

P Pharmacovigilance

Nice-Alpes-Côte d'Azur-Provence-Corse

ABONNEZ-VOUS
Nice : 05, 06 et 83
pharmacovigilance@chu-nice.fr
Marseille : 04, 2A, 2B, 13 et 84
pharmacovigilance@ap-hm.fr

Et si c'était le médicament ?

02 LE POINT SUR

» Syndrome 3M (Myasthénie, Myosite, Myocardite) et inhibiteurs des points de contrôle immunitaires

» Lamotrigine et allaitement

» Supplémentation dans le cadre de la grossesse : Acide folique ou 5-méthyltetrahydrofolate ?



05 VOS OBSERVATIONS AU CRPV

» Upadacitinib (Rinvoq®), n'oublions pas le risque thromboembolique !

» Méningite aseptique et Ibuprofène

» Un cas de flush en rapport avec un effet antabuse du tacrolimus pommade (Protopic®)

09 INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE

ÉDITO

Pr Joëlle Micallef

Le

début d'une année est toujours un moment propice pour tirer des bilans.

Dans le cadre de la Présidence française du conseil de l'Union Européenne, l'ANSM a organisé les 8 et 9 mars 2022 une conférence sur les données en vie réelle au cours du cycle du médicament (<https://ansm.sante.fr/evenements/la-presidence-francaise-du-conseil-de-union-europeenne-a-lansm-en-2022>).

(https://ansm.sante.fr/evenements/la-presidence-francaise-du-conseil-de-union-europeenne-a-lansm-en-2022).

A cette occasion, il a été souligné l'engagement du réseau Français des 31 Centres régionaux de Pharmacovigilance en 2021 avec plus de 180 000 signalements de pharmacovigilance (versus 42 000 les autres années) et plus de 41 000 avis pour des questions/avis pharmacologiques (versus 27 000). Cette augmentation massive de l'activité est liée bien sûr en grande partie à la campagne vaccinale qui a couvert plus de 75% de la population en moins de 12 mois et qui a donné lieu à une importante sollicitation des CRPV, tant de la part des professionnels de santé que du grand public. Rien d'étonnant à cela compte tenu de l'accessibilité des CRPV et de leurs équipes. Rien d'étonnant à cela car relier un évènement de santé à un vaccin ne s'apprend pas sur les réseaux dits « sociaux ». La pharmacovigilance est un métier : donner un avis diagnostic devant un effet indésirable potentiel, donner un avis personnalisé pour les nouvelles injections (deuxième dose ou rappel) selon des évènements (leurs caractéristiques cliniques, leur chronologie, leur évolution) et selon le terrain à risque ou pas de formes graves, participer aux avis multidisciplinaires pour les contre-indications...A cette activité du quotidien s'est ajoutée l'activité nationale de pharmacovigilance avec les suivis réguliers de pharmacovigilance des vaccins COVID19, suivis disponibles en accès libres <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-suivi-hebdomadaire-des-cas-deffets-indesirables-des-vaccins>

Enfin à l'occasion de cette conférence, il a également été présenté les résultats de l'étude pharmacoépidémiologie d'EPIPHARE sur le risque de myocardites et de péricardites avec les vaccins à ARNm, signal documenté par les CRPV quelques mois auparavant et d'ailleurs illustré dans un nos bulletins de 2021.

Ensemble, plus que jamais, pour échanger sur les vaccins et les autres médicaments car l'actualité concerne aussi les autres médicaments. Bonne lecture !

Pharmacovigilance

Nice-Alpes-Côte d'Azur-Provence-Corse

Ce document est la propriété du CHU de Nice. Toute utilisation, reproduction, modification est soumise à un accord du propriétaire.

Ont participé à ce numéro :

CRPV de Nice-Alpes-Côte d'Azur :

Nouha Ben-Othman, Sofia Berriri, Coraline Charrié, Milou-Daniel Drici, Jennifer Lieto, Diane Merino, Fanny Rocher, Johanna Rousset, Delphine Viard.

CRPV de Marseille-Provence-Corse :

Delphine Castellan Laugier, Marie Gervoise Boyer, Joëlle Micallef, Tessa Pietri, Jacqueline Ponte Astoul, Frank Rouby.

Conception graphique :

www.isabelleveret.jimdo.com

Illustrations et photos : ©DR, ©Pixabay : libres de droit et publiées sous licence Creative Commons CC0, Freepik

Contact :

Nice : 05, 06 et 83

✉ pharmacovigilance@chu-nice.fr

Marseille : 04, 2A, 2B, 13 et 84

✉ pharmacovigilance@ap-hm.fr

Abonnez-vous gratuitement !
4 numéros/an





Syndrome 3M (Myasthénie, Myosite, Myocardite) et inhibiteurs des points de contrôle immunitaires

La classe des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICI) a révolutionné le traitement de nombreux cancers (mélanomes, cancers du poumon, cancers ORL...).

La classe des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICI) a révolutionné le traitement de nombreux cancers (mélanomes, cancers du poumon, cancers ORL...). Les ICI sont des anticorps monoclonaux qui bloquent les protéines spécifiques des points de contrôle, permettant ainsi aux cellules immunitaires d'attaquer et de détruire les cellules cancéreuses. Deux voies de signalisation des points de contrôle immunitaire peuvent être bloquées : La voie PD1-PDL1 ciblée par le nivolumab (Opdivo®), le pembrolizumab (Keytruda®) le durvalumab et l'atézolizumab (Tecentriq®) et la voie CTLA4-CD80 ciblée par l'ipilimumab (Yervoy®). Le nivolumab comme les autres ICI présente un profil de toxicité immunologique spécifique : « immune related adverse event » (IRAEs), en rapport avec son mécanisme d'action. Si de nombreux IRAEs sont bien connus des cliniciens prescrivant et assurant le suivi de ces médicaments (pneumopathies

Références bibliographiques :

Rota & al. Concomitant myasthenia gravis, myositis, myocarditis and polyneuropathy, induced by immune-checkpoint inhibitors: A life-threatening continuum of neuromuscular and cardiac toxicity. *Clinical Neurophysiology*. Volume 130, Issue 1, January 2019, Page e11.

