

Echos De Pharmacovigilance

Régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand-Est

Edito

Chers lecteurs,

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant des médicaments et produits mentionnés aux articles L5121-1 et R5121-150 du Code de la Santé Publique. Elle repose sur un réseau actif : le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (RFCRPV). Ce réseau, composé de médecins et de pharmaciens de terrain, peut vous apporter une expertise clinique sur l'iatrogénie médicamenteuse mais aussi sur le bon usage du médicament.

Nous vous invitons à découvrir, ou à redécouvrir, le site internet du RFCRPV : <https://www.rfcrpv.fr>. A travers ce site, créé en toute indépendance, nous tenons à rester au plus proche de vos préoccupations. Vous y trouverez, entre autres, des fiches d'information à destination des patients, des bulletins de pharmacovigilance, des liens utiles vers les sites des autorités compétentes. Vous pouvez également retrouver nos coordonnées, vous permettant ainsi de nous transmettre toutes vos déclarations ou demandes de renseignement concernant les expositions aux médicaments.

Dans ce nouveau bulletin, outre l'incontournable focus sur les dernières alertes sanitaires, vous découvrirez une mise au point sur l'arrêt de commercialisation de la spécialité Cytotec® (misoprostol) et un point de pharmacovigilance sur le dispositif intra-utérin Mirena® (lévonorgestrel). Deux cas cliniques posant la problématique de l'interaction du méthotrexate avec certains antibiotiques sont aussi détaillés dans ce numéro.

Bonne lecture !

CRPV de Besançon

DANS CE NUMÉRO :

Alertes	2-3
Cytotec® (misoprostol) et utilisation en gynécologie : arrêt de commercialisation	3-4
Mirena® (lévonorgestrel) : Contexte et état des lieux des données de pharmacovigilance	4-5
Interaction médicamenteuse entre le méthotrexate à faible dose et les antibiotiques	6



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

Fluoropyrimidines : le temps est (enfin) venu de procéder au dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase !

Le Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique - Unicancer et le Réseau National de Pharmacogénétique Hospitalière recommandent le dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) pour la sécurisation des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines (FP) (5-fluorouracile et capécitabine)¹. Leur article indique les 17 laboratoires hospitaliers français où le dépistage (génotypage et/ou phénotypage) est actuellement réalisé en routine, ainsi que les modalités d'utilisation et de mise à disposition de l'antidote Vistogard® (uridine triacétate). Ce produit n'est indiqué que dans le traitement d'urgence des patients surdosés en FP ou présentant une toxicité grave et/ou inhabituelle dans les 96 heures suivant la fin de l'administration d'une FP. L'accès à ce médicament nécessite actuellement un délai d'acheminement de 24 à 48 heures, sans possibilité de mise en place de stock avancé en France et en Europe. Aussi, l'ANSM recommande le dépistage systématique du déficit en DPD avant tout traitement par FP. Il est à noter que cette demande avait été formulée au Comité Technique de Pharmacovigilance dès 2003.

1 Lorient et al., « Dépistage du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD) et sécurisation des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines ».

Ultralevure® : attention chez l'immunodéprimé !

De rares cas de fongémie à *Saccharomyces boulardii* ont été rapportés chez des patients en état critique ou immunodéprimés ayant reçu des préparations orales d'Ultralevure®. Ce risque était déjà mentionné pour les patients porteurs de cathéter veineux central. Si dans la majorité des cas, l'évolution est favorable, l'issue peut cependant être fatale chez certains patients. En conséquence, Ultralevure® est désormais contre-indiqué chez les patients en état critique ou immunodéprimés.

Exacyl® (Acide tranexamique) en *post-partum* et risque d'atteinte rénale aiguë

Selon une enquête de pharmacovigilance initiée par l'ANSM, l'utilisation d'Exacyl® intraveineuse (acide tranexamique) à des doses supérieures à 2 grammes représente un facteur de risque d'atteinte rénale aiguë chez les patientes traitées pour une hémorragie du *post-partum*. En conséquence, par mesure de précaution, l'acide tranexamique à doses > 2 grammes doit être utilisé avec prudence dans cette indication.

