

Echos De Pharmacovigilance

Régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand-Est

Edito

Chers lecteurs,

Une nouvelle période estivale est arrivée, et avec elle le besoin de repos et de soleil. Mais pour un été sans mauvaise surprise, il est bon de rappeler certaines recommandations. Effectivement médicament et exposition solaire ne font pas toujours bon ménage : attention au risque de photosensibilisation ! Il peut s'agir d'une phototoxicité ou d'une photoallergie. La phototoxicité est due aux propriétés chimiques du médicament. En quelques heures apparaît une rougeur cutanée douloureuse de type « coup de soleil » parfois accompagnée de bulles, non proportionnelle à la durée et à l'intensité de l'exposition. La photodermatite est, comme son nom l'indique, de nature allergique. Seules certaines personnes sont prédisposées à cette réaction qui nécessite de s'être préalablement sensibilisé au médicament.

Le risque potentiel d'une molécule photosensibilisante doit être évalué au cas par cas en respectant le rapport bénéfice/risque de son utilisation. Toutefois, la prévention reste encore le meilleur moyen de s'en protéger : port de vêtement anti-UV et crème solaire de fort indice.

Des médicaments pris par voie orale mais aussi par voie cutanée sont impliqués. Si la photosensibilité avec certains antibiotiques (tels que les fluroquinolones et les cyclines) et les anti-inflammatoires locaux est bien identifiée, il faut savoir que plus de 24 classes médicamenteuses sont concernées. La liste des médicaments photosensibilisants est disponible sur le site de la société française de dermatologie (<https://document.dermato-info.fr/article/pdf/photosensibilisation.pdf>). Alors n'hésitez pas à vous y référer !

En attendant vous pouvez profiter, à l'abri du soleil, de ce nouveau bulletin de pharmacovigilance. Vous trouverez un article sur les bégaiements médicamenteux, une synthèse de la dernière étude du réseau des Centres de Pharmacovigilance sur la iatrogénie médicamenteuse (IATROSTAT), ainsi que les dernières alertes de sécurité et un nouveau cas clinique. Vous pourrez également vous prêter au jeu du pharmacoquizz en scannant le QR Code.

Bel été à tous !!

CRPV de Besançon

DANS CE NUMÉRO :

Alertes des Autorités de Santé	2-3
IATROSTAT : étude sur la iatrogénie médicamenteuse source d'hospitalisation réalisée par le réseau des CRPV	3-4
Bégaiement induit par les médicaments	4-5
Rivaroxaban et effets musculosquelettiques	6

PharmacoQuizz :



Le Centre de Pharmacovigilance de votre territoire d'intervention (correspondant aux anciennes régions) :

- **répond à vos questions sur le médicament** (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),
- **recueille et expertise** les suspicions d'effet indésirable médicamenteux.

Nous vous rappelons que tout **effet indésirable** suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de **surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse** ainsi que les effets indésirables liés à une **exposition professionnelle** doivent être notifiés à votre CRPV.

Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.



Alertes des Autorités de Santé

Trimébutine injectable : risque de toxicité cardiaque en cas de mésusage

Un cas grave d'arrêt cardiorespiratoire a été rapporté chez un patient de 66 ans ayant reçu plusieurs injections IV de fortes posologies de trimébutine (100 mg 3x/j) pour traiter un iléus. Or cette indication ne fait plus partie de l'AMM depuis 2017. En octobre 2021, une enquête du réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance a montré une importante utilisation hors AMM de la trimébutine IV (48% des établissements ayant répondu) avec l'utilisation de posologies élevées (> 200 mg/j) dans 35% des établissements. Rappel des modalités d'utilisation : la trimébutine injectable est réservée au traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux, lorsque l'utilisation de la voie orale n'est pas possible. **Sa posologie est d'une injection IM ou IV d'une ampoule (50 mg/5 mL) durant la phase aiguë des troubles intestinaux.**

Infliximab : différer l'utilisation de vaccins vivants chez les nourrissons exposés in utero ou pendant l'allaitement en raison d'un risque infectieux

