

SOMMAIRE

Editorial

L'ANSM innove sur la
toile 1

Grossesse

Effets délétères des
médicaments en fin de
grossesse 2

A suivre

NORLEVO® et surpoids :
risque d'inefficacité 3

Vos questions

Allongement du QT avec
le citalopram et
l'escitalopram : quelles
conséquences en termes
d'interactions
médicamenteuses ? 3

Vos observations

Crises convulsives sous
thiocolchicoside 4

Entérococolite nécrosante
fulgurante et traitement par
TEGELINE® 4

Ont participé à la réalisation
de ce numéro :

M. Auffret
M. Bastide
J. Béné
J. Caron
J. Dekemp
S. Gautier
S. Lançon
J. Pamart

ERRATUM

Nul n'est à l'abri d'une erreur et, malgré des relectures attentives et nombreuses, nous avons écrit dans le dernier éditorial que le millepertuis était inhibiteur enzymatique. Il s'agit bien sûr, et vous l'aurez rectifié de vous-même, d'un inducteur enzymatique. Au temps pour nous !

EDITORIAL

L'ANSM innove sur la Toile

Vous l'avez peut-être remarqué, quelques nouveautés sont présentes sur le site internet de l'ANSM (ansm.sante.fr), avec notamment :

- La possibilité (enfin, diront certains) de déclarer vos effets indésirables « en ligne » ! Désormais un nouvel onglet apparaît sur la page d'accueil du site, permettant aux professionnels de santé, aux patients, ainsi qu'aux laboratoires pharmaceutiques de déclarer un effet indésirable, en quelques clics. L'observation se complète via le site internet et l'indication de votre numéro de département permet le transfert instantané de votre observation au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez. Il vous est également possible d'ajouter à cette observation des documents en pièces jointes (comptes rendus d'hospitalisation ou de consultations, résultats de bilans biologiques, imagerie médicale...);

- La présence d'une nouvelle source d'information sur le médicament dénommée « Base de données publique des médicaments », à destination du grand public et des professionnels de santé. Cette base de données permet d'accéder, à partir du nom de spécialité du médicament ou de sa dénomination commune internationale, à des données « administratives et scientifiques ». Le premier volet, correspondant à la « Fiche Info », permet d'accéder aux données « administratives » du médicament, à savoir la date d'AMM, le SMR, l'ASMR, etc. Le deuxième onglet donne accès au Résumé des Caractéristiques du Produit officiel (RCP) mais également à la notice du médicament, ce qui peut s'avérer utile pour certains patients (les RCP et notices des AMM européennes issues de la procédure d'enregistrement dite centralisée n'étant pas sous la maîtrise de l'ANSM, ces documents sont accessibles grâce à un lien qui renvoie sur le site de l'Agence Européenne du Médicament - EMA);

- D'autres nouveautés ont également vu le jour avec notamment un nouveau moteur de recherche, un compte Twitter – pour les plus initiés –, et la création d'un lien spécifique dédié aux Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU);

- Citons enfin la publication du numéro 1 de la newsletter du guichet innovation, dans la continuité du bulletin « Initiatives – Innovation ». Cette lettre portera sur des informations à la fois scientifiques et réglementaires sur les porteurs de projets et les structures d'accompagnement de la recherche et de l'innovation des produits de santé.

A découvrir !

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

Par mail : pharmacovigilance@chru-lille.fr

Grossesse

Effets délétères des médicaments en fin de grossesse

Lorsque l'on évoque la prise de médicaments pendant la grossesse, les inquiétudes des parents et de certains professionnels de santé portent souvent sur leur effet malformatif, les atteintes morphologiques se créant principalement pendant la phase embryonnaire dite d'organogénèse du 13^{ème} au 56^{ème} jour après la conception.

Or, la prise de médicaments par la mère peut être responsable d'autres effets délétères pour l'enfant à venir ou le nouveau-né. En effet, pendant la phase fœtale (phase débutant lorsque la morphogénèse est terminée et au cours de laquelle s'effectuent, et ce jusqu'à l'accouchement, la croissance, la maturation et la différenciation des différents organes), les médicaments pris par la maman peuvent être responsables d'effets dits fœtotoxiques. Ces effets sont le plus souvent directement en rapport avec les propriétés pharmacologiques des médicaments reçues par la maman et vont s'exercer sur le fœtus mais aussi, après la naissance, chez le nouveau-né exposé jusqu'à l'accouchement. Classiquement sont décrits des effets fœtotoxiques avec les bêtabloqueurs, les AINS, les glucocorticoïdes, les antidépresseurs, les IEC et ARAII, etc. qui peuvent, pour certains d'entre eux, être parfois de révélation tardive après la naissance.

