



# LETTRE D'INFORMATION

## PHARMACOVIGILANCE DE BRETAGNE

RENNES BREST

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOEPIDEMOLOGIE - INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

### N°1 JANVIER-FEVRIER-MARS 2025

VOS NOTIFICATIONS AU CRPV.....	1
Anaphylaxie à la Thymoglobuline® après sensibilisation au lapin.....	1
INFORMATIONS DISCUTEES LORS DES JOURNEES DE PHARMACOVIGILANCE ET D'ADDICTOVIGILANCE DES HAUTS DE FRANCE.....	3
Syndrome d'auto-brasserie (SAB) ou l'ivresse sans consommation d'alcool.....	3
INFORMATIONS DE LA SOCIETE FRANCAISE DE PHARMACOLOGIE ET THERAPEUTIQUE.....	4
Mésusage et désinformation autour du bleu de méthylène.....	4
INFORMATIONS DES AGENCES DE SANTE.....	5
Agence Européenne - Fintepla® (fenfluramine) et risque de valvulopathie.....	5
ANSM - Contraception et risque de méningiome : nouvelles recommandations.....	6

#### VOS NOTIFICATIONS AU CRPV

#### Anaphylaxie à la Thymoglobuline® après sensibilisation au lapin



Une femme de 44 ans en insuffisance rénale terminale, est prise en charge pour une transplantation rénale. Dans les minutes suivant l'injection de la Thymoglobuline®, prescrite en prévention du rejet de greffe, apparait une anaphylaxie de grade III (hypotension, désaturation, œdème facial). L'évolution est favorable sous traitement et la transplantation est annulée.

Le bilan allergologique effectué à deux mois de l'épisode retrouve un mouvement de la tryptase en faveur d'une dégranulation mastocytaire, des tests cutanés positifs à la Thymoglobuline® en intradermoréaction (IDR) 1/1000e et négatifs pour les autres médicaments utilisés en per anesthésie. Le bilan retrouve également des IgE spécifiques de lapin (protéines sériques) positives. Le bilan allergologique est donc en faveur d'une anaphylaxie à la Thymoglobuline®, chez une patiente sensibilisée au lapin.

La patiente n'avait pas d'antécédents connus sur le plan allergique mais présentait des réactions à type d'éternuements en présence de chats.

#### QUELQUES RAPPELS SUR LA THYMOGLOBULINE®

La Thymoglobuline® est une **immunoglobuline (Ig) anti-thymocytes humains obtenue à partir de sérum purifié de lapin (r-ATG)**, chez lequel des cellules de thymus humain ont

au  
préalable  
été  
injectées [1]  
(Figure 1).

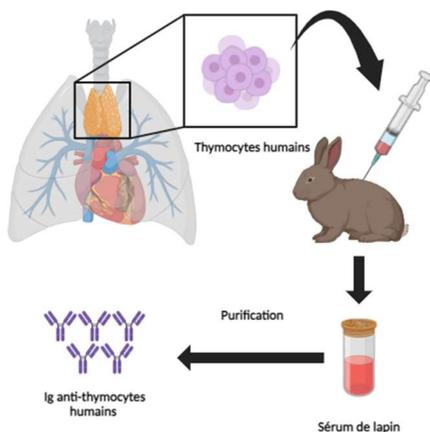


Figure 1 :  
procédé de  
production d'Ig  
anti-thymocytes  
humains

La plupart des spécialités d'Ig anti-thymocytes humains utilisées sont aujourd'hui des r-ATG, comme la Thymoglobuline® ou le Grafalon® [2].

Il existe quelques **spécialités d'Ig anti-thymocytes humains préparées à partir d'autres sérums** (porcin : p-ATG ou équin : e-ATG), peu utilisées en Europe [2]. Citons par exemple, parmi les e-ATG, l'Atgam®, encore commercialisée ou la Lymphoglobuline® n'étant plus commercialisée en France du fait d'effets indésirables (EI) sévères notamment de type allergique [2].

Du fait de la mise en évidence d'un **risque anaphylactique avec l'e-ATG**, il est recommandé de soumettre les receveurs potentiels à des **tests cutanés avant de commencer le traitement**, en particulier si le patient est atopique. La **valeur prédictive** de ces tests n'a **pas été prouvée cliniquement**. Des réactions allergiques peuvent survenir malgré un test cutané négatif [4].

Seules des IgG1 sont présentes dans le sérum de lapin, ce qui facilite le processus de purification des anticorps. Par ailleurs ces IgG de lapin montrent une forte affinité pour certains

récepteurs humains, permettant le développement d'anticorps cytotoxiques puissants dirigés contre les cellules T humaines [1].

Les **tests cutanés aux r-ATG sont pas recommandés avant l'administration** de Thymoglobuline® du fait d'une faible sensibilité et spécificité [4-5].

