

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 dis-
ponibles 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, DES AUTRES AGENCES DU MEDICAMENT, DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	2
1- Toujours des grossesses exposées au valproate et à ses dérivés.	2
2- Tofacitinib (Xeljanz®) : majoration du risque thrombo-embolique veineux et d'infections graves.	2
3- Toujours des grossesses exposées au mycophénolate mofétil (Cellcept® et génériques). Rappel des recommandations à ce sujet par l'ANSM	3
4- Picato® (mébumate d'ingénol) : suspension d'AMM	4
5- La prométhazine (Phénergan® mais aussi Fluisédal® et Rhinathiol prométhazine®) maintenant à prescription médicale obligatoire et de liste I	4
6- De nouvelles restrictions d'utilisation et de nouvelles contre-indications pour l'alemtuzumab (Lemtrada®) dans la sclérose en plaques	4
7- Montélukast (Singulair® et ses génériques) et effets indésirables neuropsychiatriques	5
 II - ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES LIÉS À DES RUPTURES DE STOCK DE MÉDICAMENTS. LES DÉCLARER AU CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE	 6
 III - QUELS SONT LES MÉDICAMENTS POUVANT ÊTRE RESPONSABLES DE FRAGILISATION OSSEUSE (ET D'UN RISQUE DE FRACTURES) ?	 7
 IV - AINS ET GROSSESSE : RISQUES ET CONTRE- INDICATIONS. FAUT-IL LES CONTRE-INDIQUER PENDANT TOUTE LA GROSSESSE ?	 9
 V - CAUSES MÉDICAMENTEUSES DU SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS	 10
 VI - REFLETS DE LA LITTÉRATURE	 11

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>

I – INFORMATIONS DE L'ANSM, DES AUTRES AGENCES DU MEDICAMENT, DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

1- Toujours des grossesses exposées au valproate et à ses dérivés.

L'ANSM vient de communiquer les derniers résultats de l'étude EPI-PHARE (basée sur les informations du Système National des données de santé, SNDS) concernant l'utilisation du valproate et de ses dérivés (Dépakine®, Dépakine chrono®, Micropakine® et leurs génériques, Dépakote®, Dépamide®) chez les femmes en âge de procréer.

Il ressort de ce suivi **une baisse nette** (mais qui doit être considérée comme **insuffisante**) **de l'exposition des femmes en âge de procréer au valproate et à ses dérivés** (- 55 % de 2013 à 2019) passant de 72 925 à 32 736. Cette réduction est plus importante chez les femmes traitées pour troubles bipolaires, (indication où les dérivés du valproate sont formellement contre-indiqués sans contraception efficace), (- 60 %) que pour épilepsie (- 49 %). La réduction est plus nette pour les initiations de traitement (- 69 %) en particulier pour les 20/29 ans, ceci quelque soit l'indication.

En ce qui concerne le nombre de grossesses sous traitement, celui-ci diminue nettement entre 2013 et 2018 (- 76 % dans l'épilepsie, - 82 % dans les troubles bipolaires), **réduction nette donc mais pas disparition** (224 grossesses exposées en 2018, 138 pour l'épilepsie, 86 pour les troubles bipolaires avec 124 naissances) avec majoration du recours à l'interruption de grossesse.

Des mesures ont été annoncées :

- Rappel de la **contre-indication** formelle de l'initiation ou du renouvellement des dérivés du valproate **chez les femmes enceintes atteintes de troubles bipolaires**
- Prescription du valproate pendant la grossesse réservée aux (très rares) **cas d'épilepsie pour lesquels il n'existe au-**

cune alternative thérapeutique appropriée

- Rappel d'un **risque de l'ordre d'un nouveau-né sur 10 exposés in utero au valproate ou à ses dérivés de présenter des malformations, de 3 à 4 enfants exposés sur 10 d'être atteints de troubles du développement.**
- Nouvelles mesures : intégration de la carte patiente à la boîte du médicament
- Apposition d'un code sur ces boîtes (QR code) renvoyant vers une page d'information dédiée sur le site internet de l'ANSM.

ANSM – Valproate et dérivés : l'exposition des femmes enceintes a fortement diminué mais persiste – Point d'information, 4 février 2020

ANSM – Suivi de l'exposition au valproate parmi les femmes en âge de procréer et pendant la grossesse, 4 février 2020

2- Tofacitinib (Xeljanz®) : majoration du risque thrombo-embolique veineux et d'infections graves.

Nous avons évoqué dans les Vigipharm Amiens de mai-juin puis de novembre 2019, le risque de thrombose veineuse sous tofacitinib (Xeljanz®, puissant inhibiteur de janus kinases ayant une indication thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la rectocolite hémorragique). Les résultats préliminaires de l'étude à l'origine de cette alarme sont confirmés par des résultats complémentaires (1) faisant état d'un risque d'embolie pulmonaire multiplié par 5 à 6 avec 10 mg x 2/j, par 2,99 avec 5 mg x 2/j versus anti-TNF chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde présentant un facteur de risque cardiovasculaire. Parallèlement, a été mise en évidence une augmentation de la mortalité du fait d'évènements cardiovasculaires ou de complications infectieuses (ceci plus

particulièrement pour les patients âgés de plus de 65 ans).