Un cas inhabituel et intéressant nous a été récemment rapporté au CRPV, concernant un bébé prématuré dont la maman avait été traitée pendant toute la grossesse par de l'azathioprine (IMUREL®) et de la méسالazine (FIVASA®) dans le cadre d'une maladie de Crohn. Cet enfant a présenté dès la naissance une anémie (hémoglobine : 10,6 g/dl) et une neutropénie (500/mm³).

L'hématotoxicité de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine (6MP) est bien connue (des leucopénies et/ou thrombocytopénies sont fréquemment rapportées chez les patients traités et plus rarement des anémies), liée en grande partie à l'effet myélosuppresseur de leurs métabolites 6 thioguanine-nucléotides (6TGN). Pour rappel, l'azathioprine (AZA) est rapidement métabolisée dans l'organisme par une réaction non enzymatique en 6 mercaptopurine (6MP). La 6MP est ensuite elle-même métabolisée selon plusieurs voies enzymatiques compétitives. Une d'entre elles conduit à la formation de métabolites actifs, les 6TGN par l'intermédiaire de l'hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase (HGPRT). Une autre voie transforme la 6MP en dérivé méthylé par l'intermédiaire de la thiopurine S méthyltransférase (TPMT). Il existe une relation inverse entre l'activité de la TPMT et le taux de 6TGN. Plus l'activité TPMT est faible, plus le taux de 6TGN est élevé. Les taux de 6TGN décroissent de manière significative chez la femme enceinte en raison d'une plus forte activité TPMT.

En ce qui concerne plus particulièrement la grossesse, un article (1) a mesuré l'exposition du fœtus aux thiopurines (AZA et 6MP). Dans cette étude portant sur 30 femmes enceintes traitées par AZA ou 6MP, les auteurs ont effectué des dosages sanguins maternels des 6TGN à la fin de chaque trimestre et à la délivrance, et chez les nouveaux-nés dans le sang du cordon au moment de la délivrance. On retrouve chez tous les bébés des taux non négligeables de 6TGN, corrélés positivement avec les taux de la maman et correspondant (en moyenne) à la moitié des taux maternels. Pour 16 bébés, un dosage d'hémoglobine a été effectué et a montré que 10 d'entre eux présentaient une anémie (dont 2 qui avaient conjointement une thrombocytopénie). Or, les concentrations érythrocytaires moyennes en 6TGN de ces 10 bébés étaient plus élevées que celles des bébés non anémiés (100 versus 35 pmol/8x10⁸ RBC (red blood cell)). Une étude expérimentale (2) ayant montré que le placenta ne métabolisait pas la 6MP, les métabolites retrouvés chez le fœtus sont donc vraisemblablement issus du métabolisme maternel, ce d'autant que l'AZA et la 6MP ne traversent pas la barrière placentaire.

Par ailleurs, la **mésالazine** exerce principalement une action locale au niveau intestinal mais, lors des traitements au long cours, 20% de la dose administrée est absorbée et passe donc dans la circulation systémique. Or, la **mésالazine**, par un mécanisme discuté, est susceptible d'augmenter la formation de 6TGN et d'accroître ainsi le risque de myélotoxicité (4).

Une bonne connaissance des effets pharmacologiques (pharmacodynamiques et pharmacocinétiques) des traitements reçus par la maman pendant la grossesse s'avère donc indispensable afin de pouvoir anticiper d'éventuels effets fœtotoxiques et néonataux.

(1) *Gut* 2014 ;63:451-7

(2) *Reprod Toxicol* 2011;32:349-53

(3) *Endocr Rev* 2009;30:753-89. doi: 10.1210/er.2008-0014. Epub 2009 Oct 16

(4) *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:251-7

Vos questions :

Allongement du QT avec le citalopram et l'escitalopram : quelles conséquences en termes d'interactions médicamenteuses ?

Le citalopram (SEROPRAM®) et l'escitalopram (SEROPLEX®), énantiomère actif du citalopram, sont deux antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine pour lesquels l'ANSM a déjà communiqué, à plusieurs reprises, des recommandations de prescription en raison de la mise en évidence, avec ces produits, d'un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT. Cet effet serait dû à un métabolite de ces molécules, le didesméthylcitalopram qui, en inhibant les canaux potassiques et calciques cardiaques, pourrait entraîner, à forte concentration, une bradycardie, un allongement du QT et la survenue de torsades de pointes (1). La formation du métabolite se ferait principalement au niveau hépatique, via l'isoenzyme CYP2C19. Or, il existe un polymorphisme génétique de cet isoenzyme qui pourrait expliquer des variations interindividuelles susceptibles de conduire, dans le cas d'un métaboliseur rapide et/ou à forte posologie, à un taux sérique élevé de didesméthylcitalopram, favorisant ces complications cardiaques.