Les **indications actuelles validées** de la Thymoglobuline® sont les suivantes :

- Traitement de l'aplasie médullaire.
- Prévention de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) aigüe ou chronique lors de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques.
- Traitement de la GVH aigüe cortico-résistante.
- Prévention et traitement du rejet de greffe.

## DONNEES DES MONOGRAPHIES

La monographie de la Thymoglobuline® cite, parmi les effets indésirables (EI), la possibilité de **réaction anaphylactique (EI fréquent)**. La rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi » précise que « de **très rares** cas d'anaphylaxie d'**évolution fatale** ont été rapportés. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et un traitement approprié d'urgence doit être instauré. Toute administration ultérieure de Thymoglobuline® à un patient ayant des antécédents d'anaphylaxie à la Thymoglobuline® ne doit être effectuée qu'après en avoir mûrement pesé les avantages et les risques. »

Par ailleurs, la monographie de la Thymoglobuline® mentionne comme **contre-indication absolue une hypersensibilité aux protéines de lapin** ou à l'un des excipients.

## DONNEES DE LA LITTERATURE

Dans la littérature relative à l'anaphylaxie à la Thymoglobuline® dans un **contexte de greffe rénale**, on retrouve **deux** cas d'anaphylaxie de **grade III** [6-7] et **un** cas d'anaphylaxie de **grade IV** [8]. A noter également **deux** cas décrivant des anaphylaxies de **grade IV** à la Thymoglobuline® **fatales** dans un contexte de **greffe hépatique** [9-10].

Le **bilan allergologique** retrouvait chez **2 de ces 5** patients une **allergie au lapin** dans un cas [7, 8] ainsi qu'un **antécédent de contact avec des lapins** sans bilan allergologique chez un autre [6]. Chez les 2 patients décédés, l'analyse sérologique post-mortem mettait en évidence l'existence d'IgE dirigées contre le « Cross-reactive Carbohydrate Determinant » (CCD), épitope glucidique pan-allergène. Les auteurs suggéraient alors que le mannitol (excipient de la Thymoglobuline®) était à l'origine de la réaction anaphylactique chez ces 2 patients et il n'est pas fait mention dans ces 2 cas d'une recherche d'allergie au lapin [9-10].

Une **étude rétrospective** d'Islamoglu et al. [11], au sein d'une unité de transplantation de cellules souches, retrouvait une hypersensibilité à la Thymoglobuline® chez 6 des 81 patients inclus (soit **7,4%**), dont 4 cas d'**anaphylaxie**.

À noter que plusieurs auteurs suggèrent que **d'autres mécanismes d'hypersensibilité immédiate non IgE-médiée** pourraient également être impliqués dans les tableaux anaphylactiques sous Thymoglobuline® [5]. Ils citent notamment les anaphylatoxines, en argumentant le fait que des cas d'anaphylaxie sont survenus sans exposition antérieure au traitement. Il faut cependant rester prudent face à cette hypothèse, car il pourrait exister des voies de sensibilisation IgE médiée non connues, ou passée inaperçues via la sensibilisation au lapin. Quoi qu'il en soit, une

anaphylaxie médiée par le complément (via les anaphylatoxines) reste un problème majeur et peut se révéler plus difficile à mettre en évidence via les tests allergologiques déjà délicats d'interprétation avec la Thymoglobuline®.

Certaines équipes comme celle de Saeed et al. [7] préconisent un **bilan allergologique préalable à l'utilisation de la Thymoglobuline® en cas de suspicion ou d'allergie connue au lapin, ou en cas d'antécédent d'exposition significative au lapin** (par exemple animal de compagnie, vétérinaire, consommation fréquente de viande de lapin) [7]. D'autres auteurs **vont plus loin et préconisent un bilan allergologique chez tous les patients devant recevoir de la Thymoglobuline®** [8,14]. Néanmoins, les **tests cutanés** à la Thymoglobuline® **restent difficiles d'interprétation et à mettre en place** pour plusieurs raisons : leur disponibilité, leur coût et leur fiabilité car encore peu standardisés. En effet, peu de cohortes avec ces tests cutanés ont été décrites, il est donc difficile de connaître la valeur prédictive positive de ces tests. De même, ces tests sont rares et ne sont donc pas réalisés chez des patients témoins, aussi la proportion de faux positifs (c'est-à-dire du caractère irritant du produit) [5] n'est pas connue.