Dans une lettre aux professionnels de santé (2), l'ANSM rappelle les situations pathologiques favorisant le risque de thrombose veineuse (antécédents d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque, de cancer, de trouble héréditaire de la coagulation, les traitements contraceptifs hormonaux combiné, les traitements hormonaux de la ménopause, les interventions chirurgicales lourdes, les patients à mobilité réduite, ainsi que l'obésité, le diabète, l'HTA, le tabagisme...).

Dans la rectocolite hémorragique, la posologie peut être plus élevée que dans les autres indications (10 mg X 2/j en traitement d'entretien, contre 5 mg x 2/j dans les indications rhumatologiques). Cette posologie n'est pas recommandée chez les patients à haut risque de thrombose veineuse (sauf dans des cas particuliers avec absence d'alternative thérapeutique).

Les patients sous tofacitinib doivent être alertés sur ces risques et sur les symptômes pouvant être révélateurs d'accidents thromboemboliques veineux avant de débiter le traitement :

- essoufflement soudain ou difficulté à respirer,
- douleur à la poitrine ou au dos,
- toux sanglante,
- transpiration excessive,
- peau moite ou bleuâtre.

En cas de survenue de ces symptômes, le patient doit consulter rapidement un médecin. Il est prévu une mise à jour du guide à l'intention des prescripteurs et de la carte destinée aux patients.

1- ANSM Xeljanz (tofacitinib) : augmentation du risque de maladie thrombo-embolique veineuse et du risque d'infections graves et fatales. Lettre d'information 6 février 2020.

2- ANSM Xeljanz (tofacitinib) : nouvelles recommandations d'utilisation chez les patients

à risque élevé de thrombose. Lettre aux professionnels de santé, 6 février 2020.

3- Toujours des grossesses exposées au mycophénolate mofétil (Cellcept® et génériques). Rappel des recommandations à ce sujet par l'ANSM

Le risque d'avortements spontanés (43-49 %) et de malformations congénitales (23-27 %) associé à la prise du mycophénolate mofétil au cours de la grossesse avait été rappelé par l'ANSM en 2018 (voir VigipharmAmiens du juin 2018). Ce médicament indiqué dans la prévention du rejet de greffe est également utilisé (hors AMM) dans la prise en charge de pathologies auto-immunes (48 % des utilisations selon des données obtenues dans le cadre du suivi Epi-phare). Chez les femmes en âge de procréer et n'utilisant pas de méthodes contraceptives hautement efficaces pendant la période 2010-2017, il apparaît que 50 grossesses en moyenne par an étaient exposées au mycophénolate mofétil. Parmi celles-ci, 41 % ont fait l'objet d'interruptions de grossesse. Chez les nouveau-nés exposés, 12 % ont eu un diagnostic de malformation posé à la naissance.

L'ANSM souhaite donc rappeler les conditions et recommandations pour l'utilisation de cet immunosuppresseur.

La contre-indication s'impose chez les femmes enceintes ou susceptibles de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive efficace et adaptée, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée, pour prévenir le rejet de greffe ou traiter la pathologie. Le mycophénolate est également contre-indiqué pendant l'allaitement. Les patientes doivent être pleinement informées par leur médecin des risques sur la grossesse associés à la prise du traitement et des mesures à respecter pour limiter ces risques. Elles doivent signer un formulaire d'accord de soins lors de la consultation où la prescription du médicament est réalisée (à présenter lors de toute dispensation et à ensuite renouveler tous les ans).

Avant l'initiation du traitement il devra être envisagé avec la patiente :

- la nécessité de confirmer par un deuxième test, le test de grossesse négatif,
- la nécessité d'envisager le passage à un autre traitement en cas de projet de grossesse,
- la poursuite d'une contraception efficace au moins pendant 6 semaines après l'arrêt du traitement.

Le risque de malformation n'est pas documenté si c'est l'homme qui est traité. Il existe cependant un potentiel de génotoxicité amenant à proposer à la femme une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et 90 jours après la fin de celui-ci.

ANSM – Utilisation du mycophénolate parmi les femmes en âge de procréer et lors d'une grossesse en France entre 2010 et 2017 – Etude EpiPhare 10 février 2020.

ANSM – Mycophénolate : L'ANSM rappelle les conditions de sa prescription et de sa délivrance car son utilisation pendant la grossesse persiste – Point d'Information – 10/02/2020.

4- Picato® (mébumate d'ingénol) : suspension d'AMM

Ce médicament, indiqué jusque là dans des kératoses actiniques aussi appelées kératoses solaires (sous forme de gel), a vu son AMM suspendue par la Commission Européenne. Cette décision fait suite à un message sur le risque (rapporté récemment) de voir se développer au niveau des zones exposées des cancers cutanés bénins (kératoacanthomes), mais aussi des carcinomes épidermoïdes cutanés (voir VigipharmAmiens de novembre 2019).