Les dernières recommandations concernant l'allongement de l'espace QT ont conduit à réduire la posologie quotidienne maximale de ces molécules, qui ne doit désormais pas être supérieure à 40 mg, voire 20 mg chez certains patients à risque comme les insuffisants hépatiques. Ces traitements sont par ailleurs contre indiqués chez les patients présentant un allongement acquis ou congénital de l'espace QT. De plus, la prudence est nécessaire chez les patients à haut risque de développer des torsades de pointes (infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque congestive etc.).

Enfin, le citalopram et l'escitalopram sont, sur décisions européenne de 2011, **contre indiqués avec tous les médicaments connus pour être responsables d'un allongement de l'espace QT** (3). La liste complète de ces médicaments peut être consultée sur le site de l'ANSM (3).

Au total, la prescription ou la délivrance de citalopram et d'escitalopram nécessite de tenir compte des antécédents du patient, de respecter les posologies maximales préconisées et de s'informer des traitements concomitants qui seront pris. Inversement, chez un patient traité par citalopram ou

escitalopram, les différents acteurs de santé du patient doivent veiller au respect des contre-indications du produit, notamment en termes d'interactions avec les médicaments allongeant l'intervalle QT.

(1) *J Med Toxicol* 2008 ;4:101-5

(2) <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Citalopram-et-escitalopram-Allongement-dose-dependant-de-l-intervalle-QT-Lettre-aux-professionnels-de-sante-information-actualisee-le-9-12-2011>

(3) http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2a67d62293cf0d02cf55a51330ce74b9.pdf

A suivre...

NORLEVO® et surpoids : risque d'inefficacité

Le NORLEVO® (lévonorgestrel) ou « pilule du lendemain » est utilisé dans le cadre d'une contraception d'urgence qui agit en retardant l'ovulation. Il est dispensé sans prescription médicale dans les pharmacies, les centres de planning et d'éducation familiale et dans les infirmeries scolaires.

A la suite d'une publication (1) rapportant une moindre efficacité du lévonorgestrel chez les femmes obèses, le laboratoire HRA Pharma, qui commercialise le NORLEVO®, a soumis à l'évaluation européenne les données issues de 2 larges études cliniques. L'évaluation, finalisée en novembre 2013, a confirmé que l'efficacité du lévonorgestrel était réduite chez les femmes de plus de 75 kg et que cette molécule était inefficace chez les femmes ayant un poids supérieur à 80 kg.

L'ANSM recommande désormais que les femmes pesant plus de 80 kg et ayant besoin d'une contraception d'urgence n'utilisent plus de lévonorgestrel, mais consultent le plus rapidement possible leur médecin afin d'envisager une des 2 autres alternatives soumises à prescription médicale (2): mise en place d'un dispositif intra utérin au cuivre ou prescription d'une pilule d'urgence, l'ulipristal 30 mg (ELLAONE®).

Signalons cependant que la publication sur laquelle s'appuie la décision concernant le lévonorgestrel (1) rapportait aussi, mais dans une moindre mesure, une moins bonne efficacité de l'ulipristal en cas d'obésité et une inefficacité totale en cas d'obésité sévère. On peut donc s'attendre également, dans un futur proche, à une restriction des indications en ce qui concerne l'ulipristal...

(1) *Contraception* 2011;84:363-7

(2) <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/NORLEVO-levonorgestrel-un-effet-contraceptif-reduit-chez-les-femmes-dont-le-poids-est-superieur-ou-egal-a-75-kg-Point-d-information>

Vos Observations : Crises convulsives sous thiocolchicoside

Une jeune femme de 32 ans, présentant parmi ses antécédents une épilepsie temporale gauche bien équilibrée par le traitement antiépileptique, une tachycardie sinusale et un asthme allergique, est traitée au long cours par ZONEGRAN® (zonisamide) 300 mg/j, KEPPRA® (lévétiracétam) 3 g/j, URBANYL® (clobazam) 20 mg/j, PROCORALAN® (ivabradine) 7,5 mg/j, cétirizine 10 mg/j, et SYMBICORT® (budésonide). Le 1^{er} juillet 2013, un traitement par MIOREL® (thiocolchicoside) est prescrit dans le cadre de lombalgies. A partir de cette date, des crises d'épilepsie répétées surviennent (au moins une par jour) et la patiente est finalement hospitalisée le 27 juillet pour une crise d'épilepsie généralisée. Le MIOREL® est alors arrêté et du LAMICTAL® (lamotrigine) 25 mg/j est instauré, s'accompagnant de la disparition des crises d'épilepsie.

Nos commentaires : Le thiocolchicoside peut effectivement être à l'origine de convulsions ou de récurrences de crises convulsives chez des patients épileptiques traités efficacement.

Dans la littérature, une dizaine de cas de crises d'épilepsie sous thiocolchicoside sont décrits (1 et 2), dont certains chez des patients aux antécédents de crises d'épilepsie mais qui n'avaient plus présenté de crises depuis des années (2).