Des **protocoles de désensibilisation** à la Thymoglobuline® ont déjà été publiés sur de petits effectifs. Ainsi, Islamoglu et al. ont publié un protocole en 12 à 16 étapes, utilisé dans un contexte de prévention de la GVH par la Thymoglobuline® après transplantation de cellules souches en pédiatrie et efficace chez 5/7 patients (71%) [11]. Plusieurs case-report décrivent le recours à des protocoles de désensibilisation efficaces lors du recours à la Thymoglobuline® dans le traitement de l'aplasie médullaire [5, 12]. Nous retrouvons également des protocoles de désensibilisation avec des e-ATG, mais décrits comme peu efficaces [13-14].

## DONNEES DE LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE (BNPV)

Nous retrouvons **15 cas d'anaphylaxie, toutes sévères**, associés à la Thymoglobuline®, dont un **seul exploré sur le plan allergologique**.

Il s'agit en grande partie d'anaphylaxies de **grade III** lors d'**allogreffes**. Parmi ces 15 observations, figure également un cas d'anaphylaxie de grade III dans un contexte de **greffe rénale**, très similaire au cas de notre patiente. Il concernait un homme de 25 ans, sans antécédent personnel ou familial d'atopie. Un **bilan allergologique** a été réalisé avec des **prick-tests positifs à la Thymoglobuline® et au lapin** (sachant que depuis 1 an, il présentait une rhinite per annuelle suite à l'arrivée d'un lapin chez lui).

Enfin nous retrouvons, parmi ces 15 observations, 2 cas d'utilisation de la Thymoglobuline® comme antirejet dans des **greffes cardiaques** résultant en une anaphylaxie de **grade IV** récupérée et une de grade IV fatale.

### AU TOTAL

Les réactions immédiates à la Thymoglobuline® ne semblent pas si rares.

Les anaphylaxies à la Thymoglobuline® retrouvées dans la littérature semblent parfois en lien avec une allergie ou une sensibilisation au lapin lorsque le bilan allergologique est effectué.

Certaines équipes semblent préconiser un bilan allergologique en cas de suspicion d'allergie au lapin ou d'antécédents d'exposition significative au lapin.

Le bénéfice d'une désensibilisation à la Thymoglobuline® doit toujours être évalué au regard du risque d'anaphylaxie sévère [12, 14].

1. Tiollier J, Sorlin L, inventeurs. IMTIX Sangstat (France). Procédé de production d'immunoglobulines anti-thymocytes humains. EP 1 320 552 B1. 29 mars 2006.
2. Dybko J et al. Comparison of Different Rabbit Anti-Thymocyte Globulin Formulations in the Prophylaxis of Graft-Versus-Host Disease: A Systematic Review. J Clin Med 2023; 12(17): 5449.
3. Yoshimi A et al. Comparison of horse and rabbit antithymocyte globulin in immunosuppressive therapy for refractory cytopenia of childhood. Haematologica 2014; 99(4): 656-63.
4. Bevans MF and Shalabi RA. Management of patients receiving antithymocyte globulin for aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. Clin J Oncol Nurs 2004; 8(4): 377-82.
5. Bobadilla-González P et al. Successful desensitization to rabbit antithymocyte globulin in a patient with aplastic anemia. J Investig Allergol Clin Immunol 2012; 22(4): 302-4
6. Sebeo J et al. Severe anaphylactoid reaction to thymoglobulin in a pediatric renal transplant recipient. J Clin Anesth 2012; 24(8): 659-63
7. Saeed MI et al. Severe Intraoperative Anaphylaxis Related to Thymoglobulin during Living Donor Kidney Transplantation. Antibodies (Basel) 2020 ;9(3): 43.
8. Brabant S et al. An avoidable cause of thymoglobulin anaphylaxis. Allergy Asthma Clin Immunol 2017; 13: 13.

9. Roncati L et al. Unexpected death: anaphylactic intraoperative death due to Thymoglobulin carbohydrate excipient. Forensic Sci Int 2013; 228(1-3): e28-32.
10. De Pietri L et al. Perioperative effects of high doses of intraoperative thymoglobulin induction in liver transplantation. World J Transplant 2015; 5(4): 320-8
11. Islamoglu Cet al. Characteristics and management of hypersensitivity reactions with rabbit anti-thymocyte globulin in pediatric patients. Allergy Asthma Proc 2023; 44(5): e22-e28
12. Wolanin SA et al. Successful desensitization of a patient with aplastic anemia to antithymocyte globulin. Allergy Rhinol (Providence) 2015; 6(1): 64-7
13. Millar MM and Grammer LC. Case reports of evaluation and desensitization for anti-thymocyte globulin hypersensitivity. Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 85(4): 311-6.
14. Ferdman RM et al. Rapid intravenous desensitization to antithymocyte globulin in a patient with aplastic anemia. Transplantation 2004; 77(2): 321-3

**Remerciements** : Dr Lisa LE GUILLOU, allergologie, service de pneumologie, CHU Rennes

## INFORMATIONS DISCUTEES LORS DES JOURNEES DE PHARMACOVIGILANCE ET D'ADDICTOVIGILANCE DES HAUTS DE FRANCE

### Syndrome d'auto-brasserie (SAB) ou l'ivresse sans consommation d'alcool



Nos collègues du CRPV d'Amiens, à l'occasion des journées de pharmacovigilance et d'addictovigilance des Hauts de France du 25 au 29/11/2024, ont fait un point sur le SAB également appelé syndrome de fermentation intestinale, condition pathologique peu connue et peu étudiée. Cette présentation est disponible en intégralité via le lien ci-joint ([Syndrome d'Auto-Brasserie](#)), mais nous vous en présentons ci-après la synthèse.