Lipe & al. Immune checkpoint inhibitor-associated myasthenia gravis, myositis, and myocarditis overlap syndrome. *The American Journal of Emergency Medicine*. Volume 46, August 2021, Pages 151

interstitielles, myocardites...), d'autres sont moins connus et nécessitent d'être diagnostiqués et pris en charge précocement. Parmi ces effets indésirables rares ont été signalés des myasthénies pouvant être associées à des myosites et des myocardites dans le cadre de syndromes 3 M. Une recherche dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) retrouve 9 cas de syndromes 3M survenus dans les suites d'un traitement par nivolumab. De nombreux autres cas sont retrouvés dans la Base de pharmacovigilance de l'OMS VigiBase® (49 cas de syndromes 3M) et dans la littérature. Ces cas de la BNPV intéressent 7 hommes et 4 femmes, avec un âge moyen de 70 ans. Leurs caractéristiques

communes telles que retrouvées parmi les cas de la Base et dans la littérature, comportent une survenue précoce après 2 à 3 cures en moyenne, une sévérité constante justifiant l'arrêt du traitement dans tous les cas et des décès dans 38% des cas, la négativité des anticorps Anti-RACH et anti-Musk dans la quasi-totalité des cas décrits. Concernant le traitement, la corticothérapie à forte dose n'est pas toujours suffisante, le recours aux échanges plasmatiques et aux immunomodulateurs étant fréquemment nécessaire. Au total la survenue de l'un des éléments de la triade 3M lors d'un traitement par ICI doit amener à rechercher les deux autres, du fait de la sévérité de ce syndrome.

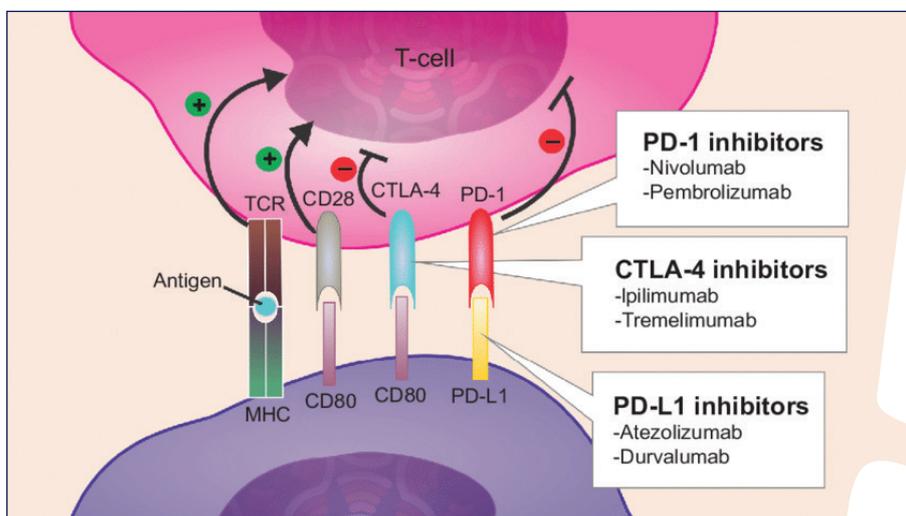


Figure 1 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire d'après Potential role of immunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer.

de Mello RA, et al. *Onco Targets Ther*. 2016. PMID: 28031719



Lamotrigine et allaitement

La lamotrigine est un anticonvulsivant utilisé dans l'épilepsie et les troubles de l'humeur. Elle stabilise les membranes neuronales par blocage des canaux sodiques et calciques voltage-dépendants. De plus, elle inhibe la libération de glutamate au niveau présynaptique.

La lamotrigine est une molécule de choix chez la femme enceinte ou ayant un désir de grossesse car les données d'exposition sont nombreuses et rassurantes quant aux risques tératogènes et fœtotoxiques. La compatibilité de la lamotrigine avec l'allaitement maternel est donc une question récurrente.

La lamotrigine passe significativement dans le lait du fait de sa lipophilie, son faible poids moléculaire et sa liaison modérée aux protéines plasmatiques. La quantité ingérée par l'enfant varie notamment selon la posologie maternelle et le volume de lait bu ; estimée de 2 à 20% de la dose maternelle ajustée au poids. La biodisponibilité per os de la lamotrigine est proche de 100%. En raison de sa longue demi-vie (7-65,8 h chez l'enfant selon co-médications), il existe un risque d'accumulation chez le nouveau-né allaité, dont les fonctions hépatiques sont immatures, en particulier s'il est prématuré. Ainsi, les concentrations plasmatiques observées chez les nouveau-nés sont comparables à celles observées chez l'adulte traité, même à faible posologie maternelle.

