

Centre Régional de
Pharmacovigilance Nord – Pas-de-
Calais et

Centre d'Addictovigilance des
Hauts-de-France

C.H.U. Lille

Place de Verdun

59037 Lille Cedex

Ligne directe : 03 20 96 18 18

Ligne CHU : 03 20 44 54 49

Fax : 03 20 44 56 87

E-mail : pharmacovigilance@chru-lille.fr

E-mail: pharmacodependance@chru-lille.fr

Site : <http://pharmacovigilance-npdc.fr>



@crpv_lille

SOMMAIRE

Editorial

Mucoviscidose et médicaments
modulateurs du canal CFTR 1

Observation

ZOSTAVAX® et survenue de
vascularite à cellules géantes 2

Littérature

Bégalement induit par les
médicaments 3

Exposition prénatale aux
antiépileptiques et risque
neurodéveloppemental : nouvelles
données sur le topiramate 4

A suivre...

Les corps gras pour application
cutanée ne font pas bon ménage
avec l'oxygénothérapie 4

Ont participé à la réalisation

de ce numéro : R. Barus, J. Béné, S.
Bergeron, R. Bordet, A-S. Caous, L.
Carton, L. Daran, S. Deheul, J.
Dekemp, L. Gaboriau, S. Gautier, A.
Labour, C. Potey, J. Pamart, G.
Wabont



Brèves de PHARMACO-ADDICTOVIGILANCE Numéro 75 : Juillet - Octobre 2022

EDITORIAL - Mucoviscidose et médicaments modulateurs du canal CFTR : l'espoir ne doit pas faire oublier la prudence !

Les grandes avancées thérapeutiques de ces dernières années dans le traitement de la mucoviscidose en rapport avec l'introduction des molécules modulatrices du canal CFTR (« -caftor ») ont permis de doubler l'espérance de vie des patients (à ce jour 40 à 50 ans) depuis les années 2000. Ces dernières constituent l'un des premiers traitements étiologiques de la mucoviscidose et leurs indications sont établies en fonction des profils mutationnels des patients. Elles peuvent être utilisées en monothérapie (potentiateur seul : l'ivacaftor) ou en bi/trithérapie (association d'un potentiateur et d'un ou deux correcteurs, ivacaftor avec élexacaftor, lumacaftor ou tézacaftor).

Trois déclarations d'effets indésirables, auxquelles nous avons été récemment confrontés, justifient, à notre avis, notre intérêt de pharmacovigilants sur ces médicaments :

- Un cas de cataracte unilatérale : cet effet a déjà été décrit dans la littérature médicale lors d'un traitement par « -caftor » mais uniquement chez les enfants et les adolescents. Cependant, 6 cas de survenue de cataracte chez des patients d'âge adulte, de 24 à 59 ans, sont recensés dans la Base Internationale de Pharmacovigilance (VigiLyze®) lors d'un traitement avec l'une de ces molécules. Aucun cas de cataracte n'est recensé dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) à part notre cas récent.

- Un cas de troubles de l'humeur : ce type d'effet est décrit dans la littérature médicale. Dans la BNPV et dans VigiLyze® sont respectivement recensés 6 et 233 cas.

- Un cas de rhabdomyolyse aiguë lors d'un co-traitement par « -caftor » et atorvastatine. Les monographies de ces médicaments décrivent une interaction possible au niveau des transporteurs plasmatiques OATP1B1/OATP1B3, les « -caftor » inhibant la captation par ces transporteurs dont les statines sont substrats. Cette interaction a pour effet d'augmenter l'exposition systémique des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et donc leurs effets indésirables. Dans la BNPV et VigiLyze® sont respectivement recensés 8 et 9 cas.

Comme avec toute nouvelle classe de médicaments, il faut savoir rester vigilant sur tout symptôme inhabituel (en gravité, en fréquence ou en description) apparaissant après la mise sous traitement, même plusieurs mois après cela, participe à la meilleure prise en charge de nos patients.

(1) INSERM. Mucoviscidose : des pistes thérapeutiques encourageantes. Brest (France) ; 2017 [Modifié le 08/02/2021]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/mucoviscidose/>.

(2) Site du Collège National de Pharmacologie Médicale. Modulateurs de CFTR. Bordeaux (France) ; 2022. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/specialites/item/modulateurs-de-cftr>.