#### EPIDEMIOLOGIE

Ce syndrome, pouvant survenir chez l'enfant et l'adulte, est caractérisé par la production endogène d'éthanol après ingestion d'aliments riches en glucides associée à la présence de conditions favorables à la prolifération anormale de certains micro-organismes. Les éthanolémies décrites peuvent être non négligeables pouvant atteindre jusqu'à 4 g/L.

#### PHYSIOPATHOLOGIE

Dans certaines situations, un déséquilibre de la flore intestinale peut survenir et être à l'origine d'une prolifération anormale de certaines levures et bactéries dans l'intestin (plusieurs espèces du genre Candida, Klebsiella pneumoniae). Ces micro-organismes, grâce à leurs enzymes, vont être responsables d'une génération endogène d'éthanol par la conversion du pyruvate en éthanol. L'éthanol généré va être absorbé et passer dans la circulation sanguine, traverser la barrière hémato-encéphalique et de ce fait être responsable d'un certain nombre de symptômes similaires à ce que l'on observe en cas de consommation d'alcool.

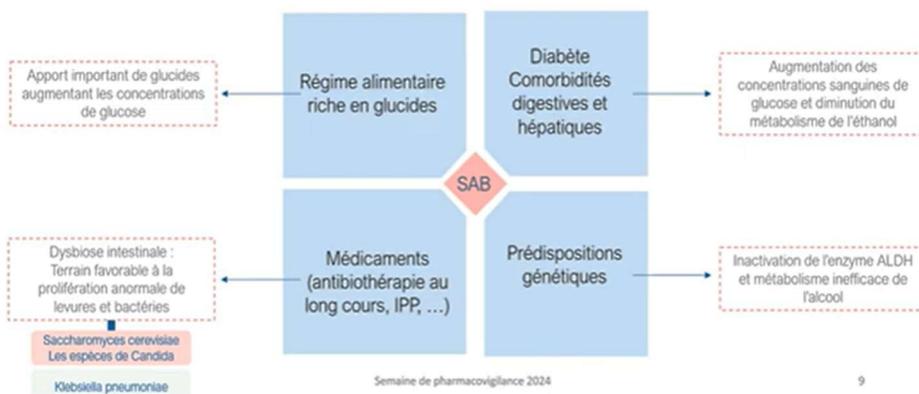
#### FACTEURS FAVORISANTS

Si le SAB est peu fréquent, c'est en partie parce qu'il est généré par l'interaction de plusieurs facteurs favorisants (Cf. schéma ci-après) : régime alimentaire (riche en glucides), pathologies (diabète, comorbidités digestives comme la chirurgie abdominale, pathologies hépatiques), prise de médicaments créant une dysbiose intestinale (antibiothérapie au long cours, un traitement par IPP), prédispositions génétiques.

#### DIAGNOSTIC

Il n'existe pas encore de consensus officiel ni de lignes directrices standardisées pour poser le diagnostic de SAB, cependant certains protocoles diagnostiques ont été proposés et reposent sur l'anamnèse, des analyses

biologiques, un test de provocation au glucose, des endoscopies afin de recueillir des sécrétions gastrointestinales en vue d'une culture fongique et



bactérienne et éventuellement la réalisation de test de sensibilité vis-à-vis de certains anti-infectieux.

#### PRISE EN CHARGE

La prise en charge est multidisciplinaire. La mise en place d'un traitement symptomatique d'urgence peut s'avérer nécessaire si le patient présente des symptômes aigus d'intoxication à l'éthanol. Des modifications diététiques via l'élaboration d'un régime pauvre en glucides et riche en fibres et en protéines va permettre de limiter la prolifération de levures et de bactéries. L'administration de probiotiques peut également être bénéfique afin de contribuer à la restauration du microbiote intestinal. Un traitement médicamenteux s'avère nécessaire dans certains cas. Le fluconazole est la molécule de choix lorsque la cause est fongique avec, en cas de récurrence ou de résistance, un switch vers le voriconazole ou encore les échinocandines, voire une transplantation fécale. Un suivi en addictologie peut s'avérer nécessaire devant une exposition prolongée à l'éthanol.

