

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, DES AUTRES AGENCES DU MÉDICAMENT, DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	2
<i>A- Encadrement des dispensations de substituts nicotiniques</i>	2
<i>B- Point d'information de l'ANSM sur les effets indésirables des médicaments utilisés chez les patients atteints de Covid-19</i>	2
<i>C- Risques de cancer du sein et traitement hormonal substitutif de la ménopause. Recommandations de la pharmacovigilance européenne</i>	2
<i>D- Le baclofène est maintenant disponible dans le traitement de l'alcoolodépendance (sous le nom de Baclocur)</i>	3
II- DES RÉPONSES AUX QUESTIONS SUR MÉDICAMENTS ET COVID-19 POUR VOUS ET VOS PATIENTS	3
III - ACTUALISATION DES DONNÉES CONCERNANT LE RISQUE DE COMPLICATIONS INFECTIEUSES GRAVES SOUS AINS (ET LES MOYENS DE LES ÉVITER).	4
IV- RAPPORT BÉNÉFICE-RISQUE DÉFAVORABLE DE L'AJOUT D'UN ANTI-AGRÉGANT PLAQUETTAIRE À UN ANTICOAGULANT D'ACTION DIRECTE OU À UN AVK DANS LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE	5
V- COMPARAISON DU RISQUE D'HÉMORRAGIE INTRACRANIENNE LORS DE L'UTILISATION D'AVK OU D'AOD EN PREVENTION SECONDAIRE D'AVC ISCHÉMIQUE DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE	5
VI- DANS L'ATTENTE DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE DISCOVERY, ÉVALUATION DU RAPPORT BÉNÉFICE-RISQUE DE L'HYDROXYCHLOROQUINE ET DE LA CHLOROQUINE DANS LE COVID-19 CHEZ PRÈS DE 100 000 PATIENTS	6
VII- EFFETS INDÉSIRABLES DE L'HYDROXYCHLOROQUINE (PLAQUENIL®) EN FRANCE NOTIFIÉS AVANT COVID 19	7
VIII- LA MYASTHÉNIE, UN EFFET INDÉSIRABLE DES STATINES. A SAVOIR ÉVOQUER	7
IX- LES MÉDICAMENTS POUVANT INDUIRE DES GYNÉCOMASTIES. ANALYSE DES NOTIFICATIONS EN FRANCE	8

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 MÉDICAMENT, DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A- Encadrement des dispensations de substituts nicotiques

A la suite d'une publication suggérant une plus faible incidence d'infections symptomatiques COVID-19 chez les fumeurs par rapport au non fumeurs (Miyara M et al) menée à l'Hôpital de la Salpêtrière, un mésusage de ces médicaments a été observé en particulier chez des non fumeurs. Les conditions de dispensation des spécialités à base de nicotine ont de fait été rendues plus strictes jusqu'au 11 mai :

- quantités dispensées correspondant seulement aux besoins pour 1 mois
- inscription dans le dossier pharmaceutique
- suspension des ventes en ligne.

Le risque de dépendance en particulier chez les non fumeurs a aussi été souligné.

A ce jour, il est formellement déconseillé d'utiliser les substituts nicotiques en dehors d'un sevrage tabagique. La nicotine, dans la prise en charge de la Covid-19, n'est qu'une hypothèse, elle n'a pas été testée, ni en termes d'efficacité, ni en termes de sécurité. Les substituts nicotiques sont des médicaments et exposent donc à des effets indésirables, notamment lorsqu'ils sont utilisés dans des indications n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation robuste.

ANSM. Substituts nicotiques attention aux risques chez les non fumeurs. Point d'information 24 avril 2020.

Journal officiel. Arrêté du 23 avril. Texte 9 du 24/04/2020.

