

CRPV



Centre Régional de
Pharmacovigilance
Paris Saint Louis

2023

Bulletin d'Information sur le
Médicament du Centre Régional de
Pharmacovigilance (CRPV) de l'Hôpital Saint-Louis

No. 52 Janvier - Avril 2023





Sommaire

1. La pharmacovigilance : Pourquoi faire remonter des signalements d'effets indésirables ?
2. L'apport de la pharmacovigilance dans la campagne de vaccination contre la COVID-19
3. Médicaments dans la prise en charge des patients atteints de la COVID-19
4. Ostéonécrose et ITK
5. Pholcodine : Retrait AMM (autorisation de mise sur le marché) : risque d'allergie croisée avec les curares
6. DIU hormonaux et consommation de psychotrope
7. AINS et risque de complication infectieuse

Comité de rédaction : **Maleys LABAT, Assa SAMASSA, Cilva BALEH, Dr Sylvine PINEL**

Comité de relecture : **Dr Sixtine GINISTY, Cilva BALEH, Dr Sylvine PINEL**

Mise en page : **Juan Carlos CEDILLO**

Vous pouvez suivre l'actualité en pharmacovigilance sur le compte twitter du réseau français des CRPV : @Reseau_CRPV et également sur <https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/>

Centre Régional de Pharmacovigilance Paris Saint Louis

Chers lecteurs,

Après de long mois d'absence, voire années, nous revenons avec un nouveau bulletin, une nouvelle équipe et une nouvelle appellation. Le centre régional de pharmacovigilance Paris Fernand Widal se nomme désormais centre régional de pharmacovigilance Paris Saint-Louis. Nous avons intégré le centre d'investigations cliniques Saint-Louis du Pr Jean-Jacques KILADJIAN.

Dans l'attente de notre déménagement sur le site de l'hôpital Saint-Louis, nous restons sur le site de Fernand Widal.

Notre territoire d'intervention a également été revu, permettant un rééquilibrage des secteurs d'intervention de pharmacovigilance entre les cinq CRPV d'Ile-de-France.

Nous avons désormais en charge, et ce depuis le 1er janvier 2023, **pour l'ensemble de la population et des établissements de santé et médico-sociaux:**

- Les **2ème, 9ème, 10ème, 17ème, 18ème et 19ème arrondissements de Paris**
- Le **Val d'Oise** (95)
- Les **Yvelines Nord** (78 Nord) (le 78 sud dorénavant rattaché au CRPV Cochin)
- Sur l'AP-HP : les **hôpitaux du GH Nord** (à l'exception de Robert Debré et Laroche Guyon dorénavant rattachés au CRPV Cochin) : **Lariboisière, Saint-Louis, Fernand Widal, Bichat, Beaujon, Bretonneau, Louis Mourier.**



Vous pouvez toujours nous contacter du **lundi au vendredi 9h-18h**

Au **01 40 05 43 34**

ou par mail à pharmacovigilance.fwd.lrb@aphp.fr

Afin de nous faire parvenir vos signalements de pharmacovigilance en lien avec des effets indésirables, une erreur médicamenteuse ou une interaction médicamenteuse.

Nous pouvons vous aider également sur des enquêtes médicamenteuses et/ou venir à votre rencontre.

DEMARCHE SIMPLIFIEE pour les professionnels de santé du GH Nord :

- Pour une déclaration (et/ou une question) : si un CR/CRH reprenant les éléments nécessaires à l'analyse de pharmacovigilance est dans Orbis, envoyez-nous simplement un mail avec l'objet de la déclaration (ou question) et le NIP du ou de la patient(e)
- Vous pouvez nous mettre en destinataire : si lors d'un staff, RCP, CRC, CRH..., vous abordez un effet indésirable/ interaction/erreur/risque d'erreur médicamenteux

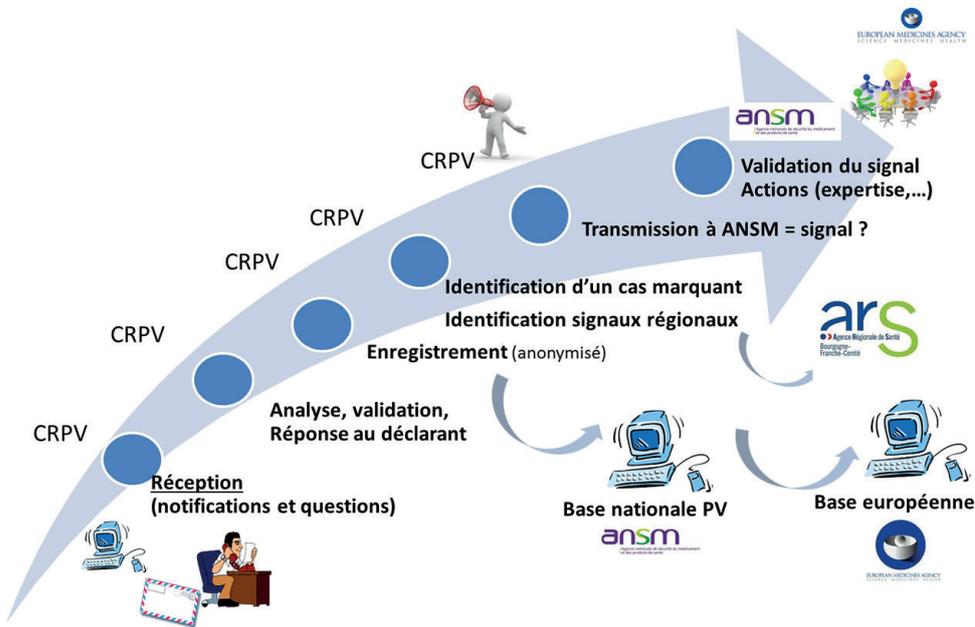
Pourquoi faire remonter des signalements d'effets indésirables ?



