

SOMMAIRE

Editorial

De l'évaluation du nombre de 1
morts liés aux médicaments

Vos questions

Zolpidem et compulsions 2
alimentaires ?

Vos observations

Osetamivir et élévation des 2
plaquettes

Littératures

ISRS et grossesse 3

Chimiothérapie et troubles 4
cognitifs

Ont participé à la réalisation
de ce numéro :

M. Auffret
J. Béné
D. Brasselet
J. Caron
J. Dekemp
L. Gaboriau
S. Gautier
J. Pamart
L. Rousselet

EDITORIAL – De l'évaluation du nombre de morts liés aux médicaments...

Aucun professionnel de santé n'ignore désormais que la dompéridone, antiémétique ancien, est associée à des augmentations de l'intervalle QT et à la survenue, rare mais potentiellement grave, de troubles du rythme cardiaque pouvant être à l'origine de mort subite.

Ce risque, retrouvé expérimentalement chez l'animal, avait été mis en évidence il y a bien longtemps pour la voie IV et à forte dose chez l'homme, mais est moins bien décrit pour la voie orale où il serait principalement présent chez les patients de plus de 60 ans et/ou en cas de facteurs de risque associés d'allongement du QT. Ces données ont amené à modifier profondément les modalités de prescription de ce médicament, désormais indiqué uniquement pour le "soulagement des symptômes de type nausées et vomissements", à une dose maximale de 30 mg/j par voie orale et pour une durée de traitement limitée à une semaine. Ces modifications sont assorties de nouvelles contre-indications chez les patients présentant un risque de troubles du rythme cardiaque (affections qui allongent ou pourraient modifier la conduction cardiaque, affections cardiaques sous-jacentes, prise concomitante de certains médicaments allongeant l'intervalle QT, inhibiteurs du cytochrome P450 3A4, insuffisance hépatique modérée ou sévère).

Une équipe française a tenté d'évaluer le nombre de morts associé à l'utilisation de la dompéridone et le résultat (231 morts en 2012) a fait couler beaucoup d'encre¹ :

- Sur le fond, puisque cette estimation statistique a été réalisée à partir d'un savant calcul de fraction de risque attribuable, qui fait appel à des données d'exposition de la population générale (approximativement calculées à partir du nombre de boîtes vendues par les firmes pharmaceutiques sur la période d'étude, d'une posologie moyenne journalière, d'un délai moyen de traitement, d'ailleurs différent selon les pays, et d'une pondération par les données d'un échantillon représentatif de la population française, au 1/97^{ème}, pris en charge par la sécurité sociale). On relèvera dès lors toutes les approximations qui ont permis d'aboutir à ce chiffre de 231 morts.

- Sur la forme ensuite, parce que ces 231 morts « statistiques » pour l'année 2012 sont brandis comme la raison d'un nécessaire retrait du marché de ce médicament, et amènent à inquiéter de façon excessive des patients et des médecins parfois démunis (3 millions de personnes auraient été exposées en 2012).

Il n'est pas dans notre intention, dans cet éditorial, de prendre la défense de la dompéridone, assurément trop prescrite. Cependant, à l'heure où les scandales sanitaires défraient la chronique régulièrement, l'évaluation du bénéfice/risque d'un médicament requiert, plus que jamais, l'exploitation de données rigoureuses, qui seules nous semblent à même de fournir une information objective aux professionnels de santé et aux patients.

(1) *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24:543-7.

5^{ème} Journée Régionale de Pharmacovigilance/Addictovigilance

le 8 octobre 2015 de 9h00 à 17h00 sur le thème

« Pharmacovigilance et Hépto-Gastroentérologie »

Vous pouvez vous inscrire (gratuitement) à l'aide du coupon ci-joint.

Nous vous y attendons nombreux.