L'infliximab traversant le placenta, il a été détecté dans le sérum de nourrissons jusqu'à 12 mois après la naissance. Par ailleurs, il a été détecté à de faibles concentrations dans le lait maternel et dans le sérum de nourrissons allaités. **L'administration d'un vaccin vivant (BCG, ROR, rotavirus, fièvre jaune et varicelle) est déconseillée chez les nourrissons exposés à l'infliximab au cours de la grossesse durant leur 1^{ère} année de vie** (sauf si exposition uniquement au 1^{er} trimestre) et **chez les nourrissons allaités par une mère traitée** (sauf si taux sérique d'infliximab indétectable chez le nourrisson).

(Es)citalopram : rappel sur le risque d'allongement dose-dépendant de l'intervalle QT !

Le citalopram et l'escitalopram exposent à un risque d'allongement dose-dépendant du QT. Ils doivent donc être utilisés avec précautions chez des patients présentant des facteurs de risque tels qu'une **bradycardie significative, un infarctus du myocarde récent ou une insuffisance cardiaque non équilibrée**. Il faut également corriger toute anomalie électrolytique pouvant entraîner un allongement du QT (**hypokaliémie, hypomagnésémie**) avant le début du traitement. Enfin l'utilisation de l'(es)citalopram est contre-indiquée chez les patients présentant un **allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT** et en association avec les médicaments suivants :

- **Anti-arythmiques de classe IA et III (ex : quinidine, amiodarone, sotalol)**
- **Antipsychotiques et antidépresseurs tricycliques (ex : amitriptyline, dérivés de la phénothiazine)**
- **Certains anti-infectieux dont quinolones, macrolides et antipaludéens**
- **Certains antihistaminiques dont l'hydroxyzine**

Étifoxine : réactions cutanées graves et cytolyse hépatique, nouvelles contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi

L'étifoxine (Stresam® et ses génériques) est désormais **contre-indiquée chez les patients ayant présenté des réactions cutanées graves ou des formes graves d'hépatite ou de cytolyse hépatique suite à l'utilisation de ce traitement**. Les patients doivent être informés de stopper la prise de l'étifoxine et de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent les effets indésirables suivants : réactions cutanées ou allergiques graves, signes évocateurs d'une atteinte hépatique grave (jaunisse, vomissements, fatigue, douleurs abdominales), diarrhée aqueuse. Chez les patients présentant des facteurs de risque de troubles hépatiques, un bilan hépatique doit être effectué avant l'introduction de l'étifoxine et au minimum un mois après le début du traitement .

Acide obéticholique (Ocaliva®) : contre-indication chez les patients présentant une cirrhose hépatique décompensée ou des antécédents de décompensation hépatique

Le traitement par Ocaliva® doit être arrêté chez les patients atteints de cholangite biliaire primitive (CBP) qui reçoivent actuellement de l'acide obéticholique et qui présentent une cirrhose décompensée. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière pour contrôler la progression de la CBP et le traitement par acide obéticholique doit être définitivement arrêté chez ceux qui présentent des signes biologiques ou cliniques de décompensation hépatique, y compris une progression vers la classe B ou C de Child-Pugh. Un traitement par Ocaliva® ne doit pas être instauré chez des patients présentant une cirrhose décompensée ou ayant des antécédents de décompensation hépatique.

Irinotécan : réduction de la dose initiale chez les patients métaboliseurs lents de l'UGT1A1 ou les patients fragiles

Pour limiter le risque de neutropénie et de diarrhée sévères après une administration d'irinotécan chez les patients métaboliseurs lents de l'UGT1A1 ou chez les patients dont la santé est fragile, **une réduction de la dose initiale d'irinotécan à moins de 180 mg/m²** est à envisager pour ces patients. Les doses ultérieures d'irinotécan peuvent être augmentées en fonction de la tolérance individuelle du patient au traitement. **Le génotypage de l'UGT1A1 peut être réalisé pour identifier les patients présentant un risque accru de neutropénie et de diarrhées sévères.** Toutefois, son utilité clinique demeure incertaine, le polymorphisme de l'UGT1A1 n'étant pas le seul paramètre responsable des toxicités observées avec l'irinotécan.