<https://sfpt-fr.org/covid19-foire-aux-questions>

B- Point d'information de l'ANSM sur les effets indésirables des médicaments utilisés chez les patients atteints de Covid-19

L'ANSM fait d'abord état d'une alerte espagnole concernant les troubles neuropsychiatriques pouvant survenir chez des patients traités par hydroxychloroquine dans le cadre d'une infection à coronavirus, ceci dès les premiers jours de traitement et avec des posologies élevées : accès aigus

de psychose, insomnie, dépression. Ceci chez des patients ayant ou non des antécédents psychiatriques.

Certains de ces effets figurent dans le RCP de l'hydroxychloroquine (Plaquénil) : nervosité (peu fréquent inférieur ou égal à 1/1000) et de la chloroquine (Nivaquine) : insomnie (très fréquent $\geq 1/10$), dépression (fréquent $\geq 1/100$), agitation/anxiété/agressivité/trouble du sommeil/confusion/hallucinations, (rare $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$), épisodes psychotiques (très rare $< 1/10\ 000$). L'ANSM avait alors demandé aux promoteurs et investigateurs d'essais cliniques utilisant l'hydroxychloroquine ou la chloroquine de prendre en compte et de surveiller ce risque.

Parallèlement, ont été rapportées les données du suivi de pharmacovigilance concernant les effets indésirables cardiaques liés à un allongement de l'intervalle QT et à des troubles du rythme avec l'hydroxychloroquine, l'azithromycine et l'association lopinavir/ritonavir. Le chiffre des cas enregistrés au 12 mai (sur 46 j) était alors de 159. Dans 9 cas sur 10, ils étaient liés à l'hydrochloroquine seule ou associée à l'azithromycine. Les cas notifiés comprenaient 4 décès soudains et inexpliqués, 4 arrêts cardiaques dont 3 ont nécessité un choc électrique, 46 troubles du rythme ou de la conduction 100 cas de durée ou de prolongation de l'intervalle QTc, 2 cas d'insuffisance cardiaque et 2 cas classés troubles cardiaques divers.

A noter 2 études publiées dans le numéro du 14 mai dans le BMJ faisant état de données observationnelles négatives vis-à-vis de l'hydroxychloroquine l'une chinoise, l'autre de l'APHP (voir plus loin dans ce numéro et les décisions alors prises.

ANSM. Médicaments utilisés chez les patients atteints du COVID-19 : une surveillance renforcée des effets indésirables. 14/05/2020.

C- Risques de cancer du sein et traitement hormonal substitutif de la ménopause. Recommandations de la pharmacovigilance européenne

Suite à la méta-analyse publiée dans le Lancet en août 2019 (voir VigiphamAmiens de sept-oct 2019) confirmant l'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes recevant un traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause (avec un risque plus important en cas de combinaison oestroprogestative que sous œstrogènes seuls). Le Comité européen de pharmacovigilance (PRAC) a recommandé la mise à jour des RCP de ces médicaments pour y faire apparaître ce risque. Le PRAC rappelle à cette occasion que les femmes ne doivent prendre un THS qu'en cas de symptômes, à la dose la plus faible et pendant la durée la plus courte possible. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers sont recommandés, leur nature et leur fréquence devant être adaptées à chaque patiente (qui devra être informée de ce risque).

ANSM. Traitements hormonaux substitutifs (THS) et risque de cancer du sein : retour d'information sur le PRAC de mai 2019. 27/05/2020.

D- Le baclofène est maintenant disponible dans le traitement de l'alcoolodépendance (sous le nom de Baclocur)

Cette disponibilité sera effective à compter du 15 juin 2020. L'AMM avait été accordée dans cette indication en octobre 2018 mais ce principe actif n'était disponible que dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour les spécialités Liorésal et Baclofène Zentiva 10 mg. Le baclofène utilisé dans le traitement de l'alcoolodépendance sera disponible dans cette indication sous le nom de Baclocur 10, 20, 30 ou 40 mg. Deux documents seront disponibles pour assurer le bon usage du baclofène dans cette indication : un guide pour les prescripteurs et une brochure à remettre aux patients qui explique les objectifs, le bon usage de ce médicament, ses risques et effets indésirables et un agenda de consommation d'alcool. Ces documents seront fournis par les laboratoires Ethypharm et sont disponibles sur le site de l'ANSM.