## CONSEQUENCES

Les conséquences possibles sont un **syndrome de sevrage**, des **complications neurologiques et psychologiques**, des **répercussions sociales**, le développement d'une **NASH** (stéato-hépatite non alcoolique) et sur le plan médicolégal, des **accusations injustifiées d'alcoolisme** par exemple.

## Take home message

Pathologie réelle  
Sensibilisation nécessaire  
Connaissance des facteurs favorisants (médicaments, régime alimentaire...)  
Prise en charge pluridisciplinaire  
Importance de préserver l'intégrité du microbiote intestinal

## INFORMATIONS DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

### Mésusage et désinformation autour du bleu de méthylène

Récemment, le bleu de méthylène a été présenté comme un « remède miracle » contre le cancer dans plusieurs journaux et livres destinés au grand public, message relayé par les réseaux sociaux. Suite à la circulation de cette fausse information, la Société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT) a publié un communiqué [1] mettant en garde contre les risques associés au bleu de méthylène.



### POURQUOI EN PARLER ?

Le bleu de méthylène est un **composé chimique**, utilisé notamment dans le **traitement des méthémoglobinémies**.

En médecine, le bleu de méthylène est aussi utilisé comme **colorant** pour des analyses bactériologiques ou pour délimiter certains tissus lors d'actes chirurgicaux.

Des **recherches expérimentales** ont montré que le bleu de méthylène pourrait avoir une **action sur des cultures de cellules du cancer de l'ovaire** en raison de ses **effets sur les mitochondries** [2]. Cependant, la **concentration** en bleu de méthylène qui permet d'observer ces effets *in vitro* est de 50  $\mu\text{M}$ , soit **plus de dix fois la concentration qui pourrait être obtenue par les doses utilisables chez l'homme**.

Il convient de rappeler que dans son **utilisation chez l'homme**, le bleu de méthylène peut induire des **effets indésirables (EI) graves incluant le décès**.

### AVIS DE LA SFPT

En l'état des connaissances scientifiques, la SFPT recommande de **ne pas utiliser le bleu de méthylène en traitement du cancer**, et encore moins au détriment des traitements actuellement reconnus comme efficaces. La prise de bleu de méthylène entraîne des **risques neurologiques importants** et les doses qui permettent d'observer un effet *in vitro* sur des cellules cancéreuses sont incompatibles avec un usage clinique. Enfin, **aucune étude clinique n'a montré de bénéfice** lié à ce produit dans les cancers, par conséquent son **rapport bénéfice/risque est défavorable** dans ce contexte.

### POUR APPROFONDIR

Le bleu de méthylène est un composé chimique, notamment utilisé dans le traitement des méthémoglobinémies. Ce phénomène peut être causé par certains médicaments ou des produits chimiques (pesticides, nitrites, chlorites, intoxication au monoxyde de carbone).

Le bleu de méthylène active un système enzymatique de type réductase normalement inactif qui transforme le bleu de méthylène en bleu de leuco-méthylène. Ce dernier permet de modifier la méthémoglobine en hémoglobine, alors capable de fixer efficacement l'oxygène et de le transporter aux tissus.

Une théorie selon laquelle le cancer serait avant tout une maladie métabolique liée à une altération de la gestion énergétique des cellules tumorales est avancée dans quelques publications grand public. Cette hypothèse, explorée par la recherche fondamentale, n'a donné lieu à aucune validation clinique. L'utilisation du bleu de méthylène, proposée dans ce cadre comme inhibiteur de la fermentation cellulaire, reste une hypothèse non prouvée qui s'appuie sur la base de

données cellulaires à des doses élevées qui ne sont pas utilisables chez l'homme. Dans ce contexte, le bleu de méthylène est proposé sans discernement, ni scrupule et présenté comme traitement « ancien » et « sans risque ».

Des recherches expérimentales ont en effet montré que le bleu de méthylène pourrait avoir un effet sur les mitochondries des cellules cancéreuses à des doses très élevées d'au moins 50  $\mu\text{M}$  [2]. En stimulant la chaîne de transport mitochondriale d'électrons et la phosphorylation oxydative, il améliorerait l'efficacité énergétique des mitochondries, ce qui conduit à une réduction de la production de lactate, un sous-produit de la glycolyse qui est souvent élevé dans les cellules cancéreuses. Ce processus permettrait de perturber la dépendance des cellules cancéreuses à la glycolyse pour leur survie. L'étude, réalisée *in vitro*, a montré que, lorsqu'il est combiné avec des traitements comme le carboplatine, le bleu de méthylène peut aider à réduire la résistance des cellules de cancer de l'ovaire (comme les lignées OV1369-R2). Ces données expérimentales cellulaires ont conduit à l'hypothèse d'un bénéfice du bleu de méthylène dans le cancer [2]. Outre l'absence de données cliniques, il faut à nouveau souligner que la concentration en bleu de méthylène testée pour observer ces effets cellulaires est au moins dix fois supérieure à la concentration que l'on peut obtenir lors d'une utilisation chez l'homme avec une toxicité acceptable.