La Base Nationale de Pharmacovigilance comporte une quinzaine de cas de convulsions chez des patients ayant reçu du thiocolchicoside. Dans deux de ces cas, le thiocolchicoside était le seul médicament considéré comme suspect : ces deux cas concernaient des patients épileptiques bien équilibrés jusqu'alors et pour lesquels l'arrêt du thiocolchicoside avait permis la guérison des symptômes. Dans tous ces cas, les délais de survenue de ces crises sont rapides, de quelques heures à dix jours après l'introduction du traitement. Le mécanisme impliqué dans ces effets indésirables reste mal connu et plusieurs hypothèses sont évoquées impliquant des actions directes ou indirectes du thiocolchicoside sur certains sous-types de récepteurs GABA_A (1).

Cet effet indésirable, qui reste cependant rare, mérite à notre avis d'être connu.

(1) Epileptic seizure after treatment with thiocolchicoside. Ther Clin Risk Manag 2009;5:635-7

(2) Epileptic seizures after treatment with thiocolchicoside. Epilepsia 2001;42:1084-6

Entérocolite nécrosante fulgurante et traitement par TEGELINE®

Un bébé prématuré, né à 34 semaines d'aménorrhée et 3 jours (poids : 2250 gr – taille : 40 cm) d'une mère atteinte d'un purpura thrombopénique auto-immun, présente au troisième jour de vie (J3) une thrombopénie (plaquettes à 23 G/l). Un traitement basé sur une cure de 48 heures de TEGELINE® (immunoglobuline humaine normale) est débuté à J4. A J5, le taux de plaquettes remonte à 73G/l. Ce même jour (J5) à 5 heures du matin, le bébé présente des rectorragies et est mis en arrêt alimentaire (il était alimenté par lait maternel). Le bilan infectieux s'avère négatif. Dans les heures qui suivent, l'état clinique du bébé se dégrade rapidement avec installation en fin de matinée d'un état de choc, alors que les images radiologiques montrent une pneumatose intestinale. Le bébé est alors transféré en réanimation où il est intubé, ventilé, mis sous antibiotiques et sous traitement inotrope positif et remplissage, en raison d'un état de choc réfractaire. Sur le plan digestif, l'entérocolite nécrosante évolue très rapidement avec apparition de flamèches (signe de gravité) et nécessite une prise en charge chirurgicale qui va révéler un intestin grêle préperforatif sur sa quasi-totalité avec une thrombose veineuse dans le méso et un côlon transverse nécrosé et perforé. Les prélèvements bactériologiques réalisés sur l'hémostase reviennent positifs à E.Coli. Sur le plan hématologique, on note en plus de la thrombopénie une coagulation intravasculaire disséminée et une anémie. Au décours de la chirurgie, une importante dégradation cardiorespiratoire intervient avec une bradycardie extrême et le bébé décède d'un arrêt cardiaque.

Nos commentaires : La physiopathologie de l'entérocolite nécrosante est en général multifactorielle ; elle implique des causes ischémiques et/ou infectieuses, mais il existe aussi des facteurs de risque, incluant notamment la prématurité (en raison de l'immaturité intestinale et de la prolifération bactérienne) (1) et le faible poids de naissance. Les modifications du débit sanguin au niveau intestinal constituent par ailleurs un facteur majeur de survenue d'une entérocolite nécrosante. Or, les perfusions d'immunoglobulines peuvent interférer sur le débit sanguin intestinal car elles provoquent rapidement après l'administration une augmentation plasmatique des cytokines pro inflammatoires pouvant modifier la tonicité vasculaire. De plus, les solutions d'immunoglobulines sont hypervisqueuses ce qui augmente le risque de thrombose, notamment intestinale. La littérature médicale rapporte ainsi plusieurs cas d'entérocolites nécrosantes chez des bébés prématurés traités par immunoglobulines. Ainsi, une étude rétrospective (2) sur 167 bébés ayant reçu des immunoglobulines dans le cadre d'un ictère hémolytique d'origine iso-immune a rapporté 11 cas d'entérocolites nécrosantes (contre 1 seul cas dans le groupe des 325 bébés n'ayant pas reçu d'immunoglobulines). La survenue de ces entérocolites nécrosantes a eu lieu entre 2 et 96 heures après l'administration des immunoglobulines.

Cet événement indésirable grave, qui ne figure pas dans la monographie française, mérite d'être connu et doit inciter à la prudence dans la prescription d'immunoglobulines chez un bébé. Les indications doivent donc être bien pesées. Par ailleurs, pour réduire les effets liés à l'hyperviscosité de la solution d'immunoglobuline, la perfusion doit être lente d'une durée d'au moins 4 heures.

(1) Acta Paediatr 2009;98:1214-7 ; (2) Pediatrics 2010;125:139-44