ANSM.

Alcoolodépendance : arrivée de BACLOCUR et fin de recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour les autres spécialités à base de baclofène. Lettre aux professionnels de santé. 25/05/2020

II- DES RÉPONSES AUX QUESTIONS SUR MÉDICAMENTS ET COVID-19 POUR VOUS ET VOS PATIENTS

Vous pourrez trouver celles-ci sur les sites de la Société Française de Pharmacologie Clinique et de Thérapeutique (SFPT) et du réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance, <https://sfpt-fr.org> et <https://rfcrpv.fr/> et en poser vous-même également. Ce site fonctionne en partenariat avec le Réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, les Collèges nationaux de Pharmacologie Médicale, de Thérapeutique, et de Pharmacie Clinique et en lien avec l'ANSM. 162 questions posées par des patients (et leurs réponses rédigées par des experts de ces Collèges et des CRPV) figuraient sur ce site à la date du 26 mai 2020

Exemples

Je prends un corticoïde pour une maladie chronique. Dois-je l'arrêter ?

J'ai de la fièvre. Quel médicament dois-je prendre ?

Je suis sous traitement antidépresseur pour un syndrome dépressif. Dois-je arrêter mon traitement ?...

III - ACTUALISATION DES DONNÉES CONCERNANT LE RISQUE DE COMPLICATIONS INFECTIEUSES GRAVES SOUS AINS (ET LES MOYENS DE LES ÉVITER).

Nous avons évoqué dans le Vigiphar-mAmiens d'avril dernier le risque de complications infectieuses en particulier pulmonaires. Ce sujet avait fait l'objet de :

- l'une des conférences de la dernière Journée Régionale de Pharmacovigilance de l'année dernière.

- la diffusion par l'ANSM de plusieurs points d'information à ce sujet sur la nécessité **d'une dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible** (au maximum 3j en cas de fièvre, de 5j en cas de traitement pour des douleurs), puis en décembre de la recommandation de privilégier dans ces situations le **paracétamol**.

- l'intervention du Dr Basille au Congrès de Pneumologie de langue française de janvier 2020 où il présentait les résultats de plusieurs études menées par le Service de Pneumologie du CHU d'Amiens qui avaient bien mis en évidence **le risque de complications sévères en cas d'utilisation d'AINS lors de pneumopathies aiguës** (dont pleurésies infectieuses, abcès pulmonaires...). Il était par ailleurs rappelé que la prise d'AINS peut, **en atténuant les signes d'alerte que sont douleurs et fièvre, retarder l'instauration du traitement de l'infection pulmonaire**.

Dans le cadre de l'actualité de la pandémie à coronavirus (SARS-CoV2), l'ensemble de ces messages est rappelé pour la plus grande prudence vis-à-vis de ces médicaments largement utilisés et disponibles pour certains d'entre eux en automédication. Il est rappelé que le risque infectieux a fait l'objet de nombreuses mises en garde (ex, fasciites nécrosantes lors de leur utilisation chez des patients ayant une infection cutanée signalée dès 1995 puis d'une mise en garde vis-à-vis de ce risque en particulier avec l'ibuprofène en cas de varicelle). En 2015, à la suite de la notification d'infections bactériennes graves dont certaines d'évolution fatale, plusieurs rapports de pharmacovigilance ont confirmé ce risque (idem pour des

études pharmaco-épidémiologiques en France et dans d'autres pays européens) en particulier avec l'ibuprofène et le kétoprofène dans le cadre d'une utilisation pour fièvre et/ou douleurs non rhumatismales chez l'adulte comme chez l'enfant.