La littérature recense plus de 200 cas de nouveau-nés allaités de mères sous lamotrigine, la plupart sans effet indésirable rapporté. Les effets rapportés sont généralement non graves et d'évolution favorable, il s'agit principalement d'effets neurologiques (sommolence, irritabilité), de difficultés d'alimentation et de troubles hépatiques (élévation des transaminases, ictère). On note néanmoins un cas d'apnée sévère chez un enfant de 16 jours de mère traitée à forte posologie (875 mg/J). Un syndrome de sevrage chez un enfant de 6 semaines dont l'allaitement a été brutalement stoppé est également rapporté. Quelques rares cas d'effets cutanés sont rapportés, tous sans gravité. Il convient cependant de rester vigilant car la lamotrigine est bien connue pour sa toxicité cutanée dose dépendante et parfois gravissime, observée chez l'adulte et chez l'enfant traité (AMM à partir de 24 mois). Enfin, il existe deux cas rapportant des effets hématologiques dont une anémie et une bicytopenie.

Une analyse de la base nationale de pharmacovigilance (1985 à 02/2022) compte 18 cas d'effets indésirables imputant la prise maternelle de lamotrigine chez des enfants allaités âgés de 1 jour à 5 mois, dont 14 comme seul médicament suspect. Les effets rapportés sont similaires à ceux observés dans la littérature.

Sur la base de ces données, un allaitement sous lamotrigine ne peut être entrepris qu'après une évaluation spécialisée et individualisée de la situation. Il imposera une surveillance clinique régulière, en particulier de l'apparition d'une somnolence, d'un défaut de prise pondéral ou de toute éruption cutanée. Une surveillance biologique complémentaire peut être proposée incluant un dosage des transaminases et de la lamotriginémie après 2-3 semaines, voire avant en cas de manifestation clinique. En sus, si la posologie maternelle de lamotrigine avait été augmentée lors de la grossesse pour assurer son efficacité (augmentation du volume de distribution et du métabolisme), elle devra être réajustée en post-partum, afin de limiter le risque de toxicité chez la mère comme chez l'enfant allaité.

Références bibliographiques :

Base de données publique des médicaments : Résumé des caractéristiques du produit - LAMOTRIGINE TEVA 50 mg, comprimé dispersible ou à croquer - Base de données publique des médicaments (medicaments.gouv.fr)

LE CRAT : https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=618

Médicaments et allaitement maternel: quels sont les risques: 23040.pdf (edimark.fr)

LactMed: Lamotrigine: Lamotrigine - Drugs and Lactation Database (LactMed) - NCBI Bookshelf (nih.gov)





Supplémentation dans le cadre de la grossesse : Acide folique ou 5-méthyltetrahydrofolate ?

Les folates ont un rôle essentiel dans la production du matériel génétique, la formation des globules rouges, le fonctionnement du système nerveux et du système immunitaire. Ils proviennent de l'alimentation ou des compléments alimentaires (CA). Les folates contenus dans l'alimentation (polyglutamates) doivent subir une transformation dans l'intestin pour être absorbés contrairement à l'acide folique (AF) qui est directement absorbé. Après absorption, les folates sont métabolisés par la 5, 10-MTHF réductase (MTHFR) en 5-méthyltetrahydrofolate (5-MTHF) qui est une forme bioactive. Le 5-MTHF est impliqué dans la régulation de l'homocystéine (Figure 1) dont un taux élevé est associé à un risque cardiovasculaire.

Le gène de la MTHFR a un polymorphisme important de l'ordre de 10-15%. Elles affectent la capacité de l'enzyme à générer le 5-MTHF qui peut diminuer de 17 jusqu'à 75%. Ainsi, ces sujets présentent une homocystéinémie élevée.

Ce polymorphisme pourrait être associé à un risque d'infertilité avec fausses couches et troubles de conception. Chez ces patients, les besoins en AF sont augmentés mais la prise excessive peut entraîner une

accumulation d'AF non métabolisé, suspecté d'être impliqué dans des processus oncogéniques.

Une supplémentation en AF est préconisée pour la prévention des anomalies embryonnaires chez les femmes qui désirent concevoir.

Pour être efficace, la prévention doit être entreprise 4 semaines avant la conception et pendant 8 semaines après avec une posologie de 0,4 mg par jour.

Actuellement plusieurs formes d'AF sont disponibles dans les CA. Celles bénéficiant d'un remboursement par la sécurité sociale correspondent à l'AF. Quelques CA disponibles en pharmacie proposent du 5-MTHF, sous l'appellation AF, dans leur composition. Les données de la littérature sont en faveur d'une sécurité et efficacité du 5-MTHF au moins équivalente à celles de l'AF de synthèse. Chez les individus présentant un déficit enzymatique en MTHFR, l'utilisation de 5-MTHF pourrait permettre d'avoir une meilleure efficacité et de réduire l'accumulation d'AF non métabolisé. Toutefois d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats. En conséquence, il n'y a pas actuellement de recommandation officielle concernant la forme préférentielle de supplémentation en AF en peri-conceptionnel. Mais compte tenu des données disponibles actuellement, le 5-MTHF semble être au minimum une alternative intéressante à l'AF classique. Elle pourrait également avoir un bénéfice dans d'autres situations notamment pour réduire les risques cardiovasculaires via son implication dans la régulation de l'homocystéinémie.