Les professionnels de santé sont donc invités à informer les patients qui ont reçu ce traitement du risque de cancer cutané et des signes qui doivent les conduire à consulter (lésion cutanée, excroissance ou tout autre symptôme inattendu).

ANSM. Picato (mébumate d'ingénol) suspension de l'autorisation de mise sur le marché en raison d'un risque potentiel de cancer de la peau. Lettre aux professionnels de santé 17.01.2020.

5- La prométhazine (Phénergan® mais aussi Fluisédal® et Rhinathiol prométhazine®) maintenant à prescription médicale obligatoire et de liste I

La prométhazine appartient à la classe des antihistaminiques H1 de première génération et possède des effets sédatifs et anticholinergiques. Son rapport bénéfice/risque a de ce fait été remis en question. Son utilisation détournée est connue par ailleurs (dans le cadre du « purple drank » à visée récréative en association à la codéine). Compte-tenu par ailleurs d'effets indésirables neurologiques et cardiaques de ce médicament, la commission dusuivi de rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé de l'ANSM avait recommandé le passage en prescription obligatoire des formes sirop et comprimés de la spécialité Phenergan.

Arrêté du 21 janvier 2020 portant classement sur les listes des substances vénéneuses (journal officiel du 23 janvier 2020, texte 13).

6- De nouvelles restrictions d'utilisation et de nouvelles contre-indications pour l'alemtuzumab (Lemtrada®) dans la sclérose en plaques

Nous avons évoqué dans le VigipharmAmiens de mai-juin 2019 le risque d'effets indésirables graves pouvant survenir avec ce médicament (réservé à l'usage hospitalier) et les précautions qui s'avéraient nécessaires dans son utilisation (surveillance étroite en particulier de la pression artérielle lors de la perfusion, suivi du bilan hépatique, limitation d'utilisation aux formes de sclérose en plaques rémittentes récurrentes (SEP – RR) restant très actives malgré un traitement de fond bien conduit par deux médicaments ou en cas de contre-indication de ceux-ci).

Après réévaluation européenne, sont ajoutées les contre-indications suivantes :

- infections sévères actives jusqu'à résolution complète,
- hypertension non contrôlée,
- antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'angine de poitrine ou d'infarctus du myocarde,
- coagulopathie, indication d'un traitement antiplaquettaire ou anticoagulant,
- maladies auto-immunes associées à la SEP.

L'indication de l'alemtuzumab est dans les formes de SEP-RR très actives malgré un traitement complet et bien conduit avec au moins un traitement immunomodulateur ou, si la maladie s'aggrave rapidement, avec au moins deux poussées invalidantes par an et une imagerie cérébrale (IRM avec gadolinium) montrant de nouvelles lésions.

Par ailleurs, il est maintenant obligatoire d'administrer le traitement dans un hôpital bénéficiant d'un **accès immédiat à des installations de soins intensifs** et de spécialistes capables de prendre en charge les effets indésirables graves pouvant survenir pendant ou peu de temps après la perfusion (ischémie myocardique ou infarctus du myocarde, hémorragie cérébrale ou pulmonaire, dissection des artères cervico-céphaliques et thrombopénie).

ANSM – LEMTRADA (alemtuzumab) : Restrictions d'indication, contre-indications supplémentaires et mesures de réduction du risque – Lettre aux professionnels de santé – 24/01/2020.

7- Montélukast (Singulair® et ses génériques) et effets indésirables neuropsychiatriques

Le montélukast, un antagoniste spécifique des récepteurs aux leucotriènes (médiateurs libérés par les mastocytes et les éosinophiles res-

pensables de la bronchoconstriction et de sécrétion de mucus au niveau des bronches) a des indications thérapeutiques dans l'asthme (en association ou en alternative aux corticoïdes inhalés dans l'asthme léger à modéré). L'ANSM vient de diffuser une information concernant ses effets indésirables neuropsychiatriques. Ceci est justifié par la notification de cas de tels effets pour lesquels le rôle du médicament n'a pas été reconnu d'où un délai important avant que la prise de ce dernier soit interrompue).

Les effets pouvant être observés sont :

- Pour ceux classés peu fréquents : **rêves anormaux, cauchemars, insomnie, somnambulisme, anxiété, agitation, dépression, comportement hostile, hyperactivité psychomotrice,**
- Moins fréquemment, **troubles de l'attention, de la mémoire, tics, hallucinations, idées suicidaires, symptômes obsessionnels compulsifs, dysphémie (bégaiements).**

Les patients (et leurs proches) doivent être informés sur l'existence de ces risques.

Les professionnels de santé doivent être **attentifs à toute apparition de tels troubles** et bien évaluer le rapport bénéfice-risque de la poursuite du traitement. Ils doivent faire état au patient de la possibilité de survenue de ces troubles à l'instauration du traitement.

ANSM. Montélukast (Singulair® et génériques) indiqué dans le traitement de l'asthme : l'ANSM rappelle les risques de survenue d'effets indésirables neuropsychiatriques. Point d'information. 24/02/2020.

ANSM. Montélukast (Singulair® et génériques) : risque de survenue d'effets indésirables neuropsychiatriques renforcement des mises en garde. Lettre aux professionnels de santé. 24/02/2020.

II – ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES LIÉS À DES RUPTURES DE STOCK DE MÉDICAMENTS. LES DÉCLARER AU CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Les ruptures de stocks de médicaments ont été multipliées par deux au cours des 5 dernières années. Ces ruptures peuvent concerner tous les médicaments, qu'il s'agisse de princeps ou de génériques. En pratique, les ruptures touchent plus particulièrement des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur avec souvent l'absence d'alternative thérapeutique. A titre d'exemple, en mai 2019 une situation de crise concernant les corticoïdes (injectables comme oraux) avaient fait l'objet d'une tribune des rhumatologues et d'un plan d'action ministériel. Les durées de rupture de stocks peuvent aller de quelques semaines à plusieurs mois. Les raisons en sont multiples dont l'éloignement des sites de production avec des principes actifs fabriqués pour près de 80 % d'entre eux en Inde et en Chine (d'où un risque d'aggravation majeure de ce problème dans le contexte actuel) ainsi que le fonctionnement en flux tendu (sans stock) et la demande croissante de pays (Chine, Inde) à forte population. **Les classes thérapeutiques les plus concernées par ce risque sont les antibiotiques, les médicaments du système nerveux, les anticancéreux puis les anesthésiques généraux.** En pratique, toutes les classes thérapeutiques sont potentiellement concernées.

Ces ruptures de stocks peuvent être à l'origine d'événements indésirables pouvant avoir des conséquences graves avec des exemples rapportés aux Centre Régionaux de Pharmacovigilance :

- Rupture de stocks de Bélustine® (Iomustine ou CCNU) agent alkylant utilisé dans différentes indications en cancérologie. Celui-ci est remplacé par le Cécénu® destiné au marché allemand. La Bélustine® est commercialisée par boîte de 5 gélules à 40 mg, le Cécénu® par boîte de 20 gélules à 40 mg. Une patiente qui prenait 5 gélules (soit 1 boîte de Belustine®) 1 fois toutes les 6 semaines a pris une boîte de Cécénu® (4 fois la dose) avec des conséquences majeures dont une pancytopenie.

- Rupture de stock de Dépamide®. Remplacement par carbamazépine chez un patient sous AVK (et sortie de l'INR de la zone thérapeutique) du fait de l'effet inducteur enzymatique de la carbamazépine.
- Eruption cutanée sous irbésartan utilisé en remplacement du valsartan.
- Rupture de stock de Polaramine® injectable, laquelle est remplacé par du Phénergan® avec survenue de somnolence et de confusion.
- Aggravation d'une endométriose du fait de la non disponibilité du Lutéran® que la patiente n'a pu trouver dans les différentes officines où elle s'est rendue.
- Aggravation de l'état clinique d'un enfant chez qui le Solupred® a dû être remplacé par du Célestène® avec erreur dans le calcul d'équivalence de dose.

Les CRPV ont mis en place depuis le début de l'année **un suivi national des événements indésirables, pouvant être des conséquences des tensions d'approvisionnement et des ruptures de stock** (suivi CIRUPT, Conséquence Iatrogène d'une RUPTure de stock). Les professionnels de santé, dont en particulier les pharmaciens d'officine, sont invités à signaler tout événement indésirable (même s'ils sont sans conséquence médicale directe pour le patient) à leur Centre Régional de Pharmacovigilance.

Un questionnaire sur ce sujet sera d'ailleurs adressé prochainement à tous nos abonnés afin de pouvoir recenser et mieux cerner les éventuels problèmes rencontrés spécifiquement dans notre région.

III – QUELS SONT LES MÉDICAMENTS POUVANT ÊTRE RESPONSABLES DE FRAGILISATION OSSEUSE (ET D'UN RISQUE DE FRACTURES) ?

La fragilisation osseuse peut être induite par des **médicaments**. Elle est liée à l'induction d'**ostéomalacies** (par carence ou pertes en calcium, phosphate et vitamine D), **d'ostéoporose** responsable de réduction de la minéralisation osseuse et d'altération de l'architecture et de la densité minérale de l'os et de sarcopénie osseuse. **Est surtout connu le rôle des corticoïdes pour leur responsabilité dans la survenue d'ostéoporose et de fractures. D'autres médicaments peuvent également être en cause.**

Une analyse des deux bases de données de pharmacovigilance de France et d'Espagne a été réalisée (1) pour identifier les médicaments imputés dans la survenue d'effets indésirables incluant les termes de la classification MedDRA ostéoporose et ostéomalacie. Les bases des deux pays existent depuis 1982 pour la France et 1985 pour l'Espagne (avec respectivement 31 et 17 Centres Régionaux de Pharmacovigilance).