Le dernier rapport concernant le suivi du risque infectieux sous AINS est publié dans *Thérapie 2020* (1). Il est fait état de la survenue sous AINS de pleurésies purulentes et plus rarement d'abcès pulmonaires, de chocs septiques, de péricardites purulentes etc. survenues dans un délai court après l'introduction d'ibuprofène ou de kétoprofène. Des données équivalentes ont été rapportées dans plusieurs études menées en Europe dont des études randomisées rappelées récemment dans un éditorial du BMJ (2). Ces données successives ont été à l'origine de mises en garde de l'ANSM et la demande par celle-ci, à l'Agence Européenne du Médicament (EMA), d'évaluer ce risque au niveau des états européens pour que de nouvelles informations figurent à ce sujet dans les mises en garde des RCP de ces médicaments. Le Comité européen de pharmacovigilance (PRAC) a recommandé que le RCP de l'ibuprofène et du kétoprofène soit modifié pour mentionner :

- le risque de masquer les symptômes d'une infection bactérienne en prenant ces AINS,
- la recommandation aux médecins de suivre l'évolution de l'infection en cas d'utilisation de ces médicaments dans un tel contexte,
- la consigne pour les patients de consulter leur médecin si les symptômes de fièvre et/ou de douleur persistent ou s'aggravent, et d'utiliser l'ibuprofène ou le kétoprofène pendant la durée la plus courte possible nécessaire au soulagement de ces symptômes

(1) Micallef J, Soero T, Jonville-Béra AP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, pharmacology, and COVID-19 infection. *Therapies 2020* prépublication disponible on-line depuis le 15/05/2020.

(2) Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19 BMJ 2020 (published 27 march 2020) doi : 10.1136/bmj.m1185.

(3) ANSM ; Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves. Actualisation du 20/05/2020.

IV- RAPPORT BÉNÉFICE-RISQUE DÉFAVORABLE DE L'AJOUT D'UN ANTI-AGRÉGANT PLAQUETTAIRE À UN ANTICOAGULANT D'ACTION DIRECTE OU À UN AVK DANS LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE

Les auteurs ont réalisé une méta-analyse de six grands essais cliniques évaluant les anticoagulants oraux directs pour traiter un accident thrombo-embolique veineux (versus antivitamines K). Dans ces études, 3500 des 26924 patients (13,2 %) recevaient par ailleurs un anti-agrégant plaquettaire essentiellement de l'aspirine (dans 2/3 des cas). Il apparaît dans cette méta-analyse que la prise concomitante d'un anti-agrégant n'augmente pas l'efficacité anti-thrombotique (évolutions fatales et récurrences d'accident thrombo-embolique veineux). Par contre, elle augmente significativement le risque hémorragique + 79 % sous AOD, + 73 % sous AVK.

Cette association n'est donc pas recommandée pour majorer l'efficacité anti-thrombotique veineux des anticoagulants oraux, un bénéfice pouvant cependant (ce qui n'a pu être analysé ici) être attendu chez les patients à haut risque cardiovasculaire.

Valeriani E et coll. Impact of concomitant antiplatelet therapy on the efficacy and safety of direct oral anticoagulants for acute venous thromboembolism : systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2020 accepte 11 mars doi:10.1111/jth.14807.

V- COMPARAISON DU RISQUE D'HÉMORRAGIE INTRACRANIENNE LORS DE L'UTILISATION D'AVK OU D'AOD EN PREVENTION SECONDAIRE D'AVC ISCHÉMIQUE DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE

Les hémorragies intracrâniennes (HIC) constituent le risque le plus redouté lorsqu'est instauré un traitement anticoagulant en prévention d'AVC ischémique chez les patients présentant une fibrillation auriculaire (FA). Les essais cliniques comparant AVK et AOD (anticoagulants oraux d'action directe) sont en faveur d'une efficacité équivalente de ces deux classes d'anticoagulants avec un moindre risque de survenue d'HIC sous AOD. Les données résultant d'études épidémiologiques (en conditions réelles) sont en fait contradictoires sur ce point.

Les données de 7 registres observationnels de patients en Europe et au Japon ont été analysées. Ont été retenus les patients hospitalisés pour AVC ou AIT présentant une FA et chez qui un traitement AVK ou AOD était instauré et dont l'évolution clinique était connue sur les 3 mois suivant le début du traitement.

