



# LETTRE D'INFORMATION

## PHARMACOVIGILANCE DE BRETAGNE

RENNES BREST

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOEPIDEMIOLOGIE - INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

### N°2 AVRIL-MAI-JUIN 2020

VOS QUESTIONS AU CRPV.....	1
Effets indésirables invalidants et persistants des fluoroquinolones.....	1
COVID-19 ET PHARMACOVIGILANCE (PAR LE CRPV DE DIJON).....	3
Place de la pharmacovigilance dans la gestion de la pandémie à SARS-CoV2.....	3
COVID-19 et effets indésirables médicamenteux : données des CRPV au 26 mai 2020.....	4
INFORMATIONS ANSM.....	5
Lutényl®/Lutéran® et génériques : recommandations préliminaires suite à la confirmation du sur-risque de méningiome.....	5

#### VOS QUESTIONS AU CRPV

#### Effets indésirables invalidants et persistants des fluoroquinolones

Le CRPV a reçu récemment deux questions concernant deux patientes, âgées de 22 et 42 ans qui ont développé des EI persistants et invalidants à la suite d'un traitement de courte durée par lévofloxacine. La plus jeune des patientes, sportive professionnelle, présentait des douleurs musculaires invalidantes persistantes malgré l'arrêt de la lévofloxacine plus de 3 mois auparavant ; l'autre patiente présentait, alors que le traitement par lévofloxacine était terminé depuis plus de 2 ans, des EI persistants neurologiques (aphasie, douleurs neuropathiques, hypoesthésie) et musculosquelettiques (douleurs intenses des tendons d'Achille et de l'arrière des genoux) ; chez cette patiente, les premiers symptômes étaient apparus dès la première prise de lévofloxacine. Ces deux patientes étaient en très bon état général avant le traitement par fluoroquinolone (FQ). Les cliniciens souhaitaient savoir si les fluoroquinolones (FQ) peuvent induire des effets indésirables (EI) persistants.

#### DONNEES DE LA LITTERATURE

Les EI persistants des FQ sont encore peu décrits dans la littérature.

La plus grande série de cas décrite est celle publiée dans un rapport de l'agence américaine du médicament (FDA) en 2015, concernant 178 patients, jusque-là en bon état général, et qui ont présenté des EI persistants plus de 30 jours après l'arrêt des FQ [1-2].

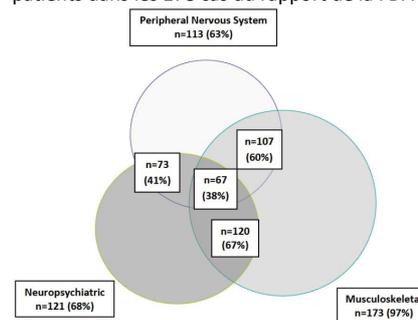
Ces patients étaient âgés de 48 ans en moyenne avec une prédominance féminine (78%). Toutes les FQ étaient impliquées (principalement la lévofloxacine, la ciprofloxacine et la moxifloxacine) ; les FQ avaient été prescrites pour des infections urinaires, des sinusites et/ou des bronchites.

Le délai d'apparition des symptômes après le traitement par FQ était rapide (délai médian de 3 jours) ; dans environ 10% des cas, les symptômes sont apparus plus de 10 jours après l'arrêt de la FQ. La durée moyenne des symptômes au moment du signalement ou du dernier suivi disponibles était de 14 mois, et la durée maximale rapportée était de 9 ans. Le rapport de la FDA souligne que la durée réelle des symptômes reste mal estimée en l'absence de suivi régulier.

Les symptômes rapportés étaient principalement :

- Musculosquelettiques (97% des patients) : douleurs articulaires, tendineuses et/ou musculaires, tendinopathies, faiblesse musculaire.
  - Neuropsychiatriques (68% des patients) : fatigue, insomnie, anxiété, céphalées sévères, vertiges.
  - Neurologiques périphériques (63% des patients) : principalement des neuropathies périphériques.
  - Sensoriels : troubles visuels, acouphènes.
- La majorité des patients présentaient plusieurs symptômes.