Esmya® (Ulipristal) et risque d'atteinte hépatique grave

Quatre cas d'atteintes hépatiques sévères (dont 2 en France) sont survenus chez des patientes traitées par Esmya® (ulipristal) pour un fibrome utérin. Trois cas ont nécessité une transplantation hépatique, une patiente est décédée de complications de la greffe. L'Agence européenne du médicament (EMA) a engagé une réévaluation du rapport bénéfice/risque dans cette indication et dans l'attente des résultats de cette évaluation, il est recommandé de ne pas initier de traitement ni de débiter de nouveau cycle chez les patientes précédemment traitées. Chez ces patientes, un bilan hépatique est à réaliser immédiatement en cas de symptôme et de façon systématique au moins une fois par mois, puis 2 à 4 semaines après l'arrêt du traitement. En cas de transaminases supérieures à deux fois la normale, l'ulipristal doit être arrêté et une surveillance rapprochée effectuée.

Produits de contraste à base de gadolinium et accumulation dans le cerveau

La dernière revue de l'EMA a confirmé que de faibles quantités de gadolinium sont retenues dans le cerveau après l'utilisation de produits de contraste à base de gadolinium. Cette rétention est plus importante avec les produits linéaires (acide gadopentétique = Magnevist® ; acide gadobénique = Multihance® ; gadodiamide = Omniscan®) qu'avec les macrocycliques (acide gadotérique = Artirem® / Dotarem® / Clariscan® ; gadobutrol = Gadovist® ; gadotéridol = Prohance®).

Les risques à long terme restent inconnus, mais, par mesure de précaution, l'EMA recommande la suspension des AMM des produits linéaires, à l'exception de Multihance® et Magnevist® qui restent uniquement disponibles respectivement pour l'imagerie du foie et l'utilisation intra-articulaire.

CRPV de Nancy

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

Cytotec® (misoprostol) et utilisation en gynécologie : arrêt de commercialisation



Cytotec® (misoprostol), analogue synthétique de la Prostaglandine E1 (PGE1), est commercialisé depuis 1987 en France. Ses indications sont le traitement préventif ou curatif de l'ulcère et des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Depuis l'arrivée des inhibiteurs de la pompe à protons sur le marché français, il n'est que très peu utilisé dans ses indications gastroentérologiques. Son utilisation est majoritairement hors AMM dans des indications en obstétrique, soit pour déclencher l'accouchement à partir de 37 semaines d'aménorrhée (à dose faible, 25 à 50 µg) soit dans l'Interruption Volontaire de Grossesse médicamenteuse (IVG) à une dose de 400 µg. En effet, le misoprostol entraîne une contraction des fibres musculaires lisses du myomètre et un relâchement du col utérin. Par ailleurs, Cytotec® est également utilisé par voie vaginale, voie d'administration hors AMM.

Au cours des dernières années, l'ANSM a communiqué à plusieurs reprises concernant les risques associés :

- En octobre 2005, à la suite de 4 cas mortels survenus aux Etats-Unis dans une utilisation hors AMM du misoprostol (voie vaginale dans l'IVG), une lettre d'information a été diffusée pour rappeler les conditions d'utilisation et les règles de bon usage de l'association mifépristone/misoprostol dans l'IVG.¹
- En 2012, un point présenté au comité technique de pharmacovigilance concluait que les effets indésirables coronariens observés chez des femmes ayant reçu du misoprostol pour une IVG étaient rares. La gravité potentielle et les facteurs de risque éventuels avaient cependant justifié la mise en place d'une enquête de pharmacovigilance. Celle-ci a mis en évidence qu'une posologie élevée associée à l'administration intravaginale (avec une aire sous la courbe plus élevée que par voie orale), conduisent à une surexposition qui pourrait favoriser les manifestations vasculaires chez les femmes ayant un facteur de risque cardio-vasculaire (en particulier le tabagisme). La PGE1 n'est pas connue comme ayant des effets vasoconstricteurs coronaires. Toutefois, des spasmes coronariens et des ischémies myocardiques sont rapportés avec le géméprost (Cervagème®, un autre analogue de PGE1) et avec la sulprostone (Nalador®) (analogue de PGE2) également utilisés en obstétrique et pour lesquels il existe des contre-indications et des mises en garde en cas de pathologie ou de facteurs de risque cardio-vasculaires, notamment chez la femme de plus de 35 ans. Cette enquête a conclu à l'existence d'un risque d'effet indésirable vasculaire essentiellement coronarien, mais également cérébral, lors de l'utilisation du misoprostol dans l'IVG. Ces effets sont rares, potentiellement graves, mais évitables car survenant en présence de facteurs de risque cardiovasculaires et lors d'une surexposition liée à l'utilisation hors AMM (double posologie par voie vaginale).²