Ont été identifiés **pour les cas étiquetés ostéoporose**, 325 cas en France et 42 en Espagne avec respectivement un rapport F/M de 1,85 et de 1,68 ; âge moyen 57 et 50 ans et une association à des fractures dans 43 et 33 % des cas. Dans 52 % des cas en France et 35 % en Espagne, **les corticoïdes** faisaient partie des médicaments suspects. Venaient ensuite les **antirétroviraux systémiques** essentiellement inhibiteurs de protéase et inhibiteurs non nucléosidiques de transcriptase inverse puis (mais seulement dans la base de données française) des **anti-acides** (essentiellement des **IPP**) des **médicaments anti-épileptiques**, des **anti-thrombotiques** (surtout héparine et AVK) et quelques cas avec des **antidépresseurs (essentiellement IRS)** et des **neuroleptiques**. Quelques cas avec des médicaments antinéoplasiques, endocriniens (leuproréline, goséréline, triporéline et létrozole).

Pour les cas d'ostéomalacie (44 cas en France, 22 en Espagne), on retrouve pour les deux pays les

antirétroviraux et les **anti-épileptiques** (surtout le phénobarbital).

Même s'il existe des limites à l'analyse de cas notifiés en pharmacovigilance, ceux-ci permettent d'avoir une représentation de ce qui est observé en vie réelle (et rapporté au rôle potentiel d'un médicament).

Les données rapportées dans cette analyse sont globalement en accord avec les données de la littérature et confirment que **si les corticoïdes sont la classe thérapeutique la plus fréquemment en cause**, de nombreux autres médicaments peuvent être responsables de cas d'ostéoporose /ostéomalacie.

Le risque d'effets indésirables osseux est bien documenté pour les **antirétroviraux** en particulier les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse même si le mécanisme en cause n'est pas connu avec précision (rôle d'une interaction des lymphocytes T avec les ostéoblastes et les ostéoclastes, rôle également d'une hypophosphorémie secondaire à une atteinte rénale au niveau du tubule proximal, syndrome de Fanconi).

En ce qui concerne les **IPP**, le risque est bien documenté (et signalé dans leur RCP). Il est considéré comme lié à une réduction de l'absorption intestinale de calcium du fait de la réduction de l'acidité gastrique. Une méta-analyse retrouve une augmentation de 26 % du risque relatif de fractures associées à une ostéoporose sous IPP et de 58 % des fractures de hanche (2). Une étude plus récente (3) réalisée chez plus de 27 000 patients hémodialysés dont 49 % recevaient des IPP montrait après ajustement sur tous les facteurs potentiellement confondants un risque de fractures osseuses en général augmenté de 47 % (+ 85 % pour les fractures de hanche).

En ce qui concerne les **antidépresseurs IRS** (cas seulement retrouvés dans la base de données française), le risque n'est pas mentionné dans leur

RCP. Il existe des données expérimentales dans la littérature en faveur de ce risque : réduction de la masse osseuse chez la souris après inhibition du gène impliqué dans le transport de la sérotonine et mise en évidence d'un effet de la fluoxétine sur la différenciation des ostéoblastes.... Il existe également des données cliniques reprises dans une méta-analyse récente (4) retrouvant en particulier une diminution de la densité osseuse au niveau vertébral chez les patients âgés sous IRS.

Quelques cas sont retrouvés dans les deux bases de pharmacovigilance avec des **médicaments antinéoplasiques et endocriniens**. Le rôle de ceux-ci est documenté dans la littérature pour les inhibiteurs d'aromatase utilisés dans le traitement du cancer du sein, anastrozole (Arimidex®), létrozole (Fémara®), exémestane (Aromasine®). Ce risque est signalé dans leur RCP. Des cas ont également été notifiés concernant des analogues de la Gn-RH, leuproréline (Enantone®), goséraline (Zoladex®, triptoréline (Decapeptyl®, Gonapeptyl®, Salvacyl®). La perte de masse osseuse (réversible dans les 6 mois de l'arrêt de ces médicaments) est signalée dans le RCP de ces produits.

Un anticoagulant figure parmi les médicaments suspects dans un certain nombre des cas (13 avec les AVK, 11 avec une héparine, 5 avec des anticoagulants oraux directs). Ce risque est documenté dans la littérature en particulier pour **l'héparine non fractionnée** et les **AVK**. Il semblerait moins fréquent avec les AOD en particulier l'apixaban selon une étude menée sur la base de données de l'assurance maladie à Taïwan (4). Une autre étude sur bases de données concernant plus de 150 000 patients traités par fibrillation auriculaire non valvulaire confirme le risque de fractures associé au traitement par warfarine par comparaison avec des patients traités par AOD avec là aussi un risque nettement moindre avec l'apixaban (5).

A noter qu'un risque d'ostéoporose est évoqué pour les statines selon des données pharmaco-épidémiologiques autrichiennes (6), risque retrouvé significatif pour les fortes doses (mais protecteur pour ces risques pour les faibles doses). A suivre...

(1) Dardonville Q et coll. Drug-induced osteoporosis/osteomalacia : analysis in the French and Spanish pharmacovigilance databases. Eur J Clin

Pharmacol 2019 ; online 29 août 2019 (<https://doi.org/10.1007/s00228-019-02743-9>)

(2) Zhou B et coll. Proton-pump inhibitors and risk of fractures : an update meta-analysis. Osteoporos Int 2016 ; 27 : 339-47.