Toutes les infos sur <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite>

CRPV de Nancy

IATROSTAT : étude sur la iatrogénie médicamenteuse source d'hospitalisation réalisée par le réseau des CRPV



La iatrogénie médicamenteuse a des répercussions majeures en terme de morbidité et de coût. C'est le rôle de la pharmacovigilance de détecter, d'identifier, de recenser, d'analyser les cas d'effets indésirables médicamenteux (EIM) dans l'objectif de les prévenir et de fournir aux décideurs les informations indispensables à une prise de décision adaptée.

RFCRPV

CENTRES RÉGIONAUX
DE PHARMACOVIGILANCE

Le réseau des 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) a déjà conduit plusieurs études épidémiologiques afin d'évaluer la iatrogénie médicamenteuse en France :

- En 1997, avec une étude transversale un jour donné montrant une prévalence des EIM en milieu hospitalier de 10,3%
- En 1998, avec une étude d'incidence des hospitalisations liées aux EIM qui retrouvait que 3,2% des hospitalisations étaient secondaires à la survenue d'un EIM
- En 2006-2007, avec une étude d'incidence des hospitalisations liées aux EIM qui retrouvait que 3,6% des hospitalisations étaient liées à la survenue d'un EIM (étude EMIR).

Un peu plus de 10 ans après l'étude EMIR, une nouvelle étude nationale comparable a été conduite, dont l'objectif principal était d'estimer l'incidence des hospitalisations motivées par la survenue d'un EIM en France.

Parmi les objectifs secondaires figuraient : la description de la nature des effets indésirables et des médicaments impliqués, l'estimation de la part de la non-conformité de l'utilisation des médicaments impliqués dans les EIM, et l'estimation de la part de l'évitabilité de l'EIM.

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique menée par les 31 CRPV, sur un échantillon de services de spécialités médicales court séjour (excluant les hospitalisations de jour et séjours programmés) tirés au sort à partir de l'ensemble des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) et des Centres Hospitaliers (CH) de France métropolitaine, représentatif du système hospitalier public en France.

La période d'étude s'est étendue du 10 avril au 14 juillet 2018. Chaque service tiré au sort participait pour une période de 14 jours consécutifs.

Les données ont été collectées par les membres des CRPV après consultation des dossiers médicaux, des résultats de biologie et des examens complémentaires, et après échanges avec le médecin responsable de la prise en charge du patient.

Le principal résultat de cette étude, effectuée dans 141 services de 69 établissements publics hospitaliers, est l'identification de 309 patients admis pour EIM parmi les 3648 inclus dans l'étude, soit une proportion de 8,5% [IC 95 % 7,6-9,4].

À partir de ce résultat, il a été estimé un nombre annuel d'hospitalisation lié à un EIM de 212 500 (190 000- 235 000). Cette iatrogénie médicamenteuse était corrélée à l'âge, touchant plus fréquemment les personnes âgées de 65 ans et

plus (10,6% [IC 95% 9,3-12,0]).

Parmi ces 309 cas ont été identifiés 4 décès, soit un taux de mortalité de 1,3% [IC 95% : 0,4-3,1]. L'estimation du nombre annuel de décès après hospitalisation pour un EIM est de 2762 (850 - 6587).

Les manifestations hémorragiques étaient les premiers EIM pourvoyeurs d'hospitalisation suivies par les anomalies hématologiques, les insuffisances rénales aiguës, les troubles hydroélectrolytiques puis les chutes.

Les médicaments les plus souvent impliqués étaient les antinéoplasiques (dominés par les thérapies dites ciblées et immunothérapies), les antithrombotiques (majoritairement les antiagrégants plaquettaires, devant les AVK et les anticoagulants oraux directs) suivi des psycholeptiques, des diurétiques et des médicaments agissant sur le système rénine angiotensine. Les incrétinomimétiques représentaient 19,9% des antidiabétiques impliqués, et les opioïdes 76,7% des antalgiques en cause dans un EIM.

