de la journée. Vous pouvez dès à présent nous transmettre, pour sélection, les cas que vous souhaiteriez présenter.

**Pour vous inscrire :**

[https://webquest.fr/?m=67461\\_inscription-9-jrpv](https://webquest.fr/?m=67461_inscription-9-jrpv)

**Pour envoyer vos cas :**

[pharmacovigilance@chru-lille.fr](mailto:pharmacovigilance@chru-lille.fr)

## **Vos questions : à propos d'un excipient, le polysorbate 80 !!!**

Le polysorbate 80, aussi appelé Tween 80 ou E433, est le polyoxyéthylène-20-sorbitan mono-oléate. Il est utilisé comme surfactant, stabilisant et émulsifiant dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique. Il ne fait pas partie de la liste des excipients à effet notoire (1), mise à jour 2009. Il est aussi utilisé comme additif alimentaire.

- Choc anaphylactique au polysorbate 80 ?

Le service d'immuno-allergologie du CHU de Lille nous a récemment contactés à propos d'un patient ayant présenté un choc anaphylactique au décours d'une infiltration épidurale sous scanner dans le cadre de laquelle il a reçu une injection d'HYDROCORTANCYL® (prednisolone), de XYLOCAINE® (lidocaïne) et de VISIPAQUE® (iodixanol). Des tests cutanés, qui se sont révélés négatifs, ont été réalisés pour la lidocaïne et l'iodixanol. En ce qui concerne les corticoïdes, des tests au SOLUMEDROL® (méthylprednisolone), au CELESTENE® (bétaméthasone) et au SOLUPRED® (prednisolone) se sont aussi révélés négatifs. En revanche, les tests étaient positifs pour l'HYDROCORTANCYL® (prednisolone), le DIPROSTENE® (bétaméthasone) et pour le BUDESONIDE® en inhalation. Devant ces résultats, la possibilité d'une allergie aux excipients s'est donc posée et des tests au polysorbate 80, à la carmellose et à l'alcool benzylique (excipients entrant dans la composition du SOLUMEDROL®, du CELESTENE® et du SOLUPRED®) ont été réalisés et sont revenus positifs pour le polysorbate 80.

Dans la littérature médicale, nous retrouvons quelques cas de réactions anaphylactiques après administration parentérale de médicaments contenant du polysorbate 80 parmi leurs excipients chez des patients ayant révélé une positivité aux tests cutanés (2). Ceci est notamment le cas pour le vaccin GARDASIL® (3), l'érythropoïétine et la darbépoétine (2), l'omalizumab (XOLAIR®) (ce dernier contient du polysorbate 20) (4). Cette liste n'est bien sûr pas exhaustive. Les patients présentant cette allergie ainsi que leurs médecins doivent toujours vérifier l'absence de polysorbate en cas de traitement par voie parentérale. Précisons par ailleurs que le polysorbate 80 a une biodisponibilité orale quasiment nulle, ce qui explique que les patients allergiques à cet excipient tolèrent les traitements par voie orale et les aliments en contenant. C'est d'ailleurs le cas du patient ci-dessus qui reçoit aussi de l'oméprazole en contenant et qu'il tolère parfaitement.

- Toxicité hépatique du polysorbate 80 ?

Une question du service de cardiologie du CHU concernant une jeune femme, césarisée en urgence, qui a présenté, le lendemain d'une injection d'amiodarone par voie intraveineuse (CORDARONE®) dans un contexte de cardiopathie avec passage en flutter, un tableau de cytolysse à plus de 10 fois la normale, un facteur V à 20 % et une CIVD. Deux hypothèses se sont posées pour cette patiente : une défaillance hémodynamique aiguë per-opératoire ou une toxicité de l'amiodarone. Bien que l'étiologie finalement retenue soit une défaillance aiguë per-opératoire, cette question a permis de faire le point sur les effets délétères au niveau hépatique de l'amiodarone par, probablement, l'intermédiaire du polysorbate 80.

L'amiodarone est effectivement connue être à l'origine de survenue d'atteintes hépatiques aiguës avec insuffisance hépatique qui surviennent très rapidement (moins de 24 h) après son administration. On retrouve mention de cette complication rare avec l'amiodarone injectable dans une trentaine de cas cliniques publiés (5). L'évolution peut être fatale et impose une surveillance très stricte des patients concernés, la demi-vie de l'amiodarone étant longue et donc son élimination prolongée. Cette toxicité hépatique aiguë pourrait être en rapport avec la présence de polysorbate 80, qui, par ses propriétés hypotensives, pourrait être responsable de la survenue d'une hypoperfusion hépatique à l'origine d'une ischémie hépatique (6). Cette hypothèse n'est cependant pas systématiquement vérifiée puisqu'on retrouve le cas d'un patient décédé de la complication par atteinte hépatique aiguë, sans avoir présenté une hypotension particulière au moment de la survenue de l'atteinte hépatique. Une autre hypothèse est une action toxique directe du polysorbate sur le foie. Cette complication est, comme précédemment, le fait du polysorbate administré par voie parentérale et ne contre-indique pas l'utilisation de l'amiodarone par voie orale.

**Ces deux cas illustrent bien le rôle que peuvent jouer certains excipients dans le risque médicamenteux même lorsqu'ils ne sont pas connus pour être à effet notoire.**

1. [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/.../29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/.../29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf)

2. J Invest Allergol Clin Immunol. 2016;26:394-6

3. BMJ Case Rep. 2012;may 8.pii:bcr0220125797

4. Ann allergy, asthma immunol: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology 2018. 120 : 664-6;

5. Gastroenterology Res. 2018;11:62-63;

6. J Clin Pharm Ther. 2018 ;43:129-33

### **A QUOI SERT LE CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ? QUE PEUT-IL VOUS APPORTER ?**

Il répond à vos questions sur le médicament (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),

Il recueille et expertise les suspicions d'effet indésirable médicamenteux,

Il vous aide dans le diagnostic et la prise en charge des effets indésirables médicamenteux.