Les dossiers de 4 912 patients ont ainsi pu être analysés. Les caractéristiques initiales des patients ayant reçu un AVK ou un AOD se sont révélées à l'analyse tout à fait comparables. Les résultats font état d'une plus grande fréquence (mais non significative) de la survenue d'HIC sous AVK que sous AOD. L'évolution fonctionnelle de ces HIC était superposable. De même, il était retrouvé, également de façon non significative, une évolution fatale dans les 30 jours plus fréquente sous AVK (11/3385 patients/années) que sous AOD (3/2623 patients-années). Le seul facteur retrouvé associé à cet excès de mortalité est la gravité de l'atteinte neurologique initiale. Des données complémentaires restent nécessaires mais la tendance à un rapport bénéfice-risque globalement supérieur des AOD sur les AVK dans cette situation paraît se confirmer dans la population générale, en sachant cependant que la possibilité d'un suivi de l'activité anticoagulante (INR) reste un avantage au moins chez les patients chez qui des modifications de l'activité anticoagulante s'avèrent devoir se justi-

fier (dégradation de la fonction rénale, certaines associations médicamenteuses...) et pour rappel pas d'indication des AOD dans la FA valvulaire.

A noter que le 27/03/2020, l'Agence Européenne des Médicaments a fait état d'une évaluation de données obtenues en conditions réelles dans plusieurs pays européens avec les AOD dans la FA non valvulaire. Celles-ci apparaissent bien correspondre aux données issues des essais cliniques. Il est seulement noté le risque plus élevé de complications hémorragiques après 75 ans. Ce point va faire l'objet d'évaluations complémentaires (2).

Dans l'immédiat, aucune modification n'a été jugée nécessaire à apporter au RCP des AOD.

Tsivgoulis G et coll. Fatal intracranial haemorrhage after oral anticoagulant treatment for secondary prevention in patients with atrial fibrillation. Eur Acad Neurol 2020 : AOP : 10.107/s40618-020-01288-4.

European Medicines Agency (EMA) No change is needed in use of direct oral anticoagulants following EMA-funded study. Communiqué de Presse 27/03/2020.

VI- DANS L'ATTENTE DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE DISCOVERY, ÉVALUATION DU RAPPORT BÉNÉFICE-RISQUE DE L'HYDROXYCHLOROQUINE ET DE LA CHLOROQUINE DANS LE COVID-19 CHEZ PRÈS DE 100 000 PATIENTS

Une analyse toute récente (22/05/2020) de registres de 671 hôpitaux de nombreux pays vient tout juste d'être prépubliée concernant les données recueillies chez des patients ayant reçu de l'hydrochloroquine ou de la chloroquine avec ou sans macrolide (azithromycine ou clarithromycine) pour le traitement d'une infection COVID-19 (hospitalisations entre le 20/12/19 et le 14/04/20 avec résultats biologiques positifs pour le SARS-CoV2). 14 888 patients qui ont reçu dans les 48 h suivant ce diagnostic, ces traitements ont été comparés aux patients avec ce même diagnostic mais qui n'ont pas reçu ces traitements (81 144 considérés comme patients contrôles).

Parmi l'ensemble de ces patients (96 032) 11,1 % (10 698) sont décédés à l'hôpital. Après ajustement sur de nombreux paramètres (âge, sexe, ethnicité, pathologies et facteurs de risque cardiovasculaire, diabète, tabagisme, situations d'immunosuppression et sévérité initiale de COVID-19), il était retrouvé une évolution fatale moins fréquente chez les patients dits contrôles (9,3 %) que ceux sous hydroxychloroquine seule (18 %) ou associée à un macrolide (23,8 %), sous chloroquine seule (16,1 %) ou avec macrolide (22,2 %). La survenue en cours d'hospitalisation d'un trouble du rythme ventriculaire était de 0,3 % dans le groupe contrôle et respectivement de 6,1 %, 8,1 %, 4,3 % et 6,5 % dans les 4 groupes tels qu'énumérés précédemment. Aucun facteur de risque de trouble du rythme ventriculaire n'était retrouvé en dehors du traitement autre que des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de BPCO. A noter que dans cette étude, prise d'un IEC était un facteur de