(3) McColley SA. Expert Opin Drug Saf. 2016 ;15(5) :709–15.

(4) Loukou I, et al. Acta Paediatrica 110: 228-229, No. 1, Jan 2021.

(5) Talwalkar JS, et al. Psychosomatics. 2017;58(4):343–54.

(6) Tindell W, et al. Psychosomatics. 2020 ;61(6) :735–8.

(7) G S, L G, K P, N S, E W, C E, et al. J Cystfibros. 2022.

Journée régionale de Pharmacovigilance et Addictovigilance des CPRV d'AMIENS et LILLE et du CEIP de Lille

En distanciel, communications en ligne sur notre chaîne YouTube
Semaine du 21 au 25 novembre 2022

Inscription gratuite sur => <https://framaforms.org/inscription-journees-de-pharmacovigilance-2021-hauts-de-france-1632826167>

Observation : ZOSTAVAX® (vaccin contre la varicelle et le zona) et survenue de vascularite à cellules géantes

Une femme âgée de 74 ans a reçu, dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde, de l'abatacept (ORENCIA®) à partir de décembre 2021. Elle recevait auparavant de l'étanercept, interrompu en raison d'un échappement thérapeutique. Après 2 à 3 injections d'abatacept, la patiente rapporte des céphalées intenses cervico occipitales puis bitemporales associées à un signe du peigne. Les dopplers des troncs supra aortiques et des artères temporales évoquent une artérite à cellules géantes et un diagnostic de maladie de Horton (artérite à cellules géantes) est posé. L'abatacept est arrêté et un traitement par tocilizumab (162 mg/semaine) est entrepris. Cette patiente avait été vaccinée, de manière concomitante au traitement par abatacept, contre la varicelle et le zona (ZOSTAVAX®).

Le vaccin ZOSTAVAX® est un vaccin vivant atténué qui ne doit pas être administré lors d'un traitement immunosuppresseur et dans les 3 mois qui suivent son interruption. Bien que la monographie française ne rapporte pas, à ce jour, la survenue de vascularite à cellules géantes dans les suites de la vaccination par le vaccin contre la varicelle et le zona, l'hypothèse d'un rôle du virus varicelle-zona dans la survenue de vascularite à cellules géantes avait été soulevée suite à une étude réalisée en 2015 (1) qui avait mis en évidence que 73 % des biopsies d'artère temporale révélant une vascularite à cellules géantes contenait de l'ADN de virus varicelle-zona alors que seul 22 % des biopsies ne mettant pas en évidence cette pathologie en contenait. Ces données sur l'impact éventuel du virus varicelle-zona dans la survenue d'une maladie de Horton ont été controversées en 2019 (2).

Plus récemment (en 2021), une étude rétrospective américaine (3), effectuée dans l'état du Wisconsin, à partir d'une base de santé, rapportait une augmentation de l'incidence des cas de vascularite à cellules géantes après vaccination contre la varicelle et le zona. Dans cette étude, 2 groupes de sujets âgés de plus de 60 ans et ne présentant pas de pathologie immunitaire ont été identifiés, un groupe vacciné contre le virus varicelle-zona et un groupe non vacciné. Au total, 31 312 patients ayant reçu le vaccin varicelle-zona et 49 700 patients ne l'ayant pas reçu ont été inclus entre 2008 et 2015. Les résultats ont été exprimés en patients à risque-années (patients à risque de développer une vascularite à cellules géantes dans l'année, basé sur les critères âge et sexe). Ainsi, 39 cas de vascularite à cellules géantes ont été diagnostiqués sur 80 546 patients à risque-années dans le groupe vacciné et 102 sur 470 982 patients à risque-années dans le groupe non vacciné, ce qui correspond à un hazard ratio de 2,2 (IC 95 % [1,50–3,24]; $P < 0,0001$) pour le groupe vacciné. Le temps médian entre la vaccination et le diagnostic de vascularite à cellules géantes était de 37,7 mois (4,9–104,3) avec un pic à 15 et 45 mois. Cette association entre la vaccination et la survenue d'une vascularite à cellules géantes pourrait être due, d'après les auteurs, à la survenue d'une infection subaiguë ou à la persistance d'une infection dans la paroi artérielle suite à l'administration de vaccin vivant atténué ou à la survenue d'une réaction immune (au virus déjà présent dans l'artère) ou autoimmune. Les auteurs précisent cependant que les résultats de cette étude méritent d'être confirmés par des études ultérieures.