Diagramme de Venn des principaux symptômes rapportés par les patients dans les 178 cas du rapport de la FDA (1)



Par ailleurs, plusieurs auteurs ont rapporté des cas ou séries de cas de moindre envergure d'EI persistants des FQ.

Cohen et al. avaient décrit en 2001 les cas de 45 patients ayant développé une neuropathie périphérique rapidement après la prise d'une FQ (24 heures à 14 jours après initiation du traitement) [3]. Sur 45 cas, 21 (47%) avaient signalé des anomalies sensitives et motrices du système nerveux périphérique (SNP); 20 (44%) uniquement des anomalies sensitives et 4 (9%) uniquement des anomalies motrices. Par ailleurs, 93% des patients avaient présenté des symptômes hors SNP : symptômes touchant le SNC (78%), symptômes musculosquelettiques (73%), atteintes des sens (42%) ... La durée des symptômes était supérieure à 1 mois dans 41 cas sur 45 (91 %), à 3 mois dans 32 cas (71 %), à 1 an dans 26 cas (58 %) et à 2 ans dans 12 cas (27 %). Des patients ont présenté une persistance des symptômes jusqu'à 6 ans après l'exposition (certains cas étaient toujours en cours d'évolution au moment de la publication).

Golomb et al. ont décrit plus récemment 4 cas d'EI persistants après la prise de FQ [4]; ces cas mettent en évidence l'apparition potentielle de tableaux graves, persistants et retardés, regroupant plusieurs symptômes à type de d'EI tendineux et musculaires, mais également cognitifs, psychiatriques, nerveux périphériques, gastro-intestinaux et endocriniens. Ils pouvaient conduire à un handicap important, d'autant plus marqué qu'ils survenaient chez des personnes auparavant en bon état général.

#### Restrictions d'indications des FQ (ANSM, avril 2019) (d'après [1]) :

##### Indications dans lesquelles les FQ ne doivent plus être utilisées:

- infections non sévères ou spontanément résolutive (par exemple : pharyngite, angine et bronchite aiguë);
- prévention de la diarrhée du voyageur ou les infections récidivantes des voies urinaires basses;
- infections non bactériennes, (p ex prostatite (chronique) non bactérienne);
- infections de sévérité légère à modérée (p ex cystite non compliquée, exacerbation aiguë de bronchite chronique et BPCO, rhino-sinusite bactérienne aiguë et otite moyenne aiguë), sauf si alternatives inappropriées /
- patients ayant déjà présenté des effets indésirables graves avec un antibiotique de la famille des quinolones ou FQ.

En 2017, à la demande des autorités de santé allemandes, le comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC) de l'agence européenne du médicament (EMA) a analysé les données disponibles sur les cas d'EI durables et invalidants des quinolones et FQ recensés en Europe. A la suite de l'analyse du PRAC, des restrictions d'utilisation ont été mise en place pour les FQ au niveau européen. Elles ont été relayées par l'ANSM en avril 2019 [6].

Les monographies des FQ ont été mises à jour pour faire figurer ce risque : la rubrique « Mise en garde et Précautions d'emploi » mentionne ainsi que : « de très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant

plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, portant sur différents organes, parfois avec atteintes multiples (musculo-squelettiques, nerveux, psychiatriques et sensoriels), ont été rapportés chez des patients recevant des quinolones et des fluoroquinolones, indépendamment de leur âge et de facteurs de risque préexistants. Le traitement par (fluoro)quinolone doit être immédiatement interrompu dès les premiers signes ou symptômes d'un effet indésirable grave et les patients doivent être invités à contacter leur médecin pour un avis médical ». La lettre aux professionnels de santé de l'ANSM (avril 2019) ajoute que les patients

doivent être informés d'arrêter le traitement et de consulter leur médecin dès l'apparition de symptômes tels que des douleurs ou une faiblesse musculaire et des douleurs ou gonflements des articulations.

L'EMA a organisé une consultation publique en juin 2018 afin notamment d'entendre les patients présentant des EI persistants des FQ. Ces patients rapportaient, outre le caractère invalidant de ces EI, les difficultés liées à l'errance diagnostique, certains médecins n'étant pas informés de la possible survenue de ces EI.

### MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue de ces EI persistants ne sont pas élucidés. De nombreuses hypothèses sont évoquées dans le rapport de l'EMA : stress oxydatif et toxicité mitochondriale, inhibition de la prolifération et de la migration cellulaire, induction d'apoptose, ischémie ou propriétés chélatrices des FQ sur les ions métalliques. Selon Michalak et al. [5], si certaines de ces hypothèses pourraient expliquer la survenue d'EI persistants, elles restent complètement théoriques. Aussi, en l'absence de mécanisme identifié, il n'est malheureusement pas possible à l'heure actuelle de proposer un traitement à ces EI persistants sous FQ.

### AU TOTAL

Les FQ sont décrites pour induire, de façon très rare, des EI persistants qui affectent principalement la sphère musculosquelettique, neurologique et psychiatrique. Ces EI peuvent survenir même chez les patients traités sur de courtes durées, et il n'existe actuellement pas de prise en charge codifiée. Les patients doivent être informés de la nécessité d'arrêter leur traitement par FQ dès l'apparition des premiers symptômes.

1. U.S. Food and Drug Administration/Antimicrobial Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. (2015). The Benefits and Risks of Systemic Fluoroquinolone Antibacterial Drugs for the Treatment of Acute Bacterial Sinusitis (ABS), Acute Bacterial Exacerbation of Chronic Bronchitis in Patients Who Have Chronic Obstructive Pulmonary Disease (ABECB-COPD) and Uncomplicated Urinary Tract Infections (uUTI). Washington, DC.
2. Bennett AC et al. An evaluation of reports of ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin-association neuropsychiatric toxicities, long-term disability, and aortic aneurysms/dissections disseminated by the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency. Expert Opin Drug Saf 2019; 18(11):1055-1063.
3. Cohen JS. Peripheral neuropathy associated with fluoroquinolones. Ann Pharmacother 2001; 35(12): 1540-7
4. Golomb BA et al. Fluoroquinolone-induced serious, persistent, multisymptom adverse effects. BMJ Case Rep 2015. doi:10.1136/bcr-2015-209821.
5. Michalak K et al. Treatment of the Fluoroquinolone-Associated Disability: The Pathobiochemical Implications. Oxid Med Cell Longev 2017;2017:8023935
6. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Antibiotiques-de-la-famille-des-quinolones-et-fluoroquinolones-administres-par-voie-systemique-ou-inhalee-risque-d-effets-indesirables-invalidants-durables-et-potentiellement-irreversibles-et-restrictions-d-utilisation-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

*Nous vous proposons dans ce numéro deux points rédigés par nos collègues du CRPV de Dijon, en charge de l'enquête nationale de pharmacovigilance sur les effets indésirables des médicaments utilisés chez les patients pris en charge pour COVID-19.*

### Place de la pharmacovigilance dans la gestion de la pandémie à SARS-CoV2

Le contexte pandémique actuel représente une situation sanitaire exceptionnelle sur différents plans : virologique d'une part, avec l'identification d'un nouveau virus (le SARS-CoV2), pathologique d'autre part, avec une maladie appelée Covid-19, ayant des présentations cliniques très variées, et enfin thérapeutique, avec l'absence à ce jour de médicament efficace, évalué selon des méthodes robustes.

Cette situation nous rappelle la nécessité de disposer, pour une nouvelle thérapeutique, d'une balance bénéfique/risque évaluée de façon rigoureuse afin d'apporter aux patients un bénéfice réel tout en les exposant à un risque le plus maîtrisé possible. Ainsi, des essais cliniques doivent être menés selon une méthodologie rigoureuse pour apporter le plus rapidement possible les réponses attendues. Les délais incombant à ces essais cliniques et l'urgence sanitaire de terrain a conduit à proposer plusieurs thérapeutiques sur la base de données *in vitro* ou de données obtenues dans d'autres pathologies virales à coronavirus. La plupart de ces médicaments ne sont pas « nouveaux » et inconnus, car déjà utilisés, parfois depuis longtemps, dans d'autres pathologies : l'hydroxychloroquine depuis plusieurs dizaines d'années dans les maladies autoimmunes, l'association lopinavir/ritonavir dans le VIH... Néanmoins, il est nécessaire de garder en mémoire que les données d'efficacité et de toxicité disponibles pour un médicament le sont dans une ou plusieurs indications et chez des patients aux caractéristiques données. Sorti de son contexte habituel d'utilisation, ce même médicament peut révéler un profil de risque très différent. Ainsi, dans ce type de situation, encore plus qu'habituellement, il est indispensable d'assurer une surveillance étroite des patients exposés à ces thérapeutiques. Cette surveillance est l'essence même de la pharmacovigilance : identifier des signaux de sécurité potentiels à partir des effets indésirables rapportés par les professionnels de santé et les patients.