En ce qui concerne l'analyse de la non-conformité, 208 cas (83,9%) sur les 248 analysables étaient des EIM non évitables. Les situations, les plus fréquentes, identifiées au sein des 16,1% cas jugés évitables étaient le non-respect des doses et durées de prescription, des mises en garde et précautions d'emploi.

Au total, ces nouvelles données épidémiologiques montrent que la proportion des effets indésirables ambulatoires conduisant à une hospitalisation en France a plus que doublé entre 2006 et 2018, alors même que la consommation médicamenteuse en comparaison a légèrement baissé (- 4% entre 2007 et 2018). A noter que cette tendance à l'augmentation a été retrouvée dans d'autres pays. Le profil des effets indésirables et des médicaments a évolué, en lien avec de nouvelles thérapeutiques disponibles. La proportion non négligeable d'EIM évitables doit conduire à engager une réflexion approfondie sur la promotion du bon usage des médicaments.

CRPV de Dijon

I. Source : Iatrogénie médicamenteuse source d'hospitalisation chez l'adulte et l'enfant : incidence, caractérisation et évitabilité. Etude IATROSTAT – RFCRPV. Disponible via : <https://www.rfcrpv.fr/letude-iatrostat/>

Bégaiement induit par les médicaments

Le bégaiement, ou dysphémie, est un trouble de la communication qui affecte la fluidité verbale et le rythme de la parole, caractérisé par la répétition, la prolongation ou l'interruption de sons, de syllabes ou de mots⁽¹⁾.

Différentes zones du cerveau (aire de Broca et ganglions basaux) et du cervelet sont impliquées dans la production de la parole. Les anomalies fonctionnelles de chacune de ces parties peuvent être à l'origine de troubles du langage⁽²⁾.

Deux types principaux de bégaiement existent : développemental et acquis. Le bégaiement développemental est la forme la plus courante. Celui-ci se déclare entre 2 et 6 ans, lorsque les enfants développent leurs compétences linguistiques, disparaît généralement spontanément à l'âge adulte (*bégaiement transitoire*). Plus rarement, il peut persister à l'adolescence et à l'âge adulte (*bégaiement persistant*). Le bégaiement acquis peut apparaître à tout âge, se présentant en deux sous-formes : la forme psychogène, ou bien la forme neurogène, qui peut être secondaire à des lésions cérébrales traumatiques, des accidents vasculaires cérébraux, des troubles neurodégénératifs comme la maladie de Parkinson ou encore la sclérose en plaques.

Le *bégaiement induit par les médicaments* se caractérise par un court intervalle entre l'initiation du traitement suspect et l'apparition de l'effet, ainsi qu'entre la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement et le soulagement du bégaiement. Il est supposé que le bégaiement pourrait être causé par des changements neurochimiques au niveau cérébral. Dans la littérature, le bégaiement iatrogène a été associé à plusieurs médicaments tels que les antiépileptiques, les antidépresseurs, les antipsychotiques ou les psychostimulants. La population atteinte est en grande majorité adulte, à prédominance féminine (65%).

Les traitements antipsychotiques⁽¹⁻³⁾ sont fréquemment suspectés (clozapine, quétiapine, olanzapine, aripiprazole, rispéridone), dans plus de la moitié des cas selon Nikvarz et Sabouri⁽²⁾. Les antiépileptiques (prégabaline, gabapentine, lamotrigine, topiramate), le méthylphénydate et ses dérivés, les antidépresseurs (bupropion, sertraline, duloxétine)

ainsi que certains immunosuppresseurs (adalimumab, natalizumab, fingolimob) sont également souvent suspectés. Les analyses de disproportionnalité réalisées à partir de la base de données de pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé (Vigibase) par Trenque et al.⁽³⁾ sur les « bégaiements » et par Ekhart et al.⁽¹⁾ sur les « dysphémies » ont mis en évidence des signaux de pharmacovigilance pour l'ensemble des médicaments cités précédemment.