Le bleu de méthylène peut en effet induire des **EI graves** chez l'homme. Dans la **base mondiale de pharmacovigilance** (Vigibase, OMS), on dénombre **63 observations d'EI**, tous dans le cadre d'usages **hors** Autorisation de Mise sur le Marché (**AMM**), dont **9 décès** (14%), **14 cas** (22%) avec un **pronostic vital engagé** et 35 cas (56%) avec hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation. On observe par ailleurs une **augmentation du nombre de cas déclarés en pharmacovigilance dans le temps**, avec environ 40% des cas déclarés dans les trois dernières années. Les effets constatés sont des **syndromes sérotoninergiques** (13 cas, 21%), **comas sans précision** (7 cas, 11%), **encéphalopathies** (7 cas, 11%), hypotensions (7 cas, 11%) et **insuffisances rénales aiguës** (6 cas, 10%). Environ 22% des patients concernés avaient entre 18 et 44 ans et 37% entre 45 et 64 ans. Ces éléments font **craindre des conséquences graves d'une utilisation non raisonnée de ce produit, en dehors des recommandations internationales**.

1. <https://sfpt-fr.org/pharmacofact-blog/2110-f023-mesusage-et-desinformation-bleu-de-methylene>.

2. Moreira J et al. In Vitro Methylene Blue and Carboplatin Combination Triggers Ovarian Cancer Cells Death. Int J Mol Sci 2024; 25: 11005.



## Agence Européenne - Fintepla® (fenfluramine) et risque de valvulopathie

En janvier 2025, le Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC) de l'agence européenne du médicament (EMA), sur la base de l'évaluation du rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR), a examiné le rapport bénéfice/risque du Fintepla® (fenfluramine). Le PRAC a recommandé l'ajout des valvulopathies en tant qu'effets indésirables dans l'information produit de Fintepla®, ainsi que la mise à jour des messages clés du guide prescripteur dans le but d'informer les cliniciens quant à cet effet identifié en post-commercialisation [1].

### QUELQUES RAPPELS SUR LA FENFLURAMINE

Le chlorhydrate de fenfluramine a été autorisé pour la première fois en Europe dans les **années 1960** en tant qu'**anorexigène** pour le traitement de l'obésité chez l'adulte, et souvent utilisé en association avec la phentermine dans cette indication.

A la fin des années 1990, les spécialités à base de fenfluramine et dérivés ont été **retirées du marché** mondial en raison des **risques de valvulopathies et d'hypertension artérielle pulmonaire** (HTAP), dont certains cas ont été sévères ou d'issue **fatale** [2]. Ainsi, en France, les spécialités Ponderal® (fenfluramine) et Isoméride® (dexfenfluramine) ont été retirées du marché fin 1997 et la spécialité Médiator® (benfluorex), qui possède un métabolite commun à ceux des fenfluramines (norfenfluramine), fin 2009.

La **dose utilisée dans l'obésité de l'adulte était de 60 à 120 mg par jour**. Le **risque** de développer des problèmes de valves cardiaques **semblait être lié à la dose** du médicament **et à la durée** pendant laquelle ils avaient pris le médicament. Chez les patients traités par Médiator® (benfluorex), ce risque d'apparition de valvulopathies était de l'ordre de 15 % après un an d'exposition. En revanche, contrairement aux atteintes valvulaires, l'HTAP était d'apparition très rare mais elle était grave et parfois d'issue fatale, et n'était pas toujours réversible à l'arrêt du traitement. Une durée d'exposition au traitement supérieure à 3 mois semblait déterminante.

### FINTEPLA® : INDICATIONS ET CONDITIONS DE PRESCRIPTION

Fintepla® est indiqué dans le **traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet et au syndrome de Lennox-Gastaut** (indication non remboursée à ce jour), en association à d'autres médicaments antiépileptiques, chez les patients **âgés de 2 ans et plus**. La **dose maximale quotidienne recommandée est de 26 mg**.

En **raison des risques identifiés avec la fenfluramine dans l'indication obésité**, un **programme d'accès contrôlé** (PAC) a été mis en place pour l'utilisation de Fintepla® chez les patients souffrant d'un syndrome de Dravet ou d'un syndrome de Lennox-Gastaut. Ce programme est destiné à :

- **Empêcher toute utilisation hors AMM** dans le contrôle du poids chez les patients obèses.
- Garantir que les médecins prescripteurs ont été informés de la nécessité d'une **surveillance régulière de la fonction cardiaque** chez les patients traités par FINTEPLA®, en raison du risque potentiel important de cardiopathie valvulaire et du risque important identifié d'HTAP.