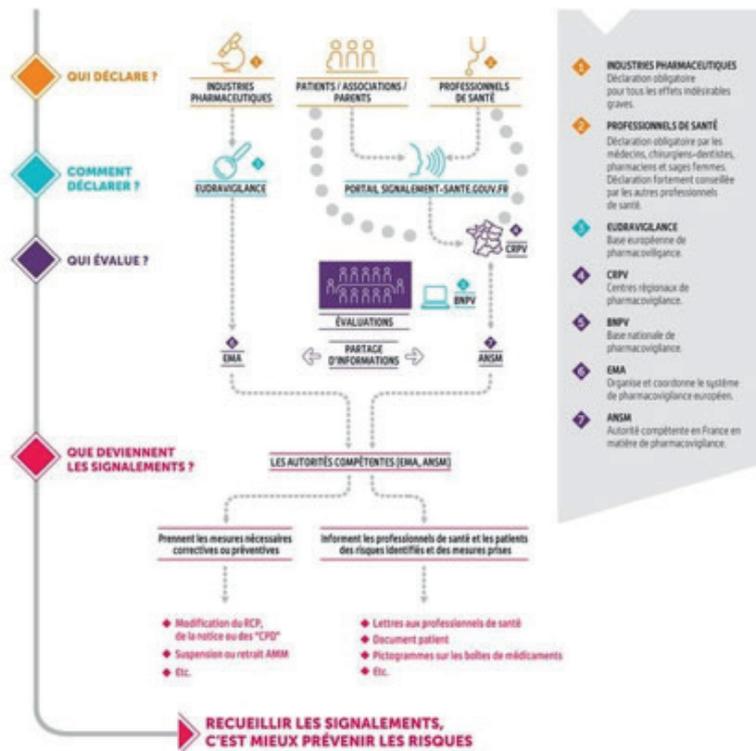
L'une des missions principales de la pharmacovigilance est la surveillance du médicament et la détection de signal afin de permettre la prise de mesure corrective et préventive et/ou d'informer le patient et/ou les professionnels de santé.



Source : UMC / WHO



D'après A.P.Jonville Bera – Réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance



Source ANSM

C'est donc bien vous, professionnels de santé et patients, qui rendez possible la sécurité d'utilisation d'un médicament.

signalements

Vos signalements pourraient engendrer :

- ⇒ Modification RCP, notices,
- ⇒ Retrait ou suspension AMM
- ⇒ Lettres aux professionnels de santé, informations patients,...

Apport de la pharmacovigilance dans la campagne de vaccination massive contre la LA COVID-19

	Comirnaty®	Spikevax®	Nuvaxovid®	Vaxzevria®	Jcovden®
DCI	Tozinaméran	Élasoméran	NVX-CoV2373	AZD1222	Ad26.COVS.2.S
Laboratoire	BioNtech/Pfizer	Moderna	Novavax	AztraZeneca	Janssen
Type de vaccin	ARNm	ARNm	Sous-unité protéique	Vecteur viral	Vecteur viral
Nombre de doses administrées en France ¹	123 029 500	24 162 300	39 200	7 862 900	1 090 50
Effets indésirables déclarés ²	125 358	33 408	93	31 437	1 730
Recommandé en France	✓	✓	✓	✗	✗

1 : injections qui ont été réalisées jusqu'au 09/02/2023
2 : Tous les cas déclarés jusqu'au 09/02/2023

DCI : Dénomination Commune Internationale

La pandémie de Covid-19 a conduit au développement rapide de vaccins à technologie innovante, utilisés à large échelle, dont les vaccins à ARNm : Spikevax® (Moderna) et Comirnaty® (Pfizer-BioNTech). L'Agence européenne des médicaments (EMA) a décidé que l'évaluation approfondie des vaccins mis sur le marché européen serait réalisée en « accéléré » (autrement appelé "rolling review") : les données sur l'efficacité la sécurité et la qualité, sont collectées et analysées au fur et à mesure des phases de développement en cours. Cette procédure permet d'accélérer l'obtention de l'AMM conditionnelle tout en garantissant le même niveau de sécurité. Habituellement, ces données ainsi que tous les documents requis pour obtenir une AMM sont soumis en une seule fois après analyse des phases de développement, dans une demande officielle déposée par le fabricant avant leur évaluation. [1]

Une fois les vaccins mis sur le marché, compte tenu de l'urgence en matière de santé publique et des vastes campagnes de vaccination prévues dans le monde entier, l'EMA et les autorités nationales compétentes des États membres européens ont dû se préparer à recevoir un volume important de données post-commercialisation relatives à la sécurité.

En France, l'ANSM a mis en place un double dispositif de surveillance renforcée, en lien avec le réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance (RFCRPV) et le groupement d'intérêt scientifique de pharmacologie épidémiologie EPI-PHARE.

Les CRPV ont donc été mobilisés par l'ANSM pour réaliser un suivi national renforcé de pharmacovigilance dès le début de la campagne de vaccination, le 27 décembre 2020.

Mise en place du suivi national renforcé de pharmacovigilance

L'objectif de ce suivi a été de surveiller les effets signalés par les professionnels de santé et par les patients afin de détecter des effets indésirables nouveaux et/ou graves non identifiés dans les essais cliniques.

Ce suivi renforcé comporte plusieurs composantes.

1/ Evaluation quotidienne des notifications spontanées reçues par chacun des 31 CRPV.

2/ Mise en place d'une astreinte permanente 7 jours sur 7 a été assurée par les pharmacologues de certains centres pour enregistrer et évaluer les décès et les rapports graves.