Concernant le mécanisme physiopathologique, Nikvarz et al.⁽²⁾ ont mis en évidence une forte corrélation entre un déséquilibre du système dopaminergique et l'apparition du bégaiement. Une altération de l'intégrité des fibres de la matière blanche cérébrale pourrait également participer à l'apparition du trouble.

Les données probantes qui appuient le rôle de la dopamine dans la physiopathologie du bégaiement comprennent la réduction du bégaiement par les antipsychotiques, qui sont des inhibiteurs de la dopamine, comme l'halopéridol, la rispéridone, l'olanzapine et l'aripiprazole. Wu et al.⁽⁴⁾ ont mis en lumière l'activité excessive de la dopamine striatale et l'absorption accrue d'un précurseur de la dopamine dans plusieurs zones cérébrales chez les personnes bègues par rapport aux témoins sains, ainsi qu'une exacerbation du bégaiement chez des patients traités par lévodopa.

Concernant la prise en charge du bégaiement, les études ont montré que la diminution de la posologie ou l'arrêt du traitement incriminé ont entraîné une amélioration significative ou même une résolution complète du trouble⁽³⁾.

La perturbation de la fluidité verbale, chez l'enfant comme chez l'adulte, entraîne une anxiété de la prise de la parole ou de limitations de l'efficacité de la communication, de l'interaction sociale, de la réussite scolaire ou professionnelle qui peuvent aggraver la symptomatologie.

L'apparition d'un bégaiement chez l'adulte devrait inciter à rechercher une potentielle cause iatrogène, en particulier avec les médicaments modifiant le système dopaminergique, ou ceux affectant la neurotransmission dans le système nerveux central.

CRPV de Reims

1-Ekhardt C, van Hunsel F, van Harten P, van Baarsen J, Yingying T, Bast B. Drug-Induced Stuttering: Occurrence and Possible Pathways. *Front Psychiatry*. 2021;12:692568.

2-Nikvarz N, Sabouri S. Drug-induced stuttering: A comprehensive literature review. *World J Psychiatry* 2022;12(2): 236-263.

3-Trenque T, Morel A, Trenque A, Azzouz B. Drug induced stuttering: pharmacovigilance data. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20(3):373-8.

4-Wu JC, Maguire G, Riley G, Lee A, Keator D, Tang C, Fallon J, Najafi A. Increased dopamine activity associated with stuttering. *Neuroreport* 1997; 8: 767-770.



Vous nous avez rapporté...

Rivaroxaban et effets musculosquelettiques

Le rivaroxaban (Xarelto®) est un inhibiteur direct hautement sélectif du facteur Xa. Le principal risque associé à son administration est le risque hémorragique. D'autres effets indésirables moins connus et moins graves sont décrits. Nous rapportons un cas d'arthralgies et de myalgies au cours d'un traitement par rivaroxaban.

Il s'agit d'une patiente de 60 ans, sportive, initialement traitée par fluindione (Previscan®) pendant 4 ans suite à une embolie pulmonaire puis relayé par Xarelto® 10 mg/j. Un mois après l'initiation du traitement par Xarelto®, la patiente rapporte l'apparition de myalgies et d'arthralgies des genoux et des hanches qui s'aggravent progressivement en quelques mois jusqu'à l'apparition de difficultés à la marche. L'IRM des membres inférieurs ne retrouve pas d'anomalies. Après l'arrêt de Xarelto®, le dechallenge est positif, elle constate une amélioration en 4 jours, avec un retour à une marche quasi normale.

Ces effets indésirables ne sont pas mentionnés dans les monographies du rivaroxaban. Les effets de type arthralgie, myalgie et faiblesse musculaire sont des effets indésirables fréquemment rapportés et saisis dans les bases de pharmacovigilance avec les anticoagulants oraux directs ⁽¹⁾.