Vos Observations :

Une femme âgée de 45 ans a pour antécédent une infection par le VIH, diagnostiquée en juin 2014, et une thrombopénie chronique prise en charge régulièrement par immunoglobulines intraveineuses. Elle est traitée par Truvada® (emtricitabine, ténofovir) et Prezista® (darunavir) depuis septembre 2014. A la suite d'un prurit sous Prezista®, cette molécule est arrêtée en février 2015 et remplacée par du Tivicay® (dolutégravir). Le 11 février 2015, en raison d'une infection grippale, un traitement par Tamiflu® (oseltamivir) est instauré jusqu'au 16 février 2015. De manière surprenante, une normalisation du taux de plaquettes à 213 G/l est constatée le 19 février 2015. Dans les jours qui suivront, le taux de plaquettes diminuera progressivement avec le 23 février un taux de plaquettes à 71 G/l et le 27 février à 27 G/l nécessitant une injection d'immunoglobulines.

Aucune mention d'un risque de thrombocytose (ou d'élévation du taux de plaquettes) n'est présente dans les monographies française et internationales du Tamiflu® ou des antirétroviraux pris par cette patiente. Cependant, plusieurs arguments laissent penser que l'oseltamivir ait pu agir sur cette lignée sanguine.

Dans la littérature, nous retrouvons deux observations d'élévation des plaquettes lors de traitement par oseltamivir. Le premier cas décrit une jeune patiente de 13 ans atteinte de purpura thrombopénique idiopathique qui a présenté un épisode de grippe de type A (H1N1).¹ Cette patiente a été traitée par oseltamivir 75 mg 2 fois par jour pendant 5 jours. Le taux de plaquettes a été surveillé de manière quotidienne pendant les 30 jours suivant l'instauration de l'oseltamivir. On constatait alors, par hasard, une augmentation significative du taux de plaquettes passant en quelques jours de 32 G/l à 520 G/l sans administration de culots plaquettaires. Au 16^{ème} jour après la fin du traitement par oseltamivir, le taux de plaquettes avait diminué à 97 G/l. Dans le second cas, un patient de 69 ans atteint de thrombocytopenie immune, résistante aux traitements par corticostéroïdes, rituximab, danazol et vindésine était traité délibérément par oseltamivir 75 mg 2 fois par jour durant 5 jours pour endiguer sa thrombocytopenie². Le taux de plaquettes a alors augmenté en trois semaines passant de 16 G/l à 111 G/l.

Le mécanisme par lequel l'oseltamivir serait susceptible d'élever le taux des plaquettes n'est pas élucidé. Tout au plus peut-on signaler que l'oseltamivir, inhibiteur de la neuraminidase, empêche le clivage de l'acide sialique. Or, il a été montré, dans un modèle murin, que les anticorps anti-plaquettes retrouvés dans le cadre de thrombopénie auto-immune provoqueraient le clivage de l'acide sialique plaquettaire.

Par ailleurs, il est intéressant de noter qu'un essai clinique est en cours en Chine pour évaluer l'association oseltamivir + dexaméthasone versus dexaméthasone seule dans le traitement de la thrombopénie immune³.

Cette observation reste surprenante et ne doit bien sûr pas inciter les praticiens à utiliser l'oseltamivir dans le traitement des thrombopénies chroniques idiopathiques en l'absence de données plus complètes. Elle rappelle cependant que les effets secondaires des médicaments sont imprévisibles ... et peuvent même dans de rares cas être bénéfiques !

¹ Alioglu B et al, Pathophysiol Haemost Thromb. 2010;37:55-8.

² Shao L et al Platelets. 2014 ;28:1-3.

³<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01965626?term=oseltamivir+thrombocytopenia&rank=1>

Question : zolpidem et compulsions alimentaires

Lors d'une consultation, une patiente, traitée par Stilnox® pour des troubles du sommeil, à la posologie d'un demi-comprimé le soir, et suivie pour un diabète et une dyslipidémie, signale des « compulsions alimentaires » apparues la nuit depuis l'introduction du zolpidem, avec une amnésie totale des faits. La patiente prend conscience de cette prise alimentaire le lendemain matin, en constatant le désordre de sa cuisine. On note que le zolpidem a été débuté depuis un an environ et que le reste de son traitement comprend : Lévothyrox® (lévothyroxine), Lipanthyl® (fénofibrate), desmopressine, hydrocortisone et Doliprane® (paracétamol).