moins mortalité (pas d'influence retrouvé d'un traitement par ARA II). L'OMS a suspendu par précaution les essais cliniques impliquant l'hydroxychloroquine et en France, à la suite de la pré-publication de ce résultat, un décret est paru le 27/05/2020 suite à la recommandation du Haut Conseil à la Santé Publique pour que soit interrompue la prescription dérogatoire d'hydroxychloroquine à l'hôpital dans les formes graves d'infections COVID-19 (utilisation seulement dans le lupus et la polyarthrite rhumatoïde dans le cadre de renouvellements aux doses prévues pour ces indications). Par ailleurs, l'ANSM a demandé la suspension des inclusions des patients qui devaient recevoir de l'hydroxychloroquine dans le cadre d'essais cliniques menés en France, les patients déjà inclus et recevant ce traitement pouvant continuer à le recevoir.

Cependant dans une lettre ouverte des dizaines de scientifiques du monde entier dressent une liste de points problématiques dans cette étude. Le Lancet a depuis publié une correction sur des morts attribués à un hôpital australien qui auraient dû être comptés en Asie mais les conclusions restent inchangées. Affaire à suivre en attendant la lecture par des experts indépendants et les résultats des essais cliniques...

Mehra MR, Desai SS, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19 : a multinational registry analysis. Lancet published online May 22, 2020 doi : org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6

VII- EFFETS INDÉSIRABLES DE L'HYDROXYCHLOROQUINE (PLAQUENIL®) EN FRANCE NOTIFIÉS AVANT COVID 19

Une analyse des notifications d'effets indésirables imputés à la prise d'hydroxychloroquine avant la pandémie COVID-19 actuelle et dans le cadre de ses indications AMM (lupus érythémateux, polyarthrites rhumatoïdes débutantes, prévention des lucites) a été réalisée à partir des données de la Base Nationale de Pharmacovigilance (1). Entre le 01/01/1985 et le 31/12/2019, 1 717 dossiers ont été enregistrés dont 985 où l'hydroxychloroquine est le seul médicament reconnu comme pouvant être imputé dans la survenue du (ou des) effet(s) indésirable(s) (2 727 effets enregistrés).

Ceux-ci sont d'abord cutanéomuqueux et /ou immuno-allergiques (32 %), neurologiques (effets centraux ou périphériques) (9 %), hématologiques (8,5 %, anémie, leucopénie, thrombopénie...), oculaires (7,6 % troubles rétinien responsables de photophobies), digestifs (6,7 %, nausées, vomissements, diarrhées) et cardiaques (3,7 %).

Parmi les effets cardiaques notifiés, ceux-ci étaient responsables de 4 des 12 cas d'effets indésirables notifiés dont l'évolution était fatale : 1 arrêt cardiaque à domicile (après 4 ans de traitement), 1 cas insuffisance cardiaque globale (après 1 an), 1 cas tachycardie ventriculaire (au 3^{ème} jour d'un traitement) et 1 cas de cardiomyopathie hypertrophique (après 24 ans de traitement).

Ces chiffres doivent être interprétés avec la notion d'une large sous-notification (et le fait que le rôle du médicament n'est pas nécessairement reconnu).

Ces effets indésirables doivent être pris en considération (en particulier dans le contexte actuel) et mis en balance avec le bénéfice attendu de leur utilisation...