Au travers de cet article, nous souhaitons vous apporter un point sur le déroulé des actions de pharmacovigilance et leur impact sur les décisions récemment prises.

Le 5 mars [1] puis le 23 mars 2020 [2], la prise en charge thérapeutique des patients atteints de Covid-19 a été encadrée par les rapports du Haut Conseil de la Santé Publique sur la base d'une évaluation scientifique, à partir des données disponibles alors. Il est important de préciser que ces données ont été, et sont encore, très évolutives et sont à analyser au regard de leur date de parution.

Grâce aux déclarations de professionnels de santé, les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ont pu, dès le 26 mars 2020 alerter l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) avec deux premiers cas graves de complications cardiovasculaires rapportés avec l'hydroxychloroquine,

associée ou non à l'azithromycine. Une enquête nationale de pharmacovigilance a été officiellement ouverte dès le 27 mars. L'objectif de cette enquête est d'assurer la surveillance des effets indésirables des médicaments utilisés chez les patients pris en charge pour Covid-19, non seulement avec des médicaments utilisés dans cette indication, donc en dehors de leur autorisation de mise sur le marché, mais également plus largement, des effets indésirables de tous les médicaments administrés chez ces patients ou suspectés d'avoir favorisé l'infection. Compte tenu du profil de sécurité déjà connu de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine et des premiers cas notifiés aux CRPV, un focus a été réalisé d'emblée sur la cardiotoxicité. Ainsi, une enquête globale sur l'ensemble des effets indésirables a été confiée au CRPV de Dijon et l'analyse spécifique des effets indésirables cardiovasculaires a été confiée au CRPV de Nice.

Par ailleurs, l'étude pilote MESANGE concernant le signalement des situations de mésusage en l'absence d'effet indésirable en ambulatoire par les pharmacies d'officine mise en place par les CRPV de Bourgogne et de Franche-Comté en 2017, a été étendue à toute la France dès la fin du mois de mars.

Les analyses étaient et sont toujours réalisées quotidiennement à partir des notifications d'effets indésirables collectées, analysées par les 31 CRPV. Grâce à cette organisation, le signal concernant la cardiotoxicité de l'hydroxychloroquine, mais également de l'association lopinavir/ritonavir, a pu être précocement mis en évidence et a fait l'objet d'une communication le 30 mars par l'ANSM [3]. Ces informations ont également été largement relayées dans la presse grand public.

La remontée des cas d'effets indésirables fait l'objet d'un bilan hebdomadaire, discuté lors d'un comité de suivi spécifique réunissant des représentants de l'ANSM et des CRPV. Un croisement avec les signaux émanant notamment des essais cliniques est également réalisé et discuté dans le cadre de ce comité. Les rapports hebdomadaires ont été mis à disposition sur le site Internet de l'ANSM depuis la semaine du 20 avril [4].

Au fil des jours et des semaines, le signal de cardiotoxicité a été confirmé, et très tôt, les CRPV se sont positionnés en faveur d'une balance bénéfique/risque défavorable de ces médicaments hors essai clinique.

Au cours des mois d'avril et de mai, des données internationales sont venues progressivement apporter des éléments supplémentaires pour l'évaluation de la balance bénéfique/risque de l'hydroxychloroquine, ce qui a conduit le Haut conseil de la santé publique à déconseiller, dans son rapport du 24 mai 2020 [5], l'utilisation de l'hydroxychloroquine chez les patients ambulatoires ou hospitalisés, quel que soit le degré de

gravité. Il a également recommandé de réévaluer le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans les essais cliniques en cours ou à venir.