(3) Fusaro M et coll. Increased risk of bone fractures in hemodialysis patients treated with proton pump inhibitors in real world : results from the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). J Bone Miner Res. 2019 ; 34 : 2238-2245.

(4) Zhou C et coll. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on bone mineral density : a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int 2018 ; 29 : 1243-51.

(5) Huang H-K et coll. Fracture risks among patients with atrial fibrillation receiving different oral anticoagulants : a real-world nationwide cohort study. European Heart Journal : feb 2020. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz952>

(6) Lutsey PL et coll. Association of anticoagulant therapy with risk of fracture among patients with atrial fibrillation. JAMA Internal Medicine : 25 Nov 2019. Jamainternmed.2019.5679

(7) Leutner M et coll. Diagnosis of osteoporosis in statin-treated patients is dose-dependent. Annals of the Rheumatic Diseases : 26 sept 2019. Available from : [URL:http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215714](http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215714)

IV – AINS ET GROSSESSE : RISQUES ET CONTRE-INDICATIONS. FAUT-IL LES CONTRE-INDIQUER PENDANT TOUTE LA GROSSESSE ?

L'une de nos fidèles lectrices, après lecture du Vigipharmamiens de janvier, nous indique que nous avons tort de limiter la contre-indication de l'usage des AINS au 3^{ème} trimestre de la grossesse (dans l'information concernant l'ibuprofène toujours disponible sans prescription médicale mais désormais soumis au rôle de conseil du pharmacien d'officine). Nous indiquions, comme cela était formulé dans l'information diffusée par l'ANSM, les règles de bon usage des AINS dont leur contre-indication à partir du début du 6^{ème} mois de grossesse.

Qu'en est-il pour les deux premiers trimestres de la grossesse ? Dans le RCP des AINS, il n'existe une contre-indication pendant toute la grossesse que pour le célécoxib (Célébrex® et génériques) et l'étoricoxib (Arcoxia® et génériques). Il est indiqué pour ces deux AINS COX2 sélectifs la possibilité d'un effet tératogène (des malformations documentées chez l'animal avec cependant absence de données à ce sujet pour l'espèce humaine).

En ce qui concerne tous les autres AINS (y compris l'aspirine > 100 mg), leur contre-indication ne concerne que la grossesse à partir de 24 semaines d'aménorrhée (ou 5 mois de grossesse révolus). Il y est indiqué l'absence de malformation pouvant être rapportée comme attribuable à une prise d'AINS (pas d'effet de type embryotoxicité). Il est fait état pour certains d'entre eux de la possibilité d'une atteinte fonctionnelle rénale en cas d'exposition au 2^e trimestre d'où des utilisations entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (SA) seulement si nécessaire à dose la plus faible possible et pendant la durée la plus brève possible.

Qu'en est-il dans la littérature ? On retrouve, pour l'exposition aux AINS en début de grossesse, un **risque majoré d'avortements spontanés** (+ 89 % dans une étude menée sur base de données en Californie du Nord (1) ceci surtout en cas de prise à moins de 8 semaines) mais pas de cas de malformations. Dans sa mise à jour datée du 6 janvier 2020, le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) rappelle que l'appareil car-

diopulmonaire et la fonction rénale du fœtus sont en place dès l'organogénèse (2 premiers mois de grossesse) et précise que « l'exposition aux AINS avant 24 SA en particulier chronique doit donc être prudente ».

Par contre, le risque lié à la prise d'AINS au-delà de 24 semaines d'aménorrhée est parfaitement établi, ceci même en prise unique, quelque soient la durée du traitement et la voie d'administration orale, injectable ou cutanée (y compris pour usage professionnel, recommandation du port de gants pour les kinésithérapeutes enceintes...). Les atteintes fœtales secondaires à la prise d'AINS à partir de 24 semaines d'aménorrhée sont essentiellement (pour rappel s'il en était besoin) :

- **constriction du canal artériel** pouvant être responsable de **mort fœtale** in utero (si constriction complète du canal artériel même brève, surtout si prise proche du terme) et d'une **insuffisance cardiaque droite avec HTAP**,
- **toxicité rénale pouvant être irréversible** avec oligoamnios ou anamnios et insuffisance rénale néonatale.

Comme indiqué dans un rappel d'information en 2017 par l'ANSM (3), un nombre important de femmes enceintes restent exposées aux AINS après 24 semaines d'aménorrhée 2,3 % dans les données du SNIRAM échantillon EGB 2015 - 2017 d'où la nécessité impérieuse du rappel de cette contre-indication formelle. De plus, fortement déconseiller l'utilisation avant 24 SA paraît logique, d'autant que les situations sans alternative thérapeutique aux cours des deux premiers trimestres sont a priori très exceptionnelles.

Le problème est également celui de l'automédication. Certains AINS sont toujours disponibles en pharmacie sans prescription médicale même s'ils sont maintenant soumis au rôle de conseil du pharmacien. Le risque est aussi (et surtout ?) celui de la présence fréquente d'AINS dans l'armoire à pharmacie familiale....

Merci donc à notre lectrice d'avoir soulevé ce problème.