Dans la base mondiale de pharmacovigilance de l'OMS Vigibase®, nous recensons 1955 notifications rapportant l'apparition de myalgie (n=713) et d'arthralgie (n=1242) avec un dechallenge positif dans respectivement 25% et 17% des cas et une réintroduction positive dans 13 cas.

Les effets musculosquelettiques du rivaroxaban rapportés jusqu'en décembre 2016 dans la Base Nationale de Pharmacovigi-

lance ont fait l'objet d'un travail présenté au congrès de la Société française de Pharmacologie et de Thérapeutique ⁽²⁾. Les auteurs recensent 30 cas, rapportant 40 effets indésirables musculosquelettiques, présentant des caractéristiques chronologiques compatibles avec un rôle possible du rivaroxaban. Il s'agit essentiellement de douleurs musculosquelettiques parfois invalidantes décrites comme des myalgies et/ou des arthralgies. Dans 5 cas, s'y associaient des difficultés à la marche. Le délai médian de survenue était relativement court de 7 jours [1-120 jours] et dans la plupart des cas les symptômes régressaient en moins de 3 semaines après l'arrêt du traitement. Aucun cas ne rapportait de médicament concomitant par statine ou fluoroquinolones. Un cas faisait état d'une réintroduction positive.

Depuis 2016, il a été demandé que les douleurs musculosquelettiques soient mentionnées dans le RCP de Xarelto®. A noter que les douleurs dorsales figurent dans le RCP américain de Xarelto®. Ce cas illustre le risque d'apparition d'effets indésirables le plus souvent méconnus et majoritairement non graves mais potentiellement invalidants pour le patient et parfois à l'origine d'arrêt du traitement

CRPV de Strasbourg

1- Monaco L, et al. Safety profile of the direct oral anticoagulants: An analysis of the WHO database of adverse drug reactions. *Br.J.Clin.Pharmacol.*2017, 7 : 1532-1543

2-Lainé-cessac P, et al. Musculoskeletal adverse effects associated with rivaroxaban: analysis from the French Pharmacovigilance database. *Fund.Clin.Pharmacol* 2017,31,S1,39

Coordonnées

Pour contacter votre Centre Régional de Pharmacovigilance :

Besançon

Tél. : 03-81-66-84-74

Fax : 03-81-66-55-58

Mail : pharmacovigilance@chu-besancon.fr

Site internet : <http://www.pharmacovigilance-bfc.fr>

Dijon

Tél. : 03-80-29-37-42

Fax : 03-80-29-37-23

Mail : pharmacovigilance@chu-dijon.fr

Site internet : <http://www.pharmacovigilance-bfc.fr>

Nancy

Tél. : 03-83-85-60-85

Fax : 03-83-65-61-33

Mail : crpv@chru-nancy.fr

Site internet : <http://crpv.chu-nancy.fr>

Reims

Tél. : 03-26-78-77-80

Fax : 03-26-83-23-79

Mail : pharmacovigilance@chu-reims.fr

Site internet : <https://www.pharmacovigilance-reims.fr/>

Strasbourg

Tél. : 03-88-11-64-80

Fax : 03-88-11-67-26

Mail : pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr

Comité de Rédaction : Mme Salomé MARTIN (Interne), Mme Federica TRALONGO (Interne), Dr Aurélie GRANDVUILLEMIN, Dr Audrey FRESSE, Dr Anaïs GAIFFE, Dr Aude LAMBERT

Comité de Relecture : Dr Anaïs GAIFFE, Dr Anne DAUTRICHE, Dr Aurélie GRANDVUILLEMIN, Dr Sandrine COMBRET, Dr Nadine PETITPAIN, Dr Dominique SWIEGOT, Dr Mélissa YÉLÉHÉ, Dr Martine TEBACHER-ALT, Dr Aude LAMBERT, Dr Aurore MOREL, Dr Brahim AZZOUZ, Dr Thierry TRENQUE

Mise en page : Mélanie DESCALIS

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

Suivez-nous sur Twitter @reseau_crpv



RFCRPV
CENTRES RÉGIONAUX
DE PHARMACOVIGILANCE