Dans ce contexte, un **guide prescripteur** est mis à disposition, présentant les principaux risques liés à l'utilisation de Fintepla®, le PAC, le registre européen Fintepla® ainsi que le registre national de suivi des échocardiographies.

### EVALUATION DU PRAC ET RECOMMANDATIONS DE JANVIER 2025

Le PRAC a basé ses **récentes recommandations** sur l'identification d'**un cas de valvulopathie confirmée chez un enfant de 7 ans** (cas états-unien) possiblement en lien avec la prise de Fintepla®, prenant en considération les connaissances quant à ce risque associé à l'utilisation dans le passé de la fenfluramine à plus forte dose dans la perte de poids. A noter qu'aucun cas de valvulopathie n'a été identifié à ce jour en France avec le Fintepla® sur la base des données revues dans l'enquête.

Le risque confirmé de valvulopathies s'ajoute au risque d'HTAP confirmé dans le cadre du précédent PSUR (PRAC de janvier 2024). Le PRAC avait recommandé l'ajout des HTAP en tant qu'effet indésirable (EI) dans l'information produit de Fintepla® sur la base d'un cas post-commercialisation d'HTAP chez un enfant de 4 ans (cas états-unien) pour lequel un lien a été établi avec le produit.

**A ce stade, la recommandation sur le risque de valvulopathie en rubrique « mises en garde et précautions d'emploi » du RCP reste inchangée** et impose la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement chez le patient en concertation entre le prescripteur, le médecin traitant et le cardiologue dans le cas où une HTAP ou une valvulopathie est identifiée. La présence d'une HTAP ou d'une valvulopathie contre-indique en revanche l'initiation d'un traitement par Fintepla® en Europe, a contrario des recommandations présentes dans le RCP aux Etats-Unis.

### ACTIONS EN FRANCE

Au niveau national et sans attendre l'avis final du PRAC concernant l'évaluation du signal de valvulopathies, à la demande et **en accord avec l'ANSM, un courrier a été adressé début janvier 2025 par le laboratoire UCB Pharma aux médecins habilités à prescrire Fintepla®** pour :

- Les **informer du signal de valvulopathies** en cours d'évaluation au niveau européen.
- Leur rappeler le contexte de ce signal et, suite à la mise en évidence par la CNAM d'un suivi par échographies cardiaques insuffisant chez certains patients [3], de **respecter strictement les modalités de suivi des patients par échographies cardiaques** ainsi que l'obligation d'**enregistrer tout patient** recevant Fintepla® dans le **registre national du suivi des échographie** (registre ECHO) permettant de documenter la réalisation des échographies.

Leur rappeler le **circuit de déclaration des EI** suspectés, les cas revus dans le dernier rapport d'expertise d'enquête provenaient uniquement de déclarations effectuées directement auprès du laboratoire. La déclaration au **réseau des CRPV** permettra une meilleure documentation et exploitation des cas rapportés au niveau national.

1. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-january-2025\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-january-2025_en.pdf).
2. <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/07/15/20240715-marr-fenfluramine-fintepla-guide-prescripteurs-ea-24-0044-guide-a-destination-des-prescripteurs-fintepla.pdf>.
3. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-11/rapport\\_detude\\_dutilisation\\_fintepla\\_2023-2024\\_a\\_partir\\_du\\_snds\\_cnam\\_dprod.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-11/rapport_detude_dutilisation_fintepla_2023-2024_a_partir_du_snds_cnam_dprod.pdf)

## ANSM - Contraception et risque de méningiome : nouvelles recommandations

L'ANSM a publié [1] le 20 mars 2025 de nouvelles recommandations de bon usage et de suivi pour les femmes utilisant une contraception à base de désogestrel, au regard des résultats de l'étude du groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE (ANSM-Cnam). Cette étude [2] montre une augmentation très faible du risque de méningiome associée au contraceptif oral au désogestrel seul, notamment chez les femmes de plus de 45 ans ou en cas d'utilisation prolongée (plus de 5 ans).

### CONTEXTE DE L'ETUDE

EPI PHARE rappelle que l'**utilisation prolongée** ( $\geq 1$  année) et à dose élevée de **six progestatifs** – acétates de cyprotérone ( $\geq 25$  mg/jour), chlormadinone (5-10 mg/jour), nomégestrol (3,75-5 mg/jour), médroxyprogestérone (150 mg/1 ml), médrogestone (5 mg) et promégestone (0,5 mg) – **augmente fortement le risque de méningiome intracrânien**. Ce risque n'avait jusque-là pas été évalué spécifiquement avec l'utilisation de la contraception orale contenant les progestatifs désogestrel (75 $\mu$ g seul) et lévonorgestrel (30 $\mu$ g seul ou à 50, 100, 125, 150  $\mu$ g en association avec de l'éthinylestradiol). Ces deux progestatifs contraceptifs oraux sont très largement utilisés en France avec plus de 3,6 millions de femmes concernées en janvier 2022.