La monographie française du Stilnox® mentionne des troubles du comportement, des délires et un risque de somnambulisme de fréquence indéterminée. Les monographies internationales mentionnent plus explicitement des prises de nourriture pendant l'endormissement appelées « troubles alimentaires liés au sommeil » pour *Sleep Related Eating Disorder* (SRED). Ils surviennent le plus souvent lors de la prise concomitante d'alcool (ce qui n'était pas le cas chez cette patiente), d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central ou lors d'un surdosage en Stilnox®. D'un point de vue pharmacocinétique, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 0,5 à 3 heures après une administration orale de zolpidem, ce qui est compatible avec le délai de survenue des « compulsions alimentaires » de cette patiente.

Dans la littérature, on retrouve de nombreux cas de SRED sous zolpidem. Les délais de survenue sont généralement assez rapides, entre 15 minutes et une heure après la prise. La durée de ces troubles est comprise entre 2 et 6 heures. Un cas assez proche de celui de cette patiente concerne une femme de 51 ans qui a présenté des épisodes de SRED, une à deux heures après l'endormissement. Le zolpidem avait été instauré quelques semaines auparavant. La patiente quittait la chambre à coucher pour aller à la cuisine et manger des grandes quantités de nourritures. Le lendemain matin, elle retrouvait sa cuisine en désordre et avait complètement oublié les événements de la veille. Le traitement par zolpidem avait alors été arrêté progressivement et les symptômes avaient rapidement régressé.

Aucun cas de SRED sous zolpidem n'est retrouvé dans la Base Nationale de Pharmacovigilance.

Le mécanisme d'action n'est pas encore tout à fait connu mais il serait lié à l'effet du zolpidem, agoniste des récepteurs GABA_A, au niveau du pallidum ventral, zone impliquée dans les comportements compulsifs. Par ailleurs, une théorie met en avant la présence de « *cerebral pattern generators* » (« CPG »), un réseau neuronal pouvant potentiellement contrôler les comportements moteurs innés essentiels pour la survie tels que l'alimentation et la locomotion. La liaison du zolpidem sur les récepteurs GABA_A au niveau cortical provoquerait la libération de ces « GPC » induisant ainsi des troubles du comportement de type somnambulisme ou SRED [1].

Ces cas de SRED sont à rapprocher des observations d'amnésie automatisée décrits avec les benzodiazépines hypnotiques telles que flunitrazepam et triazolam [2].

Au final, cet effet indésirable inattendu du zolpidem, certainement sous notifié ou décelé tardivement comme pour cette patiente, mérite d'être gardé en mémoire.

[1] Hoque R et al. Journal of clinical sleep medicine 2009; 5:471-476. ;

[2] Goull JP, Anger JP. Annales de Toxicologie Analytique 2002;14:381-9.

Littérature : Effet tératogène des ISRS...suite (et fin ?)

La dépression est une pathologie courante pendant la grossesse et les ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) sont les antidépresseurs les plus utilisés au cours de cette période. Un autre antidépresseur, la venlafaxine (inhibiteur mixte de la recapture de sérotonine et de noradrénaline) constitue une alternative aux ISRS chez les femmes enceintes. L'innocuité de ces traitements au cours de la grossesse fait débat depuis plusieurs années, avec particulièrement une incertitude sur la possibilité de survenue de malformations cardiaques avec la paroxétine.

Dans ce cadre, les résultats d'une étude de cohorte visant à évaluer le risque de malformations associées à la prise d'ISRS ou de venlafaxine au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse, viennent d'être publiés. La particularité de cette étude réside dans sa méthodologie puisqu'un ajustement selon les facteurs familiaux a été réalisé.

Pour cela, les auteurs ont identifié à partir des registres nationaux des naissances, toutes les femmes de 5 pays nordiques (Danemark, Finlande, Islande, Norvège, Suède) ayant accouché entre 1996 et 2010 dans chacun de ces pays. Les médicaments dispensés ont également été répertoriés. Etaient pris en compte les médicaments suivants : fluoxétine, citalopram, paroxétine, sertraline, fluvoxamine, escitalopram et venlafaxine (le citalopram et la sertraline étant les plus utilisés). Une exposition au 1^{er} trimestre de grossesse était définie par une prescription de l'une de ces molécules dispensée entre les 30 jours précédant la date des dernières règles et la fin du 1^{er} trimestre de grossesse. Les malformations devaient avoir été diagnostiquées dans l'année suivant la naissance de l'enfant. Certaines malformations ont été considérées individuellement, notamment les malformations