- En Février 2013, une mise en garde concernant les risques potentiels liés à l'utilisation hors AMM de Cytotec® dans le déclenchement de l'accouchement et toute autre utilisation gynécologique a été publiée par l'ANSM.³

Par ailleurs, la Haute Autorité de Santé a publié en avril 2008 des recommandations professionnelles qui rappellent les conditions permettant un déclenchement artificiel du travail, que ce soit pour une indication médicale ou non médicale, ainsi que les méthodes utilisées pour ce déclenchement. Parmi ces méthodes figurent le décollement des membranes et le recours à des spécialités (contenant de la dinoprostone) approuvées dans cette indication.

Malgré les différentes mises en garde, Cytotec® reste majoritairement utilisé hors AMM dans des indications en gynécologie. En effet, les établissements de santé ont tendance à privilégier Cytotec® pour des raisons économiques, alors que 2 autres spécialités à base de misoprostol ont l'indication dans l'interruption médicamenteuse de grossesse (Gymiso® et MisoOne®). En effet, 400 µg de Cytotec® coûtent 0.60€ alors que 400 µg de MisoOne® ou de Gymiso® coûtent près de 15€. Ces utilisations génèrent des risques du fait de l'absence d'une information adaptée des patientes et/ou d'un rapport bénéfice/risque incertain en particulier du fait de présentations et de dosages non adaptés à certaines indications. Des effets indésirables graves pour la mère et l'enfant, comme la survenue d'une déchirure du muscle utérin, d'hémorragies ou d'anomalies du rythme cardiaque fœtal ont été constatés.

Le laboratoire Pfizer a ainsi décidé d'arrêter la commercialisation de Cytotec®. En accord avec l'ANSM, cet arrêt est effectif depuis le 1^{er} mars 2018.

Quelles sont les alternatives?

Actuellement en France, 2 spécialités contenant du misoprostol sont commercialisées pour l'interruption médicamenteuse de grossesse : Gymiso® et MisoOne® et 2 spécialités à base de prostaglandine sont commercialisées pour le déclenchement du travail à terme : Propess® (dinoprostone) et Prostin E2® (dinoprostone). A noter qu'une AMM a été récemment attribuée à une spécialité de misoprostol par voie orale dosé à 25 µg pour le déclenchement de l'accouchement, spécialité en cours d'évaluation par la HAS et le comité économique des produits de santé en vue de son remboursement.

Enfin, en parallèle, l'ANSM a élaboré 3 recommandations temporaires d'utilisation (RTU) pour des indications non couvertes par les AMM actuelles de Gymiso® et MisoOne® (IMG et morts fœtales in utero au-delà de 14 SA).

CRPV de Strasbourg

1 ANSM. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Conditions-d-utilisation-de-la-mifepristone-et-du-misoprostol-au-cours-de-l-IVG-medicamenteuse>

2 ANSM. Compte-rendu de la séance n°3 du 28 mai 2013 (Point d'information sur les données de sécurité d'emploi de la spécialité CYTOTEC 200 microgrammes, comprimé sécable)

3 ANSM. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-en-garde-sur-les-risques-potentiels-lies-a-l-utilisation-hors-AMM-du-Cytotec-misoprostol-dans-le-declenchement-de-l'accouchement-et-toute-autre-utilisation-gynecologique-Point-d-information>

Mirena® : Contexte et état des lieux des données de pharmacovigilance.