Le 26 mai 2020, l'arrêté autorisant le recours à l'hydroxychloroquine et à l'association lopinavir/ritonavir dans le Covid-19, hors essais cliniques a été abrogé.

Le même jour, dans ce contexte et suite à l'annonce par l'OMS de la position du comité scientifique de l'essai international Solidarity sur la suspension temporaire des inclusions de nouveaux patients qui devaient être traités avec de l'hydroxychloroquine, l'ANSM a décidé, par mesure de précaution, de suspendre les inclusions de patients dans les essais cliniques menés en France avec ce médicament [6]. Les inclusions dans l'étude Solidarity ont été ré-autorisées le 3 juin par l'OMS. Le 15 juin, la FDA a décidé de retirer l'autorisation d'utilisation dans les situations d'urgence de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine orales dans le traitement du Covid-19. Elle a par ailleurs indiqué que les essais cliniques évaluant

l'hydroxychloroquine et la chloroquine dans la Covid-19 continuent et que les patients dont le traitement est en cours peuvent le poursuivre.

Cette situation sanitaire exceptionnelle est une preuve indéniable de l'intérêt majeur du système public de pharmacovigilance, basé sur la remontée des effets indésirables médicamenteux par les professionnels de santé et les patients aux CRPV, présents sur le terrain, au plus près d'eux. Grâce à la qualité des données, à la précocité de leur remontée et à leur analyse en temps réel par le réseau des CRPV, les signaux de sécurité ont rapidement été identifiés et une fois validés, communiqués.

Ces événements doivent également nous rappeler qu'un médicament sorti de son contexte d'utilisation habituelle, peut s'avérer plus dangereux que bénéfique. De plus, les prises de décisions doivent se baser sur des arguments scientifiques et médicaux robustes pour le bien des patients.

Références bibliographiques (site internet consultés pour la dernière fois le 29/05/2020) :

1. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=771>

2. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=787>

3. <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Plaquenil-et-Kaletra-les-traitements-testes-pour-soigner-les-patients-COVID-19-ne-doivent-etre-utilises-qu-a-l-hopital-Point-d-information>

4. [https://www.anism.sante.fr/Dossiers/COVID-19/Medicaments-Nos-informations-de-securite-avis-et-recommandations-face-au-COVID-19/\(offset\)/1](https://www.anism.sante.fr/Dossiers/COVID-19/Medicaments-Nos-informations-de-securite-avis-et-recommandations-face-au-COVID-19/(offset)/1)

5. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=837>

6. <https://anism.sante.fr/S-informer/Actualite/COVID-19-l-ANSM-souhaite-suspendre-par-precaution-les-essais-cliniques-évaluant-l-hydroxychloroquine-dans-la-prise-en-charge-des-patients-Point-d-Information>

## COVID-19 et effets indésirables médicamenteux : données des CRPV au 9 juin 2020

Au 9 juin 2020, un total de 785 cas a été analysé, dont 75% de cas graves concernant 64% d'hommes d'âge moyen 62,4 +/- 16,3 ans. La majorité, 429 (55%) sont imputés aux médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19, les autres cas étant répartis entre les médicaments ayant pu aggraver l'infection à COVID-19 (11%) et les cas liés aux autres médicaments prescrits chez ces patients (34%).

Parmi ces 429 cas, 240 (56%) ont été reliés à la prise d'hydroxychloroquine, le plus souvent en association avec l'azithromycine (57%). Les autres médicaments concernés sont principalement l'association lopinavir/ritonavir (168 cas, soit 39%), le tocilizumab (12 cas, 2,8%) et le remdésivir (8 cas, 1,9%).

Les effets indésirables rapportés avec l'hydroxychloroquine sont très majoritairement des atteintes cardiaques (66%) incluant 7 évolutions fatales, mais également hépatiques (11%) digestives (8%), cutanées (6%) et hématologiques (4%). Les effets indésirables rapportés avec l'association lopinavir/ritonavir sont pour près de la moitié hépatiques (48%), puis digestifs (16%), cardiaques (14%), rénaux (11%) et des hypertriglycéridémies (7%). Trois cas d'évolution fatale sont retrouvés avec cette association.