(1) Li DK et coll. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs during pregnancy and the risk of miscarriage. Am J Obstet Gynecol 2018 ; 219 : 275.e1-275.e8

(2) CRAT. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et grossesse. Mise au jour 6 janvier 2020. https://lecrat.fr/articlePrint.php?id_article=649

(3) ANSM, Rappel : jamais d'AINS a partir du début du 6^{ème} mois de grossesse. Point d'information 26 janvier 2017.

V – CAUSES MÉDICAMENTEUSES DU SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS

Celles-ci sont évaluées à partir d'une revue de la littérature (cas clinique, séries de cas...) (1). Le syndrome des jambes sans repos correspond à des troubles sensitivo-moteurs caractérisés par un besoin urgent de bouger des jambes survenant au repos (la nuit ou au cours d'une sieste). La prévalence en est importante de 3 à 19 % selon les études. Ce syndrome peut être primaire ou idiopathique pour lequel sont évoqués des facteurs génétiques et environnementaux interférant avec la voie dopaminergique. Il peut aussi être secondaire. Sont évoqués comme facteurs pouvant être en cause l'anémie ferriprive, la carence en folates par exemple au cours de la grossesse, le diabète, l'insuffisance rénale terminale. Le rôle potentiel de médicaments est discuté à propos de cas cliniques où le rôle de l'exposition à tel ou tel principe actif est évoqué du fait de facteurs chronologiques.

Les cas ayant fait l'objet de publications sont :

- des médicaments antipsychotiques avec surtout l'olanzapine (Zyprexa®...) et la quétiapine (Xéroquel®) mais aussi les autres antipsychotiques comme la risperidone. Rôle direct d'une altération avec le système dopaminergique (rôle des récepteurs D2) et indirectement du système sérotoninergique,

- des antidépresseurs (essentiellement des inhibiteurs de la recapture de sérotonie) avec des cas très suggestifs en particulier avec la mirtazapine (Norset®...), la fluoxétine (Prozac®...), la paroxétine (Déroxat®...) ... Les cas rapportés pour certains d'entre eux sont très suggestifs du rôle de l'antidépresseur (effet rythmé par la prise de ces médicaments),
- des anti-épileptiques dont le zonisamide (Zonégran®), le topiramate (Epitomax®). Mécanisme non clairement établi.

Patatanian E et coll. Drug-induced restless legs syndrome. Ann Pharmacother 2018 ; 52 : 662-72.

**ABATACEPT (Orencia®)
Réactions lichénoïdes cutanées et muqueuses**

Patiente âgée de 69 ans recevant des cures i.v. d'abatcept pour une polyarthrite rhumatoïde depuis 3 ans. Manifestations douloureuses dans la bouche (muqueuse jugale, langue, lèvres) avec difficultés à manger, se brosser les dents... Par ailleurs, changement de voix. A l'examen, zones d'érythème et d'ulcérations de la muqueuse de la bouche, des lèvres et de la langue. Par ailleurs, apparition de réactions cutanées lichénoïdes avec prurit. Rôle de l'abatcept envisagé. Evolution favorable à l'arrêt. Diagnostic de mucosite lichénoïde confirmé à la biopsie. Persistance à distance de zones atrophiques au niveau de la langue.

Zembiac-Wheeler B et al. Oral lichenoid reactions may possibly be associated with abatacept: A case report and literature update. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. nov 2018;126(5):e245-e251.

DOI:10.1016/j.oooo.2018.06.009

AMIODARONE (Cordarone®)

Neuropathie optique
Patiente âgée de 80 ans traitée depuis 7 mois par amiodarone en raison d'une fibrillation auriculaire. Apparition brutale d'une baisse d'acuité visuelle avec dyschromatopsie. Mise en évidence d'un oedème pail-

laire bilatéral prédominant à gauche. Scotome central. Pas de céphalées. En tomographie par cohérence optique, est retrouvée une augmentation de l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses au niveau de la rétine : IRM et PL sans particularité dont l'absence d'hypertension intracrânienne. Arrêt de l'amiodarone. Deux mois plus tard, amélioration de l'acuité visuelle sur l'un des deux yeux avec atrophie optique au fond d'oeil. Mi-2018, 28 cas seulement dans la base nationale de pharmacovigilance. Baisse de vision brutale avec oedème papillaire persistant souvent de façon prolongée.

Arcani R et al. Un effet indésirable rare de l'amiodarone : la neuropathie optique. La Revue de Médecine Interne. déc 2019;40(12):826-830. DOI:10.1016/j.revmed.2019.09.001

ATOMOXETINE (Strattera®)**Trichotillomanie**

Décrite chez un enfant de 9 ans recevant ce médicament pour troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité. Six jours après la mise en route de ce traitement, l'enfant se met à se gratter furieusement le cuir chevelu avec zones de perte de cheveux. Au bout de quelques jours, il est décidé l'arrêt du traitement par atomoxétine en raison de la majoration progressive de la trichotillomanie. Trois jours plus tard, celle-ci disparaît et non réap-

paru dans la suite de la prise en charge.

Ayaydin H. Probable emergence of symptoms of trichotillomania by atomoxetine: a case report. Psychiatry and Clinical Psychopharmacology. 3 avr 2019;29(2):220-222.

DOI:10.1080/24750573.2018.1439601

**AZACYTIDINE (Vidaza®)
Syndrome de Sweet**

Décrit chez un patient âgé de 73 ans traité pour un syndrome myélodysplasique. Une semaine après la dernière injection (de la 2ème cure) de cet antinéoplasique « déméthylant de l'ADN », survenue de phénomènes douloureux avec fièvre, érythème au niveau de la paroi abdominale, au niveau des points d'injection s.c. d'azacytidine avec un aspect annulaire et un centre vésiculeux violacé. Parallèlement installation d'une neutropénie. A la biopsie, mise en évidence d'une infiltration neutrophilique avec oedème du derme. Evolution lentement favorable sous corticothérapie.

Berry WA et al. A case of polycyclic Sweet's syndrome arising from azacytidine injection sites in myelodysplasia. Ann Hematol. janv 2020;99(1):201-202.

DOI:10.1007/s00277-019-03873-x

**DOLUTEGRAVIR (Tivicay®, dans Triumec®)
Myocardite aiguë**
Diagnostic évoqué chez un

patient de 35 ans chez qui ce traitement a été introduit depuis deux mois pour une infection VIH lorsqu'est survenue 90 minutes après un effort physique des précordialgies. Elevations de troponine et de CPK. Diagnostic de myocardite confirmé. Evolution favorable à l'arrêt. *Eyer-Silva W de A et al. Acute myocarditis after switch to dolutegravir: a reminder of potential toxicity of integrase inhibitor-including HAART. AIDS. nov 2019;33(13):2105-2107.*
DOI:10.1097/QAD.0000000000002322

IOMEPROL (Ioméron®)
Hypothyroïdie chez un nouveau-né

Nouveau-né allaité ayant développé une hypothyroïdie transitoire. TSH mesurée normale à 4 jours et augmentée à 17 jours. Echographie thyroïdienne normale. Notion ensuite retrouvée d'une administration de produit de contraste à la mère pour la réalisation d'une angiographie pulmonaire (suspicion alors d'embolie pulmonaire). Arrêt transitoire de l'allaitement et administration de lévothyroxine au nourrisson. Evolution ensuite favorable permettant l'arrêt de la supplémentation hormonale. *Themelin C et al. Transient neonatal hypothyroidism secondary to postnatal maternal exposure to contrast medium. BMJ Case Rep. oct 2019;12(10):e230854.*

DOI:10.1136/bcr-2019-230854

IOPAMIDOL (Iopami-ron®)

Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)
Rapportée chez une patiente âgée de 83 ans ayant bénéficié d'un scanner avec injection d'iopamidol pour douleurs abdominales (révélant une cholécystite). Episode dans les 48 h suivant une éruption cutanée avec tachycardie et hypotension, puis apparition de pustules avec desquamation superficielle. PEAG confirmée histologiquement. Un autre médicament est suspecté (pipéracilline - tazobactam). Evolution favorable après prise en charge en service de réanimation (et sous corticothérapie). Quatre semaines plus tard, angioscanner pulmonaire avec reinjection d'iopamidol pour suspicion d'embolie pulmonaire. Dans les 24 heures, à nouveau PEAG. Bilan allergologique confirmant la responsabilité de l'iopamidol et permettant de rejeter le diagnostic initial d'allergie à la pipéracilline. Cas avec une nouvelle introduction ultérieure d'iopamidol (malgré la mention dans le dossier de l'allergie à l'iopamidol pour cholangiographie) avec récurrence de PEAG dans les 12 h. Traitement immédiat par corticoïdes efficace.

O'Driscoll D et al. Accidental re-exposure causing repeated severe acute generalized ex-

anthematous pustulosis. Clin Exp Dermatol. déc 2019;44(8):927-929.
DOI:10.1111/ced.13920

POSACONAZOLE (Noxafil®)

Hyperminéralocorticisme

Rapportée chez une patiente âgée de 67 ans et mise en évidence du fait de l'apparition d'une hypokaliémie et d'une hypertension artérielle. Les taux de posaconazole ayant été retrouvés élevés, la posologie de cet antifongique azolé (ici administré en traitement préventif dans le cadre d'une chimiothérapie de leucémie aiguë myéloblastique). Réduction des doses de posaconazole permettant la disparition de la diarrhée, l'hypokaliémie persistant cependant malgré une supplémentation potassique. Mise en évidence d'une kaliurèse très excessive malgré l'hypokaliémie et d'un syndrome d'hyperminéralocorticisme et poursuite du traitement par des doses réduites de posaconazole associé à la spironolactone et à la prise de potassium. Mécanisme proposé: inhibition de la 11-hydroxystéroïde deshydrogénase expliquant le tableau d'hyperminéralocorticisme.

Wassermann TEA. Refractory Hypokalemia from Syndrome of Apparent Mineralocorticoid Excess on Low-Dose Posaconazole. Antimicrob Agents Chemother. 16 avr 2018;62(7):e02605-17.

DOI:10.1128/AAC.02605-17