1- Grandvullemin A et coll. Adverse drug reactions of hydroxychloroquine : analysis of french pre-pandemic SARS-CoV2 pharmacovigilance data. *Therapie* 2020 ; 75 : sous presse. Disponible en ligne depuis le 13 mai 2020. Doi : 10.1016/j.therap.2020.05.001

VIII- LA MYASTHÉNIE, UN EFFET INDÉSIRABLE DES STATINES. A SAVOIR ÉVOQUER

Les effets indésirables musculaires pouvant être liés à la prise de statines sont bien connus (myalgies, crampes musculaires, élévations des CPK, rhabdomyolyses) qui peuvent être sévères et dans de très rares cas d'évolution fatale. Le mécanisme en est mal connu. Il s'agirait d'une conséquence du mode d'action de ces médicaments (inhibition de l'HMG-CoA réductase, enzyme clé de la synthèse du cholestérol) dont résulterait une diminution de la synthèse des ubiquinones dont le coenzyme Q10 (indispensables au métabolisme énergétique mitochondrial).

Beaucoup plus rarement, il semble que l'on puisse observer l'apparition sous statines de pathologies auto-immunes, et d'après des publications récentes, de myasthénies, notion qui ne figure pas encore dans le RCP de ces médicaments.

Le CRPV d'Amiens a évalué cette problématique avec une analyse de la base de données de pharmacovigilance de l'OMS (1). Sur les 184 284 déclarations d'effets indésirables imputés à une statine, 169 correspondaient à une myasthénie. Ces cas ont fait l'objet d'une analyse cas-non cas (sous statines versus autres médicaments que statines). L'odds ratio rapporté (ROR) est en faveur d'une association entre myasthénie et statine de 2,66 (intervalle de confiance 95 %, 2,28 - 3,10) donc tout à fait significatif. Les cas étaient rapportés avec toutes les statines (plus fréquents pour la cérivastatine qui a été retiré du marché du fait de sa toxicité musculaire). Pour l'instant, seuls des cas cliniques suggestifs (le plus ancien publié en 2000) étaient publiés (apparition ou exacerbation de myasthénie avec souvent mise en évidence d'anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine).

Le cas clinique notifié au CRPV d'Amiens et qui avait justifié cette analyse de la base de l'OMS concernait un patient âgé de 56 ans qui a développé une diplopie avec ptosis sous atorvastatine (traitement commencé trois mois plus tôt). Le bilan neurologique clinique et paraclinique amenait à conclure à une myasthénie (mais sans anticorps anti récepteurs de l'acétylcholine). Un traitement par ambénonium (Mytelase®) est instauré, inefficace. Ensuite, efficacité très modérée d'une corticothérapie. Six mois plus tard, la relation possible à la prise d'une statine étant évoquée, celle-ci est interrompue. Il s'en est suivi une disparition rapide de la diplopie, du ptosis et de la fatigue musculaire.

Ce cas et l'analyse des données disponibles dans la littérature et dans la base de pharmacovigilance ont été soumis à l'ANSM qui a demandé à l'Agence Européenne du médicament à harmoniser les RCP des statines en y faisant figurer cet effet indésirable.

Au total, savoir évoquer le rôle d'une statine en cas de survenue d'une myasthénie ou de son aggravation.

1- Gras-Champel V, Batteux B, Masmoudi K, Liabeuf S. Statin-induced myasthenia : a disproportionality analysis of the WHO'S. *VigiBase Pharmacovigilance database. Muscle Nerve* 2019 ; 60 : 382-6.

2- Gras-Champel V, Masmoudi I, Batteux B, Merle PE, Liabeuf S, Masmoudi K. Statin-associated myasthenia, a case report and literature review. *Therapies* 2020 ; 75 : 225-38.

IX- LES MÉDICAMENTS POUVANT INDUIRE DES GYNÉCOMASTIES. ANALYSE DES NOTIFICATIONS EN FRANCE

Les gynécomasties, proliférations bénignes des glandes mammaires chez l'homme, peuvent dans un quart des cas être d'origine médicamenteuse. Elles peuvent être responsables de phénomènes douloureux, ainsi que de troubles psychologiques pouvant être importants (image négative de son corps, perte de confiance en soi...). Elles résultent essentiellement d'un déséquilibre entre systèmes androgénique et oestrogénique dont les mécanismes peuvent être variés (hyperactivité oestrogénique, inhibition de synthèse de testostéone, modification de sa fixation protéique, hyperprolactinémie...).