Références bibliographiques :

Ferrazzi E, Tiso G, Di Martino D. Folic acid versus 5-methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020 Oct;253:312-319. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.06.012. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32868164. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32868164/>

Cochrane KM, Mayer C, Devlin AM, Elango R, Hutcheon JA, Karakochuk CD. Is natural (6S)-5-methyltetrahydrofolic acid as effective as synthetic folic acid in increasing serum and red blood cell folate concentrations during pregnancy? A proof-of-concept pilot study. Trials. 2020 May 5;21(1):380. doi: 10.1186/s13063-020-04320-3. PMID: 32370802; PMCID: PMC7201521. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32370802/>

Bayes J, Agrawal N, Schloss J. The Bioavailability of Various Oral Forms of Folate Supplementation in Healthy Populations and Animal Models: A Systematic Review. J Altern Complement Med. 2019 Feb;25(2):169-180. doi: 10.1089/acm.2018.0086. Epub 2018 Jul 16. PMID: 30010385. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30010385/>

<https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-b9-ou-acide-folique>

Vidmar Golja M, Šmid A, Karas Kuželički N, Trontelj J, Geršak K, Mlinarič-Raščan I. Folate Insufficiency Due to MTHFR Deficiency Is Bypassed by 5-Methyltetrahydrofolate. J Clin Med. 2020 Sep 2;9(9):2836. doi: 10.3390/jcm9092836. PMID: 32887268; PMCID: PMC7564482. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887268/>

Menezes Y, Elder K, Clement A, Clement P. Folic Acid, Folinic Acid, 5 Methyl TetraHydroFolate Supplementation for Mutations That Affect Epigenesis through the Folate and One-Carbon Cycles. Biomolecules. 2022 Jan 24;12(2):197. doi: 10.3390/biom12020197. PMID: 35204698. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35204698/>

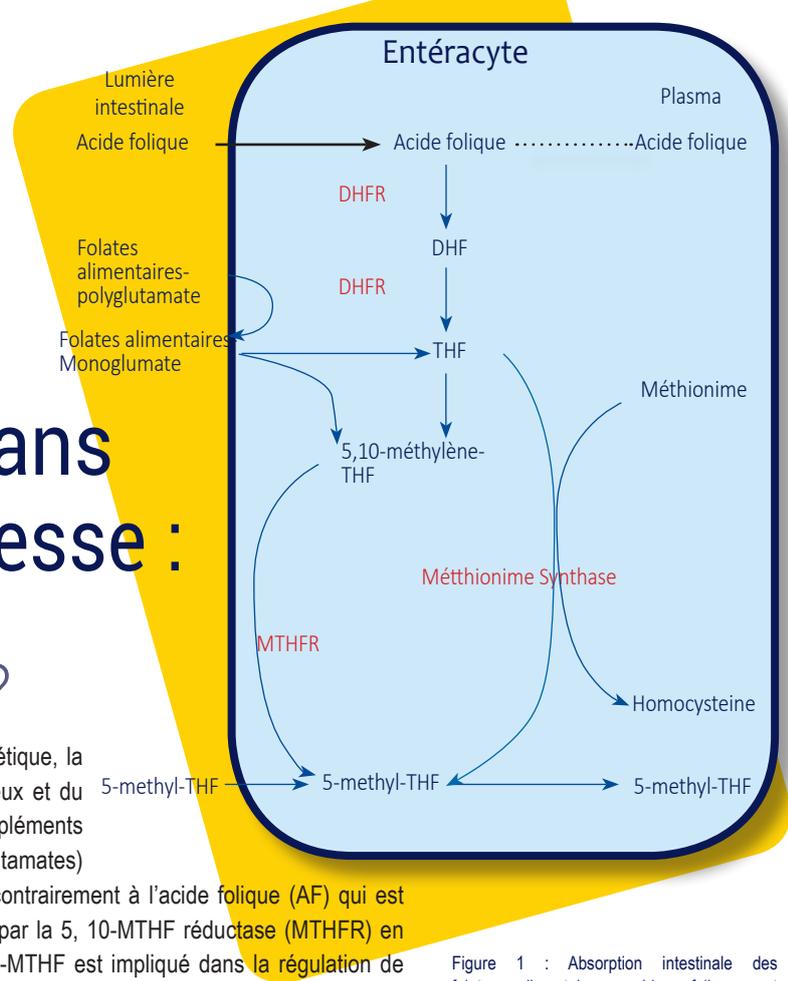


Figure 1 : Absorption intestinale des folates alimentaires, acides foliques et 5-méthyltetrahydrofolate

(Adapté du schéma <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28369746/#&gid=article-figures&pid=figure-2-uid-1>)



Upadacitinib (Rinvoq®), n'oublions pas le risque thromboembolique !

Une patiente âgée de 75 ans sans antécédent cardiovasculaire (CV) est traitée par upadacitinib pour une spondylarthrite ankylosante. Après 18 mois de traitement, elle présente une embolie pulmonaire. Le bilan étiologique est négatif. L'origine médicamenteuse est discutée.

Notre commentaire :

Mode d'action des Inhibiteurs de Janus Kinase (iJAK)

Les JAK sont des protéines de type tyrosine kinase concernant plusieurs voies de signalisation cellulaire. Elles transmettent le signal initié par la fixation des cytokines sur les récepteurs cellulaires. Chaque maladie inflammatoire est marquée par un profil cytokinique spécifique. Ces cytokines jouent un rôle central en ciblant la voie de signalisation JAK-STAT à l'origine de la pathologie. Les iJAK ont montré leur efficacité en inhibant cette signalisation. Chaque iJAK bloque plusieurs isoformes différentes avec une efficacité et des effets secondaires variables. Ainsi on considère que la sélectivité des iJAK ne doit pas être considérée comme absolue mais relative (Figure1).

L'upadacitinib est un inhibiteur sélectif de JAK 1 (iJAK). Il fait l'objet au même titre que les autres iJAK d'une surveillance par les autorités de santé qui souhaitent évaluer le risque d'évènement CV et thromboembolique veineux. En février 2022, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a démarré une réévaluation des données de sécurité des iJAK utilisés dans les maladies inflammatoires chroniques.