En ce qui concerne plus spécifiquement les effets indésirables cardiaques, au 9 juin, 188 cas ont été signalés. La majorité (85%) sont imputés à l'hydroxychloroquine, seule ou associée à l'azithromycine dans 54% des cas. Les cas notifiés comprennent 4 morts soudaines ou inexplicables, 6 arrêts cardiaques, 18 troubles du rythme ventriculaire (8 tachycardies ventriculaires, 9 extrasystoles ventriculaires préoccupantes, 1 bigéminisme), 27 troubles de la

conduction (3 blocs auriculo-ventriculaires ou blocs de branche, 24 bradycardies), 120 prolongations du QTc ou d'allongement anormal (dont 64 QTc > 500ms (53%) et 15 prolongations > 60ms (11%) par rapport à l'ECG de base, ceci étant préoccupant) et 13 troubles cardiaques autres (6 troubles du rythme supraventriculaire, 2 insuffisances cardiaques et 5 autres effets cardiaques n'entrant pas dans ces catégories (douleur thoracique, sensation de malaise, tachycardie sinusale)). Une auto-médication est retrouvée dans 6 cas soit 5% : comprenant 1 arrêt cardiaque n'ayant pas nécessité de choc électrique externe, 3 troubles du rythme ventriculaire objectivés ou de symptomatologie clinique évocatrice dans ce contexte, 1 allongement majeur du QTc (QTc >500 ms) et 1 cas de douleurs thoraciques. Il est observé par les CRPV ayant collecté les notifications, que certaines précautions d'emploi, de suivi et de contre-indication ont été mal ou non appliquées malgré la prescription hospitalière.

Les signalements de mésusages en ambulatoire ont identifiés des prescriptions hors AMM en prévention ou traitement du Covid-19 avec notamment l'ivermectine, le montelukast, le zinc, les substituts nicotiniques et majoritairement l'hydroxychloroquine associée ou non à l'azithromycine. Par ailleurs des problèmes d'interactions, parfois contre-indiquées, ont également été mis en évidence dans certaines ordonnances en lien avec l'azithromycine le plus souvent.

Globalement, les effets indésirables rapportés sont attendus, c'est-à-dire listés dans les Résumé des Caractéristiques des Produits (RCP). Le principal signal de sécurité dans cette enquête est la cardiotoxicité des médicaments utilisés dans le traitement du Covid-19, plus particulièrement avec l'hydroxychloroquine mais également avec l'association lopinavir/ritonavir. Avec

cette dernière, les principaux signes de sécurité sont les atteintes rénales et hépatiques, avec toutefois une causalité médicamenteuse parfois difficile à établir compte-tenu du contexte clinique. Néanmoins, dans de nombreux cas la chronologie est évocatrice du rôle du médicament. Avec le tocilizumab, les effets indésirables notifiés sont principalement d'ordre hépatique.

Remerciements au Dr Aurélie Grandvullemin, du CRPV de Dijon. Le bulletin complet des Echos de pharmacovigilance en Grand Est et Bourgogne Franche-Comté est accessible sur le site du réseau des CRPV, à l'adresse : <https://www.rfcrpv.fr/a-lire/bulletins-des-crpv/echos-de-pharmacovigilance-bourgogne-franche-comte-grand/>

## INFORMATIONS ANSM

### Lutényl®/Lutéran® et génériques : recommandations préliminaires suite à la confirmation du sur-risque de méningiome

Dans les suites des études réalisées sur acétate de cyprotérone (ACP) et risque de méningiome (Voir notre Lettre d'Information de Pharmacovigilance 2019-n°3), l'ANSM a coordonné une enquête de pharmacovigilance sur le risque de méningiome associé à l'utilisation des progestatifs et en particulier, l'acétate de noméggestrol (NMG) et l'acétate de chlormadinone (ACM). Une étude de pharmaco-épidémiologie menée par le Groupement d'Intérêt Scientifique EPIPHARE (ANSM-CNAM) a permis de confirmer un risque important de méningiome avec un effet dose cumulée pour Lutényl® (NMG) et Lutéran® (ACM).

#### RESULTATS

- **Pour NMG** : le risque est multiplié par 3,3 pour les femmes exposées à plus de 6 mois d'utilisation, en comparaison aux femmes non exposées. Les résultats montrent une forte relation dose-effet et un risque

d'apparition de méningiome multiplié par 12,5 après 5 ans de traitement 5 mg par jour pendant 20 jours par mois.

- **Pour ACM** : le risque est multiplié par 3,4 pour les femmes exposées à plus de 6 mois d'utilisation, en comparaison aux femmes non exposées. Les résultats montrent aussi une forte relation dose-effet et un risque d'apparition de méningiome multiplié par 7 après 3,5 ans de traitement 10 mg par jour pendant 20 jours par mois.
- Le risque augmente fortement avec l'âge : il est, par exemple, 3 fois plus élevé pour les femmes de 35 à 44 ans que pour celles de 25 à 34 ans.
- En France, le nombre de femmes avec un ou plusieurs méningiomes attribuables au NMG ou à l'ACM est d'environ 100 cas par an.

#### RECOMMANDATIONS D'UTILISATION ET DE SURVEILLANCE

*(Dans l'attente de la concertation prévue à l'automne 2020 impliquant tous les acteurs concernés, dont les représentants des professionnels de santé et des patientes)*

- ✓ Informer les patientes du risque de méningiome.
- ✓ Réévaluer la pertinence d'un traitement par NMG ou ACM en tenant compte du bénéfice-risque individuel.
- ✓ Limiter la durée d'utilisation de ces médicaments ainsi que leurs posologies aux doses minimales efficaces (effet dose cumulée).
- ✓ Ne pas substituer les macroprogestatifs entre eux (NMG, ACM et ACP) en cas de méningiome ou d'antécédent de méningiome.
- ✓ Faire réaliser une IRM cérébrale en cas de symptômes évocateurs d'un méningiome.
- ✓ Proposer aux femmes de plus de 35 ans, en cas de traitement prolongé (≥ 5 ans), une imagerie cérébrale par IRM.

Pour mémoire, le NMG, l'ACM et l'ACP sont contre-indiqués en cas de méningiome ou d'antécédent de méningiome. D'autre part, toute identification d'un méningiome en cours d'utilisation de l'un de ces médicaments doit conduire à interrompre le traitement.

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Lutenyl-Luteran-et-generiques-recommandations-preliminaires-suite-a-la-confirmation-du-sur-risque-de-meningiome-Point-d-Information>. Publié le 17.06.2020. Consulté 25.06.2020.

**Côtes d'Armor et Ille et Vilaine**

Centre Régional de Pharmacovigilance, Pharmaco-  
épidémiologie et Information sur le Médicament  
CHU Pontchaillou  
2 rue Henri le Guilloux  
35033 RENNES Cedex 09  
Tel : 02.99.28.43.63 – Fax : 02.99.28.24.26

**Courriel : [pharmacovigilance@chu-rennes.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-rennes.fr)**

**Déclaration aussi possible sur :**

**INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES**

**Finistère et Morbihan**

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information  
sur le Médicament de Bretagne Occidentale  
CHU La Cavale Blanche  
Boulevard Tanguy Prigent  
29609 BREST Cedex

Tel : 02.98.34.79.75 – Fax : 02.98.34.79.77

**Courriel : [crpv.brest@chu-brest.fr](mailto:crpv.brest@chu-brest.fr)**

**Directeur de la publication** : Madame Véronique ANATOLE-TOUZET, Directrice Générale du CHU Rennes

**Comité de Rédaction** : Eric BELLISSANT, Dominique CARHLANT-KOWALSKY, Adeline DEGREMONT, Loyal EL ARIDI, Dorine FOURNIER, Corinne GUIHARD, Hélène JANTZEM, Morgane LABOUREAU, Catherine MOUCHEL, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Astrid PRIOUL, Lucie-Marie SCALTEUX, Louise TRIQUET.

**Diffusion** : Lettre envoyée aux professionnels de santé de Bretagne ISSN-Dépôt légal juin2020.

Suivez-nous sur Twitter !

@PharmacoRennes



Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

@reseau\_crpv