La BNPV ne comporte pas de cas de survenue de vascularite systémique avec le vaccin ZOSTAVAX®. En revanche, la Base Internationale de Pharmacovigilance de l'OMS (Vigilyze®) rapporte 15 cas de survenue de vascularite à cellules géantes pour lesquels le vaccin varicelle-zona est suspecté et est le seul médicament suspecté. L'analyse de disproportionnalité effectuée sur ces cas révèle que 2 cas seulement étaient attendus et que cette différence entre nombre de cas observés et attendus est significative, en faveur d'un surrisque potentiel avec le vaccin.

Ainsi, pour cette patiente, immunodéprimée (traitement par abatacept), une expression du vaccin vivant atténué à l'origine d'une infection ne peut pas être formellement écartée. L'autre hypothèse est, comme cela est observé avec d'autres vaccins, le déclenchement d'une réaction auto immune. Signalons que nous n'avons retrouvé aucun élément pouvant étayer une éventuelle implication du traitement par abatacept dans la survenue d'artérites à cellules géantes.

(1) *JAMA neurology*, 72(11), 1281-1287.

(2) *Neuro-Ophthalmology*, 43(3), 159-170.

(3) *In Open Forum Infectious Diseases* (Vol. 8, No. 2, p. ofaa647). US: Oxford University Press.

Si vous **observez un effet indésirable** grave et/ou inattendu ou si vous désirez un **renseignement sur un médicament**,
n'hésitez pas à nous contacter :

☎ : 03-20-96-18-18

📠 : 03-20-44-56-87

✉ : pharmacovigilance@chru-lille.fr

🐦 @crpv_lille

Littérature : Bégaiement induit par les médicaments

Article repris *ad integrum* des Echos de Pharmacovigilance des CRPV des régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand-Est publié en juillet 2022, avec leur aimable accord.

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 méthylphénidate et ses dérivés, les antidépresseurs (bupropion, sertraline, duloxétine) ainsi que certains immunosuppresseurs (adalimumab, natalizumab, fingolimod) 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.

(1) Ekhart C, *et al.* *Front Psychiatry.* 2021;12:692568.

(2) Nikvarz N, *et al.* *World J Psychiatry* 2022;12(2): 236-263.

(3) Trenque T, *et al.* *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(3):373-8.

(4) Wu JC, *et al.* *Neuroreport* 1997; 8: 767-770.

Littérature : exposition prénatale aux antiépileptiques et risque neurodéveloppemental, nouvelles données sur le topiramate

En mai 2022, Bjørk et al. (1) se sont intéressés à l'association entre exposition prénatale aux antiépileptiques (AE) en mono ou bithérapie et le risque de troubles neurodéveloppementaux. Dans cette étude de cohorte utilisant les informations issues de bases de données médico-sociales entre 1996 et 2017 au Danemark, en Finlande, Islande, Norvège et Suède, l'incidence cumulative des troubles neurodéveloppementaux à l'âge de 8 ans chez des enfants exposés et non-exposés aux AE a été estimée au regard de facteurs de confusion potentiels. Sur les 4 494 926 enfants inclus, les auteurs ont identifié 24 825 enfants exposés aux AE dont 16 170 nés de mères épileptiques et 21 634 enfants non exposés nés de mères épileptiques. Pour les troubles du spectre autistique (TSA) et les déficiences intellectuelles (DI), les analyses indiquent une association entre l'exposition prénatale au topiramate et la survenue de ces troubles (adjusted Hazard Ratios aHRs = 2,8 (IC 95 % [1,4-5,7]) et 3,5 (IC 95 % [1,4-8,6]) respectivement). A noter que cette association a aussi été retrouvée dans le cas de l'exposition prénatale au valproate (aHRs de 2,4 (IC 95 % [1,7-3,3]) pour les TSA et 2,5 (IC 95 % [1,7-3,7]) pour les DI). L'exposition prénatale à d'autres AE en monothérapie (lamotrigine, lévétiracétam, carbamazépine, oxcarbazépine, gabapentine, prégabaline, clonazépam ou phénobarbital) n'a, par contre, pas été associée à un risque augmenté de troubles neurodéveloppementaux. Ainsi, cette étude confirme les données cliniques, cas de notifications spontanées et données expérimentales de neurotoxicité potentielle du topiramate, dont la synthèse avait été réalisée en 2019 par l'ANSM (2). Elle constitue un signal fort qui doit être considéré dans le choix du traitement lors de la grossesse et doit être pris en compte pour le suivi de l'enfant en cas d'exposition in utero au topiramate.

Dans ce contexte, l'ANSM a publié le 06/10/22 une information de sécurité afin de limiter les risques (malformatifs et troubles neurodéveloppementaux) liés à l'exposition au topiramate pendant la grossesse indiquant la modification des conditions de prescription et de délivrance de ce médicament pour les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes (en vigueur à compter du 2 novembre 2022 pour les initiations de traitement et du 2 mai 2023 pour les traitements en cours).

(1) Bjørk, Marte-Helene, et al. "Association of Prenatal Exposure to Antiepileptic Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability." *JAMA neurology* 79.7 (2022): 672-681.

(2) Antiépileptiques au cours de la grossesse : Etat actuel des connaissances sur le risque de malformations et de troubles neurodéveloppementaux. Rapport de synthèse. Avril 2019, ANSM. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Antiepileptiques-au-cours-de-la-grossesse-Etat-actuel-des-connaissances-sur-les-risques-de-malformations-et-de-troubles-neuro-developpementaux-Point-d-information>

A suivre : Une infirmière a été surprise, au moment de l'administration du Bactroban® (mupirocine) pommade par voie nasale chez un patient sous oxygénothérapie, par la présence de vaseline dans sa composition. Cette pommade, indiquée dans la décontamination nasale chez le porteur chronique de *Staphylococcus aureus*, ne comporte en effet aucune précision dans sa monographie sur d'éventuelles précautions d'emploi ou contre-indications en cas d'oxygénothérapie concomitante. Pourtant, dans la monographie de l'oxygène médical, les corps gras (dont la vaseline) font l'objet d'une précaution d'emploi car ils exposent les patients à un risque de brûlure en cas d'association avec de l'oxygénothérapie. Ainsi, l'association Bactroban®/oxygénothérapie est contre-indiquée par les Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) (1). En France, plusieurs OMEDIT (3,4) rappellent de ne pas administrer de corps gras de manière générale sur la peau en cas d'oxygénothérapie et précisent que les seuls hydratants possibles sont des pâtes à eau telles que l'Aloplastine®. Le CHU de Liège, en Belgique, propose d'utiliser de l'iso-Bétadine® gel en alternative au Bactroban® pour la décontamination nasale lorsque le patient est sous oxygénothérapie (2).

Une autre pommade pour application cutanée et nasale, la spécialité HEC® (phénazone, hamamélis, acide tannique), contient quant à elle de la lanoline (un autre corps gras) et sa monographie française mentionne bien une contre-indication en cas d'oxygénothérapie.

(1) HUG. Protocole de décolonisation d'un porteur de *Staphylococcus aureus* sensible ou résistant à la méthicilline (respectivement MSSA ou MRSA). Consulté le 30/08/2022, consulté sur

https://vigigerme.hug.ch/sites/vigigerme/files/documents/procedures/protocole_decolonisationsaureus.pdf

(2) Comité d'Hygiène Hospitalière PROCEDURE. CHU de Liège. Gestion des Précautions Additionnelles. Consulté le 30/08/2022, consulté sur

https://www.chu.ulq.ac.be/upload/docs/application/pdf/2018-02/precautions_additionnelles_2017_nouvelles_recommandations.pdf

(3) Les 10 commandements du bon usage de l'oxygène en EHPAD. (n.d.). Omedit-Centre.Fr. Retrieved October 11, 2022, from

http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/9536.pdf

(4) Omeditpdl. (n.d.). Administration des médicaments chez la personne âgée - Oxygénothérapie. Sante.Fr. Retrieved October 11, 2022, from <https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/system/files/2017-07/omedit-pdl-oxygenotherapie.pdf>.