### OBJECTIF DE L'ETUDE

Il s'agissait d'évaluer en vie réelle le **risque de méningiome intracrânien lié à l'utilisation de contraceptifs progestatifs oraux** : désogestrel (75  $\mu$ g, pilule progestative seule) et lévonorgestrel (pilule progestative seule à 30  $\mu$ g, ou contenu dans une pilule combinée avec l'éthinylestradiol à 50-150  $\mu$ g).

### CONCLUSION

Cette étude nationale retrouve un **risque de méningiome intracrânien opéré associé à l'utilisation prolongée, continue et en cours de la pilule progestative désogestrel 75  $\mu$ g au-delà de cinq ans**. Ce risque, **significatif, reste très faible** (soit 67 000 femmes utilisatrices pour un cas de méningiome opéré) par comparaison à celui observé pour les six progestatifs déjà connus pour être à risque de méningiome.

Ce risque concerne plus particulièrement les femmes de plus de 45 ans et augmente avec la durée d'utilisation du désogestrel. Un risque est aussi observé en cas d'utilisation du désogestrel 75  $\mu$ g dans les suites d'une utilisation d'un autre progestatif à risque, notamment les acétates de nomégestrol et chlormadinone. En revanche les résultats concernant le lévonorgestrel oral seul 30  $\mu$ g ou combiné aux estrogènes (50-150  $\mu$ g) sont rassurants et en faveur de l'absence de risque de méningiome.

### OBJECTIF DE L'ETUDE

Au regard des résultats de l'étude, l'ANSM (via son Comité Scientifique Temporaire (CST) « Contraception et risque de méningiome ») considère qu'il est **hautement probable que la très faible augmentation du risque de méningiome observée avec le désogestrel 75  $\mu$ g concerne également les pilules combinées à base de désogestrel 150  $\mu$ g / éthinylestradiol** car elles sont doublement dosées en désogestrel, **ainsi que l'implant contraceptif à l'étonorgestrel (Nexplanon®), car il contient un dérivé actif du désogestrel**. Le risque de méningiome associé à ces deux contraceptifs n'a pas pu être étudié directement dans l'étude du GIS EPI-PHARE. Cependant, compte-tenu de leur composition et par mesure de précaution l'ANSM **étend les recommandations émises pour le désogestrel 75  $\mu$ g aux pilules combinées à base de désogestrel 150  $\mu$ g et à l'implant contraceptif Nexplanon®**.

1. <https://ansm.sante.fr/actualites/contraception-et-risque-de-meningiome-nouvelles-recommandations>.
2. <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/12/19/20241219-rapport-epiphare-contraception-meningiome.pdf>

### Recommandations ANSM

Pas d'IRM cérébrale systématique pour les femmes sous désogestrel compte tenu du risque très faible de méningiome, à la différence des progestatifs à risque important de méningiome.

Faire réaliser une IRM à une patiente :

- A l'instauration du traitement par désogestrel, en cas d'exposition antérieure de plus d'un an à un ou plusieurs progestatifs à risque, conformément aux recommandations d'octobre 2023.
- En cas de signes évocateurs de méningiome (maux de tête persistants, troubles visuels, faiblesse musculaire, troubles de l'équilibre, troubles du langage, perte de mémoire, épilepsie nouvelle ou aggravée).
- En cas de découverte d'un méningiome chez une patiente, le traitement doit être arrêté et elle doit être orientée systématiquement vers un neurochirurgien.

En cas d'antécédent de méningiome ou de méningiome existant, un traitement progestatif ne doit pas être utilisé sauf exception, à discuter de façon pluridisciplinaire.

## PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

### 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 9  
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 / FORMULAIRE

### Finistère et Morbihan

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament de Bretagne Occidentale  
CHU de Brest - Hôpital du Morvan  
2 avenue Foch  
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** : Camille ANDRE, Eric BELLISSANT, Morgan CERCOS, Loyal EL ARIDI, Greta GOURIER, Corinne GUIHARD, Hélène JANTZEM, Joséphine LEVIVIER, Charlotte MONDESIR, Catherine MOUCHEL, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Astrid PRIOUL, Hugo REDOUTE, Lucie-Marie SCAILTEUX, Louise TRIQUET.

**Diffusion** : Lettre envoyée aux professionnels de santé de Bretagne ISSN-Dépôt légal mars 2025.

Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance : [RFCRPV](http://RFCRPV)