Comme pour Levothyrox® dans le numéro précédent, nous souhaitons faire un point sur la multiplication des déclarations à partir de mai 2017 concernant Mirena®, dispositif intra-utérin (DIU) libérant du lévonorgestrel à 52 mg et reprenant les informations du suivi national réalisé par le Centre de Pharmacovigilance de Bordeaux.

Il est important de préciser le contexte et l'historique de cet « afflux de déclarations ». Au début de l'année 2017, des groupes Facebook et des forums animés par des femmes utilisatrices du DIU Mirena® (commercialisé en 1997) relatent et partagent leur vécu avec Mirena® et, notamment, les effets qu'elles attribuent au port de ce dispositif.

Le principal reproche évoqué dans ces groupes de discussion est le manque d'information au moment de la prescription et de la pose du DIU sur le risque de survenue d'effets indésirables, la notice patient étant souvent jetée avec la boîte au moment de la pose.

Le Pharmacovigilance Risk Assessment Committee européen (PRAC) reprend la problématique en Janvier 2017 en faisant suite à l'action d'un groupe de patientes allemandes. Des démarches sont alors entamées par ces groupes de patientes pour faire reconnaître la dangerosité qu'elles attribuent au DIU Mirena®. Cette démarche est relayée par la presse au début du mois de mai 2017. Ce contexte particulier de médiatisation coïncide avec la mise en service du portail de signalement des événements sanitaires indésirables par le Ministère de la Santé le 13 mars 2017 (<https://signalement.social-sante.gouv.fr>).

Suite à cette médiatisation, l'ANSM a publié le 12 mai 2017 un point d'information précisant l'importance de l'information des patientes sans remettre en cause le rapport bénéfice/risque positif de Mirena® dans ses indications actuelles.

Quelques chiffres afin de mettre en perspective le rôle de la médiatisation du problème :

Avant le 15 mai 2017, le nombre de notifications enregistrées pour Mirena® dans la base de pharmacovigilance française était de 510. Du 15 mai 2017 au 8 août 2017, il est passé à 2 714 ! L'enquête de pharmacovigilance réalisée après une grande réactivité du réseau de pharmacovigilance par le Centre de Pharmacovigilance de Bordeaux relu par le Centre de Lyon a été présentée le 10 octobre 2017 au Comité Technique de Pharmacovigilance. Il en ressort que la plupart des déclarations reçues font état d'effets indésirables déjà connus comme les céphalées, la dépression, la perte de cheveux, l'acné, les douleurs abdominales, la diminution de la libido, les bouffées de chaleur et la prise de poids. D'autres signaux nécessitent des investigations complémentaires (via la poursuite de l'enquête de pharmacovigilance) comme les arthralgies, l'érythème noueux, le psoriasis et l'hypertension intracrânienne (HTIC). Pour l'HTIC, une évaluation sera menée ultérieurement au niveau européen. Des cas d'anxiété (non listés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit) ont été également majoritairement déclarés après mai 2017. Une étude réalisée sur les données de l'Assurance Maladie suggère un risque faible mais augmenté d'instauration de traitement par anxiolytiques chez les femmes porteuses de Mirena® comparativement aux porteuses de DIU au cuivre. Ces effets indésirables d'ordre psychiatrique (dont l'anxiété) ont été constatés dans différents pays européens, et évalués au sein de l'Agence Européenne du Médicament (EMA). L'EMA a conclu en novembre 2017, qu'il n'y avait pas suffisamment de données pour établir un lien direct entre la survenue de ces effets indésirables, notamment l'anxiété, et ces dispositifs intra-utérins. La surveillance de ces médicaments et les études de pharmaco-épidémiologie sont donc poursuivies. Il n'en demeure pas moins que l'information concernant le risque d'effet indésirable reste le nœud de la problématique.