3/ pour chaque vaccin, réalisation de rapports d'expertises par 2 à 3 CRPV désignés par l'ANSM. Ces rapports d'expertise réalisés de façon hebdomadaire rassemblent les données concernant : l'analyse quantitative et qualitative de tous les effets indésirables dans un 1er temps, puis ceux d'intérêts, caractérisés par l'âge, la population exposée, la gravité et par type d'effets indésirables. [2]

4/ un comité de suivi scientifique a été mis en place afin d'évaluer de manière collégiale les rapports fournis. Ce comité de suivi scientifique est constitué de membres du personnel de l'ANSM, des experts de pharmacovigilance en charge de l'enquête, et d'experts en

pharmacovigilance ayant une expertise médicale spécialisée (neurologie, cardiologie, allergie, dermatologie)

Au cours de ce comité de suivi, les données hebdomadaires et cumulatives, les signaux de sécurité potentiels ainsi que les nouvelles données de la littérature y sont présentés. Les signaux identifiés sont ainsi « remontés » à l'EMA et discutés en comité mensuel de pharmacovigilance (PRAC : Pharmacovigilance Risk assessment Committee) de l'EMA avec les autres pays européens.

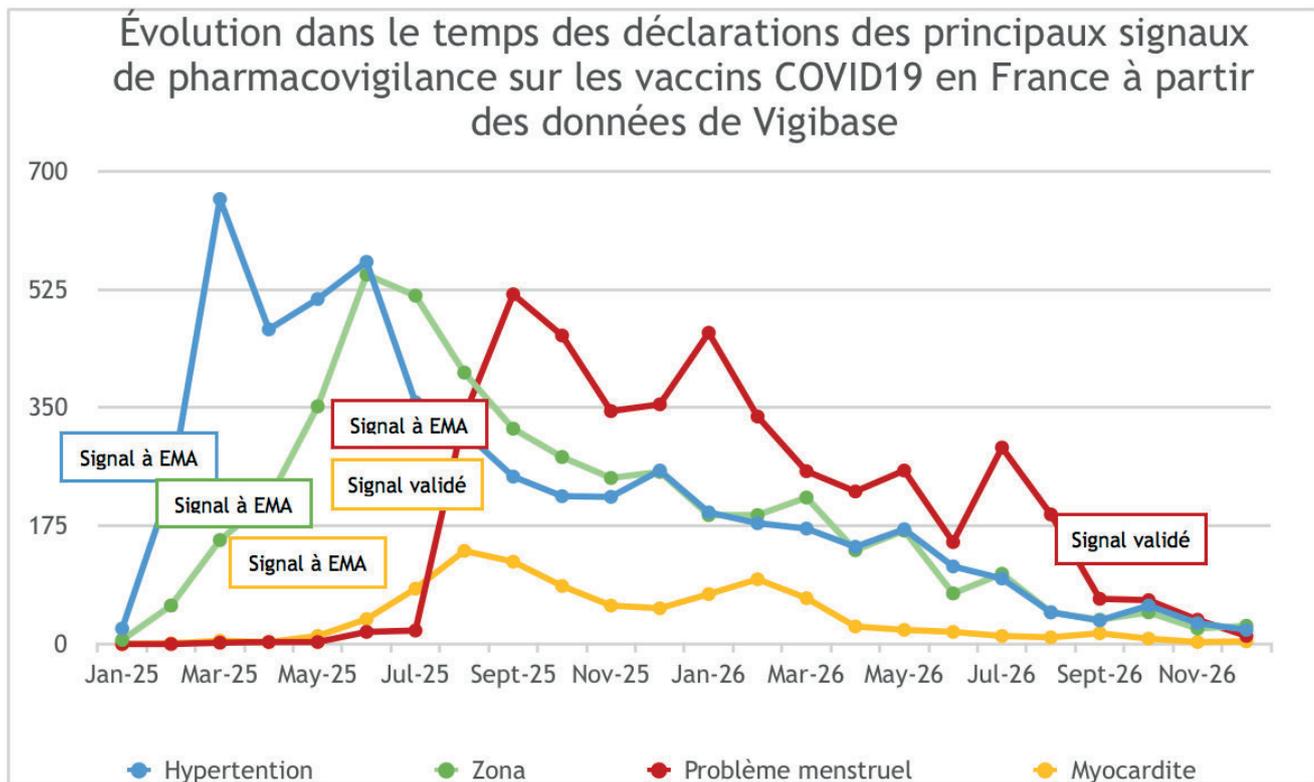
Au total c'est plus de 156 millions de doses de vaccins contre la covid-19 qui ont été administrées en France, avec un peu plus de 196 000 signalements d'effets indésirables déclarés et analysés de façon prioritaire. Les CRPV ont publié plus de 100 rapports de pharmacovigilance, et plus d'une cinquantaine de signaux ont été remontés à EMA. [3]

Cette campagne de vaccination massive a entraîné une augmentation de l'activité des CRPV sans précédent. Pour notre CRPV, en 2021, cela a représenté une augmentation, des signalements reçus, d'un facteur 7 par rapport aux années précédentes. En comparaison, nous avons enregistré une augmentation d'un facteur 2 en 2017 pendant la crise Lévothyrox®.

A ce jour, les signaux identifiés par la pharmacovigilance pour les 3 vaccins recommandés actuellement en France (dont certains ont pu être ajoutés au RCP) sont :



Zoom sur certains signaux :



Vaxzevria® (Astrazeneca)

Au début de l'année 2021, plusieurs pays ont suspendu l'utilisation du vaccin COVID-19 développé par AstraZeneca, en raison de préoccupations concernant des événements thrombotiques rares chez les personnes vaccinées (VITT : Vaccine Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia).