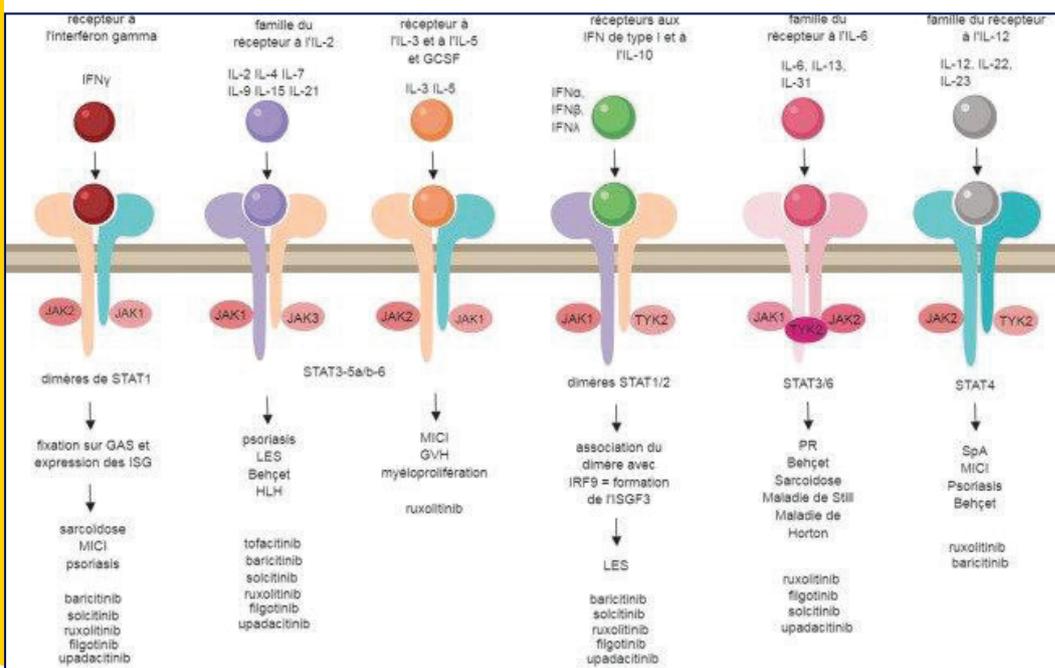


Figure 1 Vue générale des récepteur couplés aux protéines JAK. D'après T.El Jammal et al/La revue de médecine interne 40(2019) 816-825



Comment expliquer le mécanisme thromboembolique des iJAK ?

Il existe 2 catégories de cytokines, les pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Les pro-inflammatoires favorisent la formation de thrombus tandis que les anti-inflammatoires l'empêchent. Les cytokines ont donc un impact indirect sur la coagulation. On note que certaines ont une activité double. Théoriquement la réduction de la réponse immunitaire au niveau vasculaire pourrait stopper la formation de thrombus, sauf si l'iJAK cible la réponse anti-inflammatoire plus fortement que l'activité pro-inflammatoire (Figure 2).

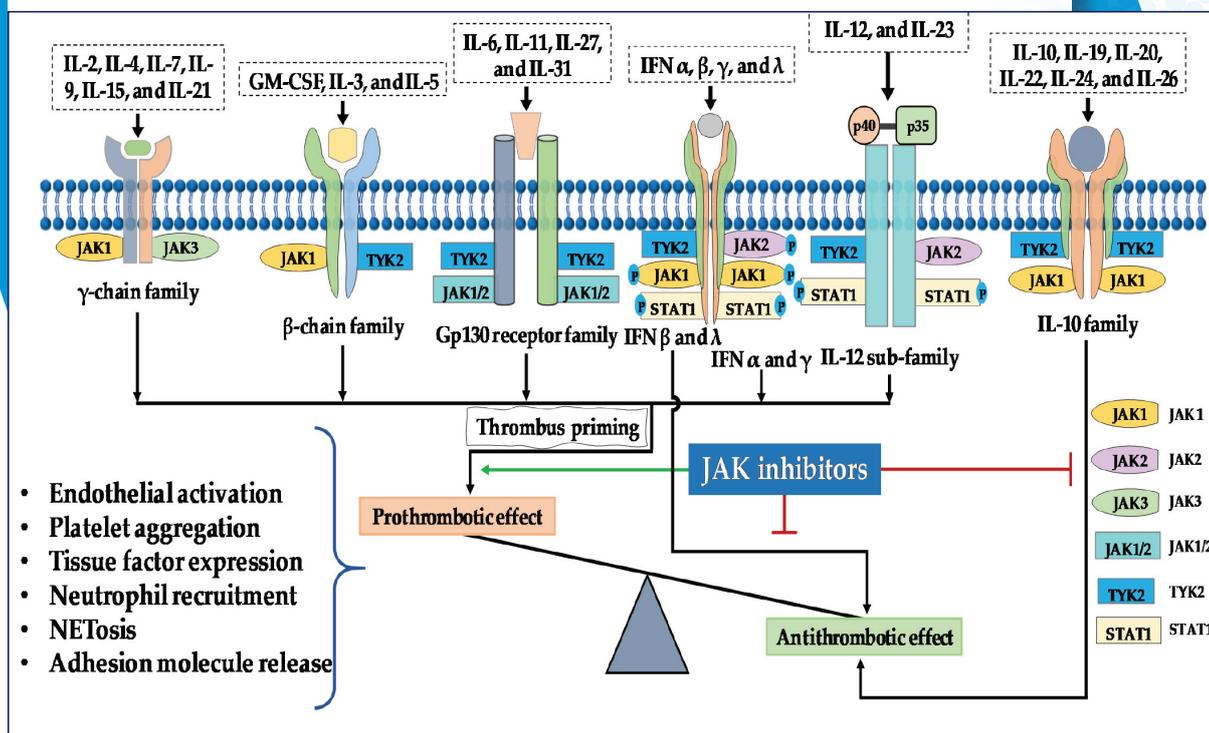


Figure 2 Mécanisme possible pour les effets pro thrombotiques associés aux iJAK. D'après Kotyla, P.J. et al / Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 2449

Des événements cérébrovasculaires ont été rapportés au cours de traitements par des antagonistes d'IL-4 et IL-13 (cytokines avec activité anti-inflammatoire). Ces 2 cytokines ont un rôle dans l'homéostasie de la coagulation et transmettent leurs signaux en utilisant JAK1/JAK3 et JAK1/JAK2/TYK2. Les essais cliniques montrent que l'upadacitinib est un puissant inhibiteur de la signalisation d'IL-4 et d'IL-13. Il inhibe préférentiellement JAK1 et la façon dont la sélectivité de JAK1 module ce risque n'est pas encore établie. Ainsi, Le risque thromboembolique lié à l'upadacitinib est en cours d'évaluation.

Références bibliographiques :

- Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 7 – 10 February 2022 <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-safety-review-janus-kinase-inhibitors-inflammatory-disorders>
- Kotyla P.J.; Engelmann M.; Giemza-Stoklosa J.; Wnuk B.; Islam M.A. Thromboembolic Adverse Drug Reactions in Janus Kinase (JAK) Inhibitors: Does the Inhibitor Specificity Play a Role? Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 2449. DOI: 10.3390/ijms22052449 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33671049/>
- T. El Jammal, M. Gerfaud-Valentin, P. Sève, Y. Jamilloux. Les inhibiteurs de JAK : perspectives pour la médecine interne, La Revue de Médecine Interne 40(2019) 816-825 <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2019.07.016>
- Thomas El Jammal, Mathieu Gerfaud-Valentin, Pascal Sève, Yvan Jamilloux. Inhibition of JAK/STAT signaling in rheumatologic disorders: The expanding spectrum. Joint Bone Spine, Volume 87, Issue 2, March 2020, Pages 119-129



Méningite aseptique et Ibuprofène

Une patiente de 23 ans, ayant un asthme léger, a présenté une pyélonéphrite. Elle s'est automédiquée par **ibuprofène pendant 36 heures**.

Elle consulte en urgence pour survenue brutale de **symptômes méningés** avec céphalées intenses, nausées, vomissements et phono-photophobie. Cliniquement, elle est fébrile, le score de Glasgow est à 15, sans déficit sensitivomoteur mais avec raideur de nuque franche.

La **TDM cérébrale** injectée est normale. Le **biologie** retrouve un syndrome inflammatoire avec hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et CRP à 268,5mg/L. Le **ponction lombaire** ramène un liquide non purulent, une pléiocytose **stérile à la culture**, protéinorachie et glycorachie normales. Les PCR virales sur le liquide céphalo-rachidien sont normales. Le **bilan microbiologique systémique** par hémocultures et antigénuries pneumocoques revient négatif.

Devant un bilan étiologique négatif et l'amélioration rapide en moins de 48h après l'arrêt de l'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), le **diagnostic de méningite aseptique induite par l'ibuprofène est retenu**.

Notre commentaire :

La méningite aseptique induite par l'ibuprofène est une entité exceptionnelle, bien que décrite et rapportée dans **les RCP** des spécialités d'ibuprofène (fréquence de survenue < 1/10 000). **Dans la base internationale de pharmacovigilance de l'OMS (Vigilyze®)**, nous recensons de manière statistiquement significative **182 cas** (ROR = 6,2).

Plusieurs cas de méningite aseptique secondaire à l'ibuprofène sont publiés, le plus ancien remonte à 1978, chez un **patient lupique**.

Des hypothèses physiopathologiques et des orientations de conduite à tenir sont avancées. Bien que l'ibuprofène soit la cause médicamenteuse la plus fréquente, **d'autres AINS** tels que le diclofénac, le sulindac, le naproxène, le kétoprofène, la tolmétine, le piroxicam, le rofécoxib et le célécoxib, ont aussi été impliqués. Le **cotrimoxazole**, les **immunoglobulines intraveineuses** et des **anticorps monoclonaux** peuvent également être pourvoyeurs de méningites aseptiques.

Un terrain sous-jacent de **maladie auto-immune**, notamment de lupus érythémateux systémique, et une **exposition répétée aux AINS** sont des facteurs favorisants. Plusieurs mécanismes physiopathologiques

sont évoqués, notamment celui d'une réaction **d'hypersensibilité immuno-allergique**, en particulier de types III et IV, impliquant respectivement l'activation du complément et des lymphocytes T réactifs.

Dans le cadre d'une **hypersensibilité de type IV**, le délai de survenue classique de la méningite aseptique est de **24 à 48h**, après sensibilisation préalable. Des délais de quelques minutes jusqu'à 4 semaines après l'administration d'ibuprofène sont également rapportés.

Des réactions croisées entre les différents AINS sont suggérées par les études.

Des explorations allergologiques ont été pratiquées pour confirmer l'implication d'un tel mécanisme. Un test de **provocation oral positif** a déjà été expérimenté, avec **récidive** des symptômes méningés 30 minutes après prise de 50mg d'ibuprofène, diagnostic positif confirmé sur la ponction lombaire. Enfin, un 1er cas de méningite aseptique sous ibuprofène confirmé par patch-test positif est publié en 2020.

Dans le cas de notre patiente, l'ibuprofène est contre-indiqué définitivement, avec éviction de tous les autres AINS, dans l'attente d'un avis allergologique.

Références bibliographiques :

- Mousavi Mirzaei SM. Ibuprofen-Induced Aseptic Meningitis in a Male Adolescent with Intracranial Hypertension and Visual Impairment: A Case Report. 2021
- Moreno-Ancillo A. Ibuprofen-induced aseptic meningoencephalitis confirmed by drug challenge. 2011
- Yelehe-Okouma M. Drug-induced aseptic meningitis: a mini-review. 2018
- Bianchi L. Drug-induced aseptic meningitis to ibuprofen: The first case confirmed by positive patch test. 2020
- Desgranges F. Meningitis due to non-steroidal anti-inflammatory drugs: an often-overlooked complication of a widely used medication. 2019





Un cas de flush en rapport avec un effet antabuse du tacrolimus pommade (Protopic®)

Une patiente de 49 ans rapporte lors d'une consultation, l'apparition de flushs du visage qu'elle constate après chaque ingestion d'alcool. Cet effet est survenu depuis la mise sous Protopic® 0.1% pommade. Après avis de la pharmacovigilance qui confirme le lien potentiel entre la prise d'alcool et le tacrolimus lorsqu'il est administré par voie topique, la patiente stoppe le traitement Protopic® 0.1%, et après 3 semaines d'arrêt, les effets s'amenuisent lors de la prise d'alcool.

Notre commentaire :

Le tacrolimus est un immunosuppresseur anticalcineurine indiqué par voie cutanée dans les dermatites atopiques. Lors d'une utilisation par cette voie d'administration, un effet dit "antabuse" est décrit. L'effet antabuse est une réaction provoquée suite à l'ingestion d'alcool, qui se manifeste par des céphalées, une rougeur du visage et du tronc, des troubles digestifs, un malaise général et des troubles cardiovasculaires liés à la vasodilatation (tachycardie

réactionnelle parfois palpitations, hypotension, vertiges, asthénie voire collapsus).

Cet effet s'explique par l'effet inhibiteur du tacrolimus sur l'acétaldéhyde déshydrogénase (ALDH), enzyme responsable de la métabolisation de l'acétaldéhyde en acétate (Figure 1). Cette inhibition empêche l'élimination de l'acétaldéhyde, métabolite toxique qui s'accumule alors dans le sang et provoque l'effet antabuse décrit.

Pour mémoire, cet effet antabuse est également décrit avec d'autres médicaments comme Le métronidazole, le ketoconazole, la céphalexine (car porteuse d'une chaîne méthyltetrazole) et bien sûr le disulfirame utilisé dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance.

L'effet antabuse est d'évolution spontanément favorable et il n'existe pas de traitement spécifique. Il faut donc conseiller l'exclusion de toute consommation d'alcool en cas de traitements identifiés comme à risque.

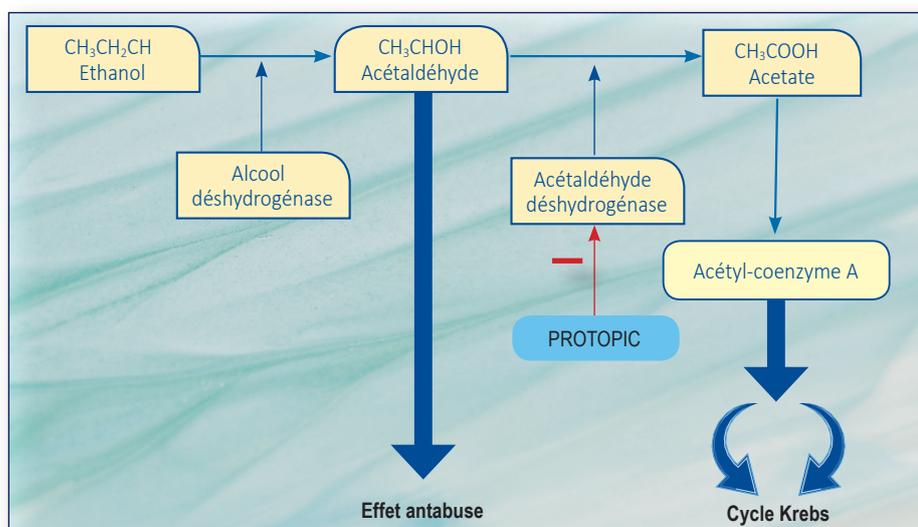


Figure 1 : Mécanisme d'action du Protopic® expliquant son effet antabuse

Références bibliographiques :

Revue Médicale Suisse année 2005 -fiche technique vigi tox n°55 nov 2014-Pharmacomédecine.org /site du collège national de pharmacologie médicale

Effet antabuse sévère aggravé par la dopamine serious "acetaldehyde syndrome" compounded by dopamine. N.Amireche ; J.-S.Petit ; E.Bankole ; A.Fournet-Fayard ; M.Appriou. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation Volume 30, Issue 2, February 2011, Pages 150-152

INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE



Spécialités à base de Donépézil (Aricept et générique)

Mise à jour de l'information concernant les troubles de la conduction cardiaque (Allongement du Qt et torsades de pointe)

- 🔑 Ajout d'un avertissement dans la rubrique Mises en garde et précautions d'emploi pour les patients : Présentant des antécédents familiaux ou un allongement de l'intervalle QTc, traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc, présentant une pathologie cardiaque à risque ou des troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie).
- 🔑 Ajout d'une précaution d'emploi en cas d'utilisation en association avec d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc
- 🔑 Ajout de « tachycardie ventriculaire polymorphe, incluant torsades de pointes et allongement de l'intervalle QTc à l'électrocardiogramme » dans la rubrique Effets indésirables.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/specialites-a-base-de-donepezil-aricept-et-generiques-mise-a-jour-de-linformation-produit-concernant-les-troubles-de-la-conduction-cardiaque-incluant-lallongement-de-lintervalle-qt-c-et-les-torsades-de-pointes>

Anagrélide (Xagrid et génériques) : Risque de thrombose en cas d'arrêt brutal

L'anagrélide est indiqué en deuxième ligne pour la réduction du nombre élevé de plaquettes chez les patients à risque atteints de thrombocythémie essentielle. Il est souligné que l'arrêt brutal du traitement doit être évité en raison du risque d'augmentation soudain du nombre de plaquettes et de complications thrombotiques potentiellement fatales, telles que l'infarctus cérébral. En cas d'interruption ou d'arrêt du traitement, la numération plaquettaire doit être contrôlée fréquemment. Il est enfin nécessaire d'indiquer aux patients comment identifier les premiers signes et symptômes évocateurs de complications thrombotiques et les alerter sur la nécessité de consulter immédiatement un médecin.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/anagrelide-xagrid-et-generiques-risque-de-thrombose-incluant-un-infarctus-cerebral-en-cas-darret-brutal-du-traitement>

Point sur l'utilisation des traitements contre le Covid-19 disponibles en accès précoce

Actuellement en France, 4 traitements font l'objet d'un accès précoce pour la prise en charge des personnes à haut risque de forme grave de Covid-19 : Xevudy, Paxlovid, Ronapreve et Evusheld. Les données de sécurité et d'efficacité de ces médicaments, sont régulièrement surveillées. Concernant Evusheld, suite aux résultats des études cliniques, la prudence s'impose avant administration chez les patients à haut risque d'évènements cardiovasculaires. Au 24 février, depuis le début de l'accès précoce, plus de 16 000 demandes ont été acceptées pour Ronapreve (préventif et curatif), plus de 14 000 pour l'Evusheld (préventif). Pour Xevudy et Paxlovid (curatif) conservant une activité neutralisante contre le variant Omicron, 4 257 et 1 500 demandes d'utilisation ont respectivement été autorisées.

<https://ansm.sante.fr/actualites/point-sur-lutilisation-des-traitements-contre-le-covid-19-disponibles-en-acces-precoce>





Le décongestionnant nasal Balsolene ne doit pas être avalé, mais inhalé

Balsolene est un médicament indiqué comme décongestionnant nasal lors des affections respiratoires banales chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans. Des erreurs ont été rapportées consistant en une ingestion accidentelle du produit par confusion avec, le plus souvent, un sirop antitussif, notamment suite à la délivrance concomitante de ces 2 produits. Les effets rapportés sont des irritations oropharyngées et douleurs gastriques.

Il faut rappeler que le mode d'administration de Balsolene se fait par fumigation : la solution doit être placée dans un bol d'eau chaude ou dans un inhalateur en plastique.

Afin d'améliorer la lisibilité de la voie d'administration, l'étui et l'étiquetage de Balsolene vont être modifiés : Mention « Ne pas avaler » inscrite en plus gros.

<https://ansm.sante.fr/actualites/le-decongestionnant-nasal-balsolene-ne-doit-pas-etre-avale-mais-inhale>



L'ANSM classe désormais les substances vénéneuses

Les substances vénéneuses regroupent les substances stupéfiantes, psychotropes ou susceptibles de présenter un danger pour la santé. La dispensation en pharmacie est soumise à prescription médicale obligatoire, et pour les médicaments stupéfiants, à la présentation d'une ordonnance « sécurisée ». L'ANSM est désormais chargée, en remplacement du ministère de la santé, de classer les substances et les médicaments destinés à la médecine humaine sur les listes I et II des substances vénéneuses, ainsi que de classer toute substance, destinée ou non à la médecine humaine, comme stupéfiant ou psychotrope. Les décisions de l'ANSM modifieront les arrêtés respectifs du 22 février 1990 correspondants. Ces arrêtés demeurant toutefois en vigueur sont consultables sur legifrance.gouv.fr.

<https://ansm.sante.fr/actualites/ansm-classe-desormais-les-substances-veneneuses>



Caractéristiques associées au risque résiduel de forme sévère de Covid-19 après un schéma vaccinal complet en France

Le groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE (Cnam et ANSM), a analysé les caractéristiques associées aux risques résiduels d'hospitalisation et de décès hospitalier liés au Covid-19 dans la population française présentant un schéma vaccinal complet entre le 1er janvier et le 31 juillet 2021, soit 28 millions de personnes. Les résultats de cette étude mettent en évidence la très faible fréquence des cas d'hospitalisation (5 354 hospitalisations) et de décès (996 décès hospitaliers) pour COVID-19 chez les personnes vaccinées. Ces risques résiduels sont fortement liés à un âge élevé, à la prise de traitements immunosuppresseurs ou corticoïdes oraux, et à la présence de plusieurs comorbidités.

<https://ansm.sante.fr/actualites/caracteristiques-associees-au-risque-residuel-de-forme-severe-de-covid-19-apres-un-schema-vaccinal-complet-en-france>



Centre Régional
de Pharmacovigilance
Marseille Provence Corse

.....

Déclarez-nous vos effets indésirables
Portail de signalement des événements sanitaires indésirables
<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

.....

Coordonnées

Pour contacter votre Centre Régional de
Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament

NICE

HÔPITAL DE CIMIEZ

📍 4 avenue Victoria, BP1179 - 06003 NICE CEDEX 1

☎ 04.92.03.47.08

📠 04.92.03.47.09

✉ pharmacovigilance@chu-nice.fr

🌐 <https://extranet.chu-nice.fr/centre-pharmacovigilance/>

MARSEILLE

HÔPITAL STE MARGUERITE

📍 270 bd de Ste Marguerite - 13274 MARSEILLE CEDEX 09

☎ 04.91.74.75.60

📠 04.91.74.07.80

✉ pharmacovigilance@ap-hm.fr