Le CRPV d'Amiens a procédé à une évaluation des cas de gynécomasties enregistrés par le réseau des CRPV entre le 1/01/2008 et le 31/12/2015 (étude cas - non cas). Sur 255 354 cas validés et enregistrés, 327 étaient des gynécomasties (0,31 % du total) qui étaient suffisamment documentées.

Les médicaments imputés dans la survenue de ces cas (médicaments dits suspects) étaient comparés à ceux des autres cas enregistrés (non cas de gynécomasties) afin de repérer une disproportionnalité dans les notifications de cas de gynécomasties. 54 principes actifs étaient statistiquement plus souvent impliqués dans la survenue de gynécomasties que dans les non cas de gynécomasties.

L'âge moyen des cas de gynécomasties était de 58 ans (plus de 70 % des patients avaient plus de 50 ans). Dans 59 % des dossiers de gynécomasties, un seul médicament était considéré comme suspect après évaluation de l'imputabilité d'après les données du dossier de pharmacovigilance.

La classe thérapeutique la plus fréquemment imputée était celle des antirétroviraux (médicaments retenus comme suspects dans 101 des 327 cas) avec 51 cas des inhibiteurs nucléosidiques de transcriptase inverse (dont ténofovir, emtricitabine, abacavir, lamivudine), des inhibiteurs de protéase (dont ritonavir, atazanavir, darunavir), l'éfavirenz (inhibiteur non nucléosidique de transcriptase inverse). Le rôle des antirétroviraux est bien documenté dans la littérature mais ne figure pas dans le RCP de nombre d'entre eux.

La 2^e classe représentée était celle des diurétiques. Dans 67 cas un diurétique faisait partie des médicaments suspects avec une place largement dominante pour la spironolactone (soit utilisée seule soit en combinaison avec un diurétique hypokaliémiant). La spironolactone peut être responsable de gynécomasties par différents mécanismes (effet anti-androgène direct, diminution

des taux de testostérone, défixation protéique de celle-ci et/ou effet oestrogénique).

Les autres principales classes où l'on retrouve des médicaments suspects étaient :

- les IPP (présents dans 11,9 % des cas). Ces médicaments largement prescrits pourraient être en cause du fait d'une inhibition de la dégradation CYP 3A4 dépendante de l'estradiol
- les statines (9,1 % des cas) avec un rôle possible documenté dans la littérature d'inhibition de synthèse par les gonades de testostérone.
- les neuroleptiques (7 % des cas) du fait d'une hyperprolactinémie résultant du blocage dopaminergique.
- les antagonistes calciques présents parmi les médicaments suspects dans 6,3 % des cas (rôle du calcium au niveau des cellules des glandes mammaires ? et pour le vérapamil un effet potentiel documenté dans la sécrétion de GnRH)
- les inhibiteurs de 5 α -réductase dont le rôle apparaît clair : inhibition de la transformation de testostérone en dihydrotestostérone responsable de son activité biologique.

D'autres classes pourraient être en cause d'après cette analyse (et dans la littérature) mais avec une incidence nettement plus faible. A noter que certains médicaments pour lesquels existent des cas publiés dans la littérature ne ressortent pas de l'analyse de dysproportionnalité utilisée dans cette étude (ex le kétoconazole).

Au total, savoir évoquer le rôle d'un médicament dans la survenue d'une gynécomastie et nécessité d'une harmonisation, sur la base de données comme celles de cette étude, des RCP (ex des anti-rétroviraux).

Batteux B, Llopis B, Muller C, Khouri C, Moragny J, Liabeuf S, Masmoudi K, Gras V. The drugs that mostly frequently induce gynecomastia: a national cas – non cas study. The French National Network of Pharmacovigilance Centres Therapies 2020 ; 75 : 225 – 38.