Les suspensions ont commencé en mars 2021, lorsque plusieurs pays européens, dont l'Allemagne, la France, l'Italie et l'Espagne, ont suspendu temporairement l'utilisation du vaccin. Cette décision a été prise après la publication de rapports faisant état d'événements thrombotiques rares et graves chez les personnes vaccinées. Les cas de thrombose signalés après la vaccination avec Vaxzevria® ont été principalement observés chez des personnes de moins de 60 ans et ont été associés à un faible taux de plaquettes sanguines.

L'EMA a ensuite demandé une enquête approfondie sur les rapports d'événements thrombotiques et a conclu que le vaccin était sûr et efficace, mais que des précautions devaient être prises pour minimiser les risques potentiels. L'EMA a recommandé que le vaccin soit associé à des avertissements sur les risques potentiels d'événements thrombotiques rares.

Moderna (Spikevax)

Les cas de myocardites et péricardites ont été un des premiers signaux identifiés en France puis validés par l'EMA. En effet, l'analyse des données de pharmacovigilance par les CRPV experts a constaté que les myocardites semblaient survenir en majorité chez les hommes de moins de 30 ans et avec le vaccin Spikevax®.

Dans ce contexte, EPI-PHARE a conduit des études sur les données du Système National des Données de Santé (SNDS) visant à mesurer l'association entre les vaccins Comirnaty® et Spikevax® et le risque de myocardite et péricardite. L'étude a porté sur toutes les personnes âgées de 12 à 50 ans, hospitalisées en France pour une myocardite ou une péricardite entre le 15 mai et le 31 octobre 2021. Cette étude confirme que la vaccination par Comirnaty® et Spikevax® augmente le risque de myocardite et de péricardite dans les 7 jours suivant la vaccination. Ce risque apparaît plus marqué chez les jeunes hommes de moins de 30 ans en particulier après la deuxième dose de Spikevax® [4]

La surveillance des signaux après validation a permis d'adapter les recommandations vaccinales. En France, l'utilisation du vaccin Comirnaty® a été privilégié par rapport au Spikevax® chez les personnes de moins de 30 ans et les vaccins Vaxzevria® et Jcovden® ne sont plus recommandés.

Conclusion

Ces exemples, soulignent l'importance de la surveillance continue de la sécurité des produits de santé et donc de la pharmacovigilance dans l'adaptation des recommandations de santé publique.

La pharmacovigilance a joué un rôle crucial dans la sécurité des vaccins COVID-19. Elle a permis de détecter rapidement les effets indésirables non identifiables lors des essais cliniques et d'identifier de potentiels signaux et de prendre des mesures correctives ou préventives.

références

- [1] <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-mise-en-place-et-surveillance-des-essais-cliniques-portant-sur-les-vaccins>
- [2] Clémence Lacroix and al, French organization for the pharmacovigilance of COVID-19 vaccines: A major challenge
- [3] Point Traitements et Vaccin COVID-19 CSP 07/03/2023
- [4] Stéphane Le Vu and al, Association entre les vaccins COVID-19 à ARN messager et la survenue de myocardite et péricardite chez les personnes de 12 à 50 ans en France <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/myocardite-pericardite-vaccination-covid19-12-50ans/>

La pharmacovigilance a été également fortement sollicitée pour le suivi des effets indésirables des médicaments utilisés dans les traitements des infections par la Covid-19.

Le 05/04/2023, l'ANSM rappelait que l'hydroxychloroquine, l'azithromycine et l'ivermectine ne constituent pas des traitements de la Covid-19.

Leur utilisation est responsable d'un retard dans la prise en charge adéquate et d'une perte de chance pour les patients. La prise en charge doit reposer sur des mesures de prévention et des traitements dont l'efficacité et la sécurité sont démontrées.

<https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-rappelle-que-lhydroxychloroquine-lazithromycine-et-livermectine-ne-constituent-pas-des-traitements-du-covid-19>

Données d'efficacité et de sécurité de l'hydroxychloroquine seule ou en association avec l'azithromycine



Rapport bénéfice/risque de l'hydroxychloroquine, associée ou non à l'azithromycine dans la prise en charge de la Covid-19, est défavorable

Les données publiées à ce jour ne sont pas en faveur d'un bénéfice clinique de l'hydroxychloroquine associée ou non à l'azithromycine dans le traitement de la Covid-19, quel que soit son contexte d'utilisation. Elles montrent même que cette utilisation est délétère pour le patient en raison d'une exposition accrue à des effets indésirables sur la fonction cardiaque.

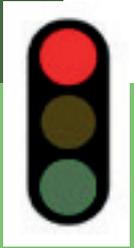
En effet, seules certaines études observationnelles, de faible qualité méthodologique, ont pu suggérer une corrélation entre la prise de l'hydroxychloroquine seule ou associée à l'azithromycine et une diminution du risque de mortalité des patients atteints de la Covid-19. Néanmoins ces résultats n'ont été confirmés par aucune des études randomisées contrôlées versus placebo réalisées et publiées à ce jour. De plus, les études scientifiques conduites en laboratoire n'ont pas établi l'existence d'un éventuel mécanisme antiviral de l'hydroxychloroquine sur le virus SARS-CoV-2.

La prise d'hydroxychloroquine et d'azithromycine peut provoquer des effets indésirables cardiaques (comme des troubles du rythme cardiaque). Dans le cadre du dispositif de surveillance des traitements de la Covid-19 mis en place depuis le début de la pandémie, les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ont mis en évidence un signal de toxicité cardiaque lorsque l'hydroxychloroquine était utilisée chez les patients atteints de Covid-19.

Par ailleurs, il convient aussi de rappeler que l'azithromycine fait partie des antibiotiques critiques particulièrement générateurs de résistance bactérienne et qu'il existe des risques de malformation congénitale liés à la prise d'hydroxychloroquine pendant la grossesse.

Données d'efficacité et de sécurité de l'ivermectine

Les résultats de plusieurs essais randomisés contre placebo, de bonne qualité méthodologique, permettent aujourd'hui d'affirmer l'absence d'efficacité de l'ivermectine, quelle que soit la dose utilisée, en prévention ou en traitement de la Covid-19.



Il existe par ailleurs une incertitude sur sa tolérance dans la mesure où la dose proposée, lorsqu'elle est utilisée contre la Covid-19, est supérieure aux doses utilisées dans les indications de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM).

La prescription hors AMM d'hydroxychloroquine, d'azithromycine (seules ou associées) ou d'ivermectine dans le traitement ou la prévention de la Covid-19 est donc fortement déconseillée au regard des données disponibles et des recommandations nationales et internationales actuellement en vigueur.

Quels médicaments utiliser pour l'infection par le CO-VID19 ?

- Le Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires (COVARS) d'avril 2023 a fait un point sur la place des traitements antiviraux et anticorps dans la prise en charge des patients COVID-19 vis-à-vis des variants actuellement circulants. Une étude en « vie réelle » (cohorte californienne « Kaiser Permanente ») confirme le bénéfice très significatif du **nirmatrelvir – ritonavir (Paxlovid®)** pour prévenir une évolution défavorable de la maladie COVID chez les patients fragiles quand le traitement est donné précocement (réduction de 90% d'hospitalisation ou décès) mais aussi au-delà de 5 jours de symptômes (réduction de 54%)¹. Une méta-analyse récente internationale regroupant 7 essais cliniques et cumulant plus de 10.000 patients révèle une protection par le **remdesivir (Veklury®)** de la mortalité à 28 jours (réduction significative de 12% chez les patients traités)² sans qu'il ne soit apparu de signal en terme de toxicité. Cette bonne tolérance rénale a été confirmée dans d'autres travaux³.

- Un travail français mené in vitro suggère une persistance d'efficacité en terme de pouvoir neutralisant du **sotrovimab (Xevudy®)** sur les variants circulant actuellement, contrairement à **Evusheld®(tixagévimab/cilgavimab)** et à l'ensemble des autres anticorps monoclonaux⁴.

La primo-vaccination contre la COVID-19 et les rappels, notamment par vaccins bivalents, ont une efficacité de prévention contre les formes graves et le décès lié au SARS-COV2 de 80% à 90% contre les variants actuels. De plus, ils restent efficaces pour prévenir l'infection et la transmission bien que dans une moindre mesure (30 à 40% selon les variants)⁵.

Hydroxychloroquine
Azithromycine
Ivermectine
Tixagévimab/cilgavimab (Evusheld[®])



Nirmatrelvir – ritonavir (Paxlovid[®])
Remdesivir (Veklury[®])
Sotrovimab (Xevudy[®])



références

1 Lewnard, J.A. et al, 2023. Effectiveness of nirmatrelvir–ritonavir in preventing hospital admissions and deaths in people with COVID-19: a cohort study in a large US health-care system. *Lancet Infect. Dis.* S1473309923001184. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00118-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00118-4)

2 Amstutz, A. et al 2023. Effects of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* S2213260022005288. [https://doi.org/10.1016/S22132600\(22\)00528-8](https://doi.org/10.1016/S22132600(22)00528-8)

3-Ackley, T.W. et al, 2021. A Valid Warning or Clinical Lore: an Evaluation of Safety Outcomes of Remdesivir in Patients with Impaired Renal Function from a Multicenter Matched Cohort. *Antimicrob. Agents Chemother.* 65, e02290-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.02290-20>

-Davoudi-Monfared, E. et al 2022. Remdesivir Administration in COVID-19 Patients With Renal Impairment: A Systematic Review. *Am. J. Ther.* 29, e520–e533. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001543> - Zaki, K.E. et al 2022. Comparison of safety and outcomes related to remdesivir treatment among dialysis patients hospitalized with COVID-19. *Clin. Kidney J.* 15, 2056–2062. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac185>

4 Touret, F. et al. 2023. Enhanced neutralization escape to therapeutic monoclonal antibodies by SARS-CoV-2 omicron sub-lineages. *iScience* 26, 106413. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106413>

5 Andersson, N.W. et al 2023. Comparative effectiveness of the bivalent BA.4-5 and BA.1 mRNA-booster vaccines in the Nordic countries. <https://doi.org/10.1101/2023.01.19.23284764>

Ostéonécrose sous inhibiteurs de tyrosine Kinase

A propos d'un cas de pharmacovigilance :

Un patient de 76 ans, est traité par GLIVEC® durant 7 ans et demi puis par SUTENT® dans le cadre d'une GIST jéjunale avec métastases synchrones hépatiques diagnostiquée en 2013. Il présente, à partir de mi-février 2022, soit 5 mois après le début de SUTENT®, une atteinte mal identifiée au niveau de l'oreille. En juin 2022, il présente une otite douloureuse, irradiant vers la mâchoire et la tempe. A l'examen, le conduit auditif est sténosé par l'inflammation, sans amélioration après deux semaines de traitement local, mise en place d'oto-drains et instillations de POLYDEXA® puis de CILOXADEX® pendant 10 jours. Ce traitement local a permis une aspiration de son conduit et la découverte de séquestres osseux au fond du conduit auditif. Une surdité mixte droite est objectivée. Le scanner retrouve à droite « une ostéolyse de la paroi postérieure et profonde du conduit auditif externe et des cellules mastoïdiennes au contact ». Le traitement par sunitinib est arrêté début août 2022. En septembre 2022, le bilan étiologique étant négatif le diagnostic d'ostéonécrose de l'os tympanal en lien avec la prise d'inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK) est alors posé.

Le patient présente comme principaux antécédents, une insuffisance rénale chronique, un diabète de type 2 insulino-requérant équilibré et une HTA. Il n'y a pas notion de prise de traitement par biphosphonates. .

Données et analyse :

L'ostéonécrose est une dégradation anormale et prématurée d'un tissu osseux due à un défaut de vascularisation dont les causes peuvent être variées (infections virales, mycotiques ou bactériennes, cocaïne, granulomatose de Wegener, lymphome N/K, cause iatrogène).

Certaines classes médicamenteuses agissant sur l'inhibition de la vascularisation de l'os peuvent engendrer des ostéonécroses aseptiques. C'est le cas des médicaments ayant une action sur l'angiogenèse et le remodelage osseux notamment (bevacizumab, sunitinib, dénosumab,...). Le VEGF en tant que médiateur essentiel de l'angiogenèse joue un rôle important dans la différenciation ostéogénique et dans la formation de l'os. L'hypothèse que les inhibiteurs du VEGF puisse altérer l'intégrité vasculaire de la mâchoire et avoir des répercussions sur l'os empêchant la réparation d'un éventuel microtraumatisme de la cavité orale a été avancée (cf. Figure 1).

L'ostéonécrose en lien avec l'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinase est une

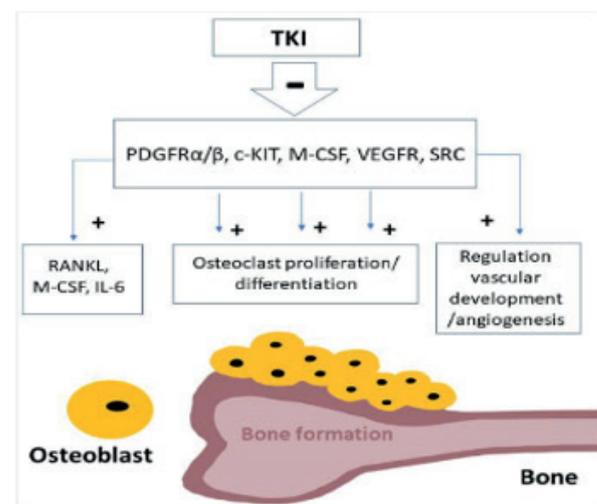


Figure 1 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de tyrosine kinase. D'après Paragliola et al., Bone Metabolism Effects of Medical Therapy in Advanced Renal Cell Carcinoma. Cancers 2023, 15, 529. <https://doi.org/10.3390/cancers15020529>

complication rare mais potentiellement grave associée à la prise de certains inhibiteurs de tyrosine kinase, tels que l'imatinib et le sunitinib.

La nécrose de l'os tympanale est une ostéonécrose de localisation inattendue pouvant survenir au cours d'un traitement par sunitinib. Cette nécrose tympanale est très rarement rapportée dans la littérature, contrairement à l'ostéonécrose de la mâchoire qui, quant à elle, est mentionnée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Concernant l'imatinib, l'ostéonécrose sans précision de la localisation est également mentionnée dans son RCP et plusieurs publications le décrivent.

La majorité des cas d'ostéonécrose de la mâchoire sous sunitinib a été rapportée chez des patients ayant reçu antérieurement ou de façon concomitante un traitement par des biphosphonates par voie intraveineuse, traitements connus comme pouvant entraîner une ostéonécrose de la mâchoire. Par ailleurs, indépendamment de toute prise de biphosphonates^{1,2}, l'ostéonécrose est favorisée par de nombreux facteurs, comme par exemple, les interventions dentaires invasives.

Le sunitinib est un inhibiteur multikinase ciblant VEGFR1 et VEGFR2, PDGFR α et PDGFR β , FLT3 et c-KIT. On peut donc supposer qu'il puisse entraîner une ischémie osseuse dans des localisations autres que la mâchoire, à l'instar de molécules ayant une activité anti-VEGF (imatinib, sorafénib...) ^{4,5}.

A ce jour, un seul cas en lien avec le sunitinib a été rapporté dans la littérature et concernait un patient qui avait été traité quelques années préalablement par des biphosphonates⁶.

Une otalgie, persistante ne répondant pas aux traitements classiques, chez un patient traité par un médicament agissant sur l'angiogénèse doit amener le professionnel de santé à évoquer une cause iatrogène

références

1. Antonuzzo L, Lunghi A, Petreni P, Brugia M, Laffi A, Giommoni E, Mela MM, Mazzoni F, Balestri V, Costanzo FD. Osteonecrosis of the Jaw and Angiogenesis inhibitors: A Revival of a Rare but Serious Side Effect. *Curr Med Chem*. 2017;24(28):3068-3076. doi: 10.2174/092986732466617051113811. PMID: 28494743.
2. Fleissig Y, Regev E, Lehman H. Sunitinib related osteonecrosis of jaw: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 Mar;113(3):e1-3. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.06.023. Epub 2012 Jan 2. PMID: 22676833.
3. Koch FP, Walter C, Hansen T, Jäger E, Wagner W. Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral Maxillofac Surg*. 2011 Mar;15(1):63-6. doi: 10.1007/s10006-010-0224-y. PMID: 20401503.
4. Yeh CN, Fu CJ, Yen TC, Chiang KC, Jan YY, Chen MF. Osteonecrosis of the tibia associated with imatinib in metastatic GI stromal tumor. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 1;31(16):e248-50. doi: 10.1200/JCO.2012.45.1294. Epub 2013 Apr 8. PMID: 23569321
5. Canzano F, Di Lella F, Manuguerra R, Vincenti V. Osteonecrosis of the External Auditory Canal Associated With Oral Sorafenib Therapy: Sorafenib and Temporal Bone Osteonecrosis. *Otol Neurotol*. 2019 Sep;40(8):e812-e815. doi: 10.1097/MAO.0000000000002344. PMID: 31356482.
6. Eguia A, Jonasch E, Gidley P. Sunitinib-Related Osteonecrosis of the External Auditory Canal: Case Report. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Sep;167(3):607-608. doi: 10.1177/01945998211071022. Epub 2022 Jan 4. PMID: 34982592.

Pholcodine et allergie croisée curares : retrait AMM

Communication ANSM - Actualisation du 04/04/2023

A compter du 5 avril 2023 les autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments contenant de la pholcodine (sirops) sont retirées en France. Cette mesure fait suite à la décision de la Commission européenne de retirer les AMM de ces médicaments, conformément à l'avis rendu par l'Agence européenne des médicaments.

Nous rappelons que l'évaluation menée au niveau européen a été demandée par l'ANSM.

En pratique, en France tous les sirops concernés ont fait l'objet d'un rappel de lots dès le 8 septembre 2022. Il n'est donc plus possible de se procurer de la pholcodine depuis cette date.

En effet, d'après une nouvelle étude (dont le CHU de Nancy est promoteur), la prise d'un médicament à base de pholcodine, utilisé contre la toux, expose à un risque important de faire une allergie grave aux curares, indiqués lors d'une anesthésie générale, même si l'anesthésie a lieu plusieurs semaines après la prise du médicament.

Compte tenu du caractère non indispensable de ces sirops et de l'existence d'alternatives thérapeutiques, il a été estimé que leur rapport bénéfice / risque est défavorable.



Le point d'actu entier est disponible ici :

<https://ansm.sante.fr/actualites/risque-dallergie-grave-aux-curares-en-cas-dutilisation-des-sirops-contre-la-toux-contenant-de-la-pholcodine>

Actualité – Les stérilets contenant le plus d’hormone présenteraient davantage de risque de troubles dépressifs – ANSM (sante.fr)

Dépression, nervosité et baisse de libido, pouvant expliquer la consommation de psychotropes, sont mentionnés comme effets « fréquents » dans le Résumé de Caractéristiques du Produit (RCP) des dispositifs intra-utérins (DIU) au progestatif lévonorgestrel (Mirena®, Donasert®, Kyleena®, Jaydess®).

Identification du risque de prise de psychotropes

Etude de cohorte de Bosco-Lévy et al¹ : l'utilisation de DIU au lévonorgestrel est associée à un risque plus élevé d'initier la prise d'anxiolytiques comparé à un DIU au cuivre (HR : 1,08 ; IC95 % [1,01-1,15]).

Etude de cohorte prospective de Wessel Skovlund et al² : chez des femmes de 15 à 34 ans, l'utilisation de contraceptifs hormonaux (dont le DIU au lévonorgestrel) est positivement corrélée au diagnostic de dépression et à la consommation ultérieure d'antidépresseur ; le risque de première utilisation d'antidépresseurs chez les femmes avec un DIU au lévonorgestrel est RR= 1,4 ; IC95 % [1,31-1,42]).



Effet dose ?

Afin de déterminer l'impact de la dose de lévonorgestrel, l'étude de cohorte de Roland et al³ évalue l'association entre les doses de lévonorgestrel et l'utilisation de psychotropes en France. Les auteurs ont inclus des femmes de 13 à 40 ans n'ayant pas utilisé de DIU au lévonorgestrel depuis 6 ans ni consommé de psychotrope depuis 1 an *versus* des femmes sous DIU contenant 19,5 ou 52 mg de lévonorgestrel.

> Antidépresseurs

Augmentation statistiquement significative de l'utilisation d'antidépresseur dans les deux années suivant la pose du DIU contenant 52 mg de lévonorgestrel *versus* 19,5 mg (OR ajusté= 1,13 ; IC 95% [1,05-1,21]).

> Hypnotiques et anxiolytiques

Pas de différence significative de consommation d'hypnotiques et d'anxiolytiques après pose de DIU à 19,5 mg *versus* 52 mg de lévonorgestrel. Chez les moins de 25 ans : risque significativement plus élevé d'utilisation des hypnotiques après pose de DIU à 52 mg *versus* 19,5 mg de lévonorgestrel : ORa = 1.61 IC 95% [1.04 – 2.48].

Au total, faible augmentation de risque, toutefois, il est nécessaire :

- > **De surveiller la survenue d'effets indésirables notamment psychiatriques potentiellement graves, chez les patientes porteuses de ce type de DIU, pour une prise en charge précoce et adaptée.**
- > **De déclarer ces effets indésirables pour mieux évaluer le risque de ce médicament.**

références

1. Bosco-Lévy P, Gouverneur A, Langlade C, Miremont G, Pariente A. Safety of levonorgestrel 52 mg intrauterine system compared to copper intrauterine device: a population-based cohort study. *Contraception*. 2019;99(6):345-349. doi:10.1016/j.contraception.2019.02.011
2. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard Ø. Association of hormonal contraception with depression. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(11):1154-1162. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.2387
3. Roland N, Baricault B, Weill A, et al. Association Between Doses of Levonorgestrel Intrauterine Systems and Subsequent Use of Psychotropic Drugs in France. *JAMA*. 2023;329(3):257-259. doi:10.1001/jama.2022.21471

Nous tenons à rappeler que les anti-inflammatoires non stéroïdiens pris pour la fièvre ou une douleur aiguë majorent le risque d'infection bactérienne grave (en particulier à streptocoque A).

L'alerte française récente sur la recrudescence de cas d'infections invasives à streptocoque A, en particulier pédiatriques, est l'occasion de rappeler le rôle favorisant des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans la survenue de ces infections graves.

Ce risque vient d'être confirmé par une nouvelle étude cas-témoins (Veyrac et al.)

Cette étude multicentrique a inclus des adultes hospitalisés pour une infection bactérienne communautaire aiguë compliquée (>2 sites infectieux, abcès >3 cm, nécessitant un drainage percutané ou une chirurgie) et des adultes hospitalisés pour une infection bactérienne communautaire aiguë non compliquée. Les patients étaient appariés selon le site de l'infection primaire, l'âge et les comorbidités. L'exposition à un AINS a été définie par la prise dans les 14 jours précédant l'hospitalisation (voie orale ou injectable) qu'il soit prescrit ou pris en automédication. Ainsi, 148 paires ont été formées : le site de l'infection était abdominal (28 %), cutané (24 %) ou ORL (16 %). Parmi les patients ayant une infection compliquée, 40% (59/148) avaient pris un AINS avant la complication, alors qu'ils n'étaient que 24% (36/148) chez les patients ayant une infection non compliquée (ROR 2 [1.1-3.8]) soit une exposition 2 fois plus fréquente.

Cette étude confirme l'alerte lancée par la France en 2019, suite au rapport national de pharmacovigilance réalisé par le CRPV de TOURS, totalisant 386 déclarations de cas graves d'infection bactérienne compliquée (à point de départ cutané, pleuropulmonaire, neurologique ou ORL) ou de sepsis chez des patients immunocompétents ayant pris de l'ibuprofène ou du kétoprofène pour de la fièvre ou une douleur non rhumatologique. Ces complications étaient survenues alors que l'AINS avait été utilisé, prescrit ou délivré pour la fièvre, mais également dans de nombreuses circonstances telles que des manifestations cutanées d'aspect inflammatoire (ex : réaction locale, piqure d'insecte) ou des manifestations respiratoires (toux) alors qu'aucune donnée scientifique ne soutient cet usage et qu'aucune société savante française ni européenne ne le recommande.

Par ailleurs, l'ibuprofène (exonéré jusqu'à 200 mg) et le kétoprofène (exonéré à 25 mg) bénéficient, de par leur statut de prescription médicale facultative (comme tout médicament en vente libre) d'une image positive, sans risque, ou en tout cas sans risque de cette envergure.

Plusieurs études de pharmacoépidémiologie avaient déjà confirmé que dans certaines circonstances comme la varicelle, le zona, une infection à *Streptococcus pyogenes* ou une pneumonie aiguë communautaire bactérienne, l'évolution vers une forme grave est favorisée par la prise d'un AINS (essentiellement l'ibuprofène).

Les études chez l'animal confirment l'effet délétère de la prise d'un AINS en cas d'infection cutanée à *Streptococcus pyogenes*, en aggravant l'évolution vers une forme invasive (par un effet propre) et en diminuant l'efficacité de l'antibiothérapie associée.

Ces études permettent également de réfuter l'hypothèse d'un simple biais protopathique (l'AINS n'a pas été pris en raison d'une infection d'emblée plus grave). Enfin, plusieurs sociétés savantes

(notamment de pneumologie et d'ORL) sont particulièrement sensibilisées à ce risque. Les pneumologues considèrent ainsi que l'utilisation d'un AINS en cas de pneumonie aiguë communautaire constitue, après l'antibiothérapie inadaptée, le second facteur modifiable de morbidité.

Ainsi, en cas d'infection streptococcique (A, B ou pneumoniae) débutante, cutanée ou pulmonaire, la prise d'ibuprofène pour la fièvre ou la douleur augmente le risque de survenue d'une complication bactérienne grave probablement en favorisant la croissance bactérienne et en diminuant l'efficacité de l'antibiothérapie.



Pour les infections des autres sites (SNC et ORL), les cas graves d'évolution fatale sont moins nombreux et il manque à ce jour des études épidémiologiques pour confirmer ce risque, néanmoins fortement suspecté.

Toutes ces données conduisent à rappeler que pour prendre en charge la fièvre ou la douleur, il est licite de ne jamais prescrire ou délivrer d'AINS, en particulier d'ibuprofène ou de kétoprofène dans les situations où une infection bactérienne est suspectée.

Ceci est particulièrement important dans les deux situations où le risque d'infection invasive grave est particulièrement bien documenté avec les AINS : la peau et des tissus mous (toute lésion cutanée inflammatoire quelle que soit l'étiologie : piqûre d'insecte, réaction locale post vaccinale ou autres, varicelle,...) où ils favorisent les formes graves d'infection à S Pyogenes et les manifestations respiratoires (fébriles ou non) où, en cas d'infection à pneumocoque, ils favorisent l'évolution vers des complications suppuratives pleuropulmonaires.

attention !

SI infection bactérienne sous-jacente possible > ne pas prendre d'AINS

références

Veyrac G. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs exposure in complicated acute community-acquired bacterial infections, a French multicentre case-control study (ANAIG). Fund & Clin Pharm 2022 ; 36:12

CRPV de Tours et CRPV de Marseille ; Rapport « infections bactériennes graves rapportées avec l'ibuprofène ou le kétoprofène dans le traitement symptomatique de la fièvre ou de douleur non rhumatologique » ; ANSM communication du 18/04/2019
https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0af552386a3d59a38fdadd960aeaf963.pdf