Les flux importants de notifications liés à Mirena® et Levothyrox® témoignent d'un réel besoin d'écoute des patient(e)s, apportant une nouvelle dimension au travail quotidien des pharmacovigilants et à l'analyse des notifications ainsi recueillies.



Vous nous avez rapporté...

Interaction médicamenteuse entre le méthotrexate à faible dose et les antibiotiques

Cas n° 1 :

Il s'agit d'une patiente de 73 ans traitée au long cours par méthotrexate 15 mg/semaine pour une polyarthrite rhumatoïde.

Elle bénéficie d'un traitement par amoxicilline/acide clavulanique, au cours d'une hospitalisation pour bilan d'une ischémie périphérique. Son traitement par méthotrexate hebdomadaire est par ailleurs poursuivi. Une pancytopenie est constatée après 14 jours de traitement. Aucune atteinte de la fonction rénale n'est observée. La patiente décède 5 jours plus tard dans un tableau de choc septique.

Cas n°2 :

Il s'agit d'une patiente de 74 ans traitée par méthotrexate 15mg/semaine et prednisone 5 mg/jour pour une polyarthrite rhumatoïde depuis 1995. Elle présente également un antécédent d'insuffisance rénale chronique avec clairance de la créatinine aux alentours de 50 mL/min.

Dans les suites d'une chirurgie, survenue d'un sepsis motivant la mise sous ciprofloxacine 400 mg x 2/j du 22 au 30 janvier. Le méthotrexate, stoppé avant la chirurgie, avait été repris le 25 janvier et administré à nouveau le 1^{er} février.

Le 3 février elle présente un tableau brutal de choc septique. La biologie révèle une pancytopenie avec des leucocytes à 600/mm³ et des plaquettes à 89 000/mm³ (valeurs normales 2 jours auparavant). Il est également noté une dégradation de la fonction rénale depuis le 31 janvier. Le médullogramme est en faveur d'une origine toxique.

Dans ces cas, deux hypothèses peuvent être évoquées : une pancytopenie liée à l'antibiothérapie ou, de façon plus probable, une atteinte hématologique liée au méthotrexate favorisée par une

interaction avec l'antibiotique.

En effet, l'association du méthotrexate avec un antibiotique de la famille des pénicillines ou avec la ciprofloxacine est déconseillée en raison d'une augmentation du risque de toxicité du méthotrexate par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par ces antibiotiques.

Cette interaction n'est pas rapportée à ce jour avec les céphalosporines. Le mécanisme évoqué pour les pénicillines serait en lien avec une similarité structurale (fonction acétamide) expliquant la compétition lors de la sécrétion tubulaire de ces produits.

En ce qui concerne la ciprofloxacine, le mécanisme pourrait être lié à une inhibition du transporteur d'anion organique OAT3 par l'antibiotique, le méthotrexate étant substrat de ce transporteur¹. Cette interaction ne semble pas être rapportée à ce jour avec d'autres fluoroquinolones. L'explication pourrait être liée au potentiel plus important d'inhibition d'OAT3 par la ciprofloxacine comparativement aux autres quinolones².

En pratique, l'association d'une pénicilline ou de ciprofloxacine avec le méthotrexate est déconseillée. Toutefois, si cette association est nécessaire, une attention particulière doit être portée devant tout signe clinique évocateur d'une toxicité du méthotrexate et une surveillance de l'hémogramme peut être proposée. La prudence reste de mise pour les autres fluoroquinolones.

CRPV de Dijon

1. Lu X et al. *Eur J Pharm Sci.* 2018;115:132-143

2. Vanwert A et al. *Mol Pharmacol.* 2008;74(1):122-31.

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-fcomte.fr>

Dijon

Tél. : 03-80-29-37-42

Fax : 03-80-29-37-23

Mail : pharmacovigilance@chu-dijon.fr

Nancy

Tél. : 03-83-85-27-60

Fax : 03-83-32-33-44

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-champagneardenne.fr/>

Strasbourg

Tél. : 03-88-11-64-80

Fax : 03-88-11-67-26

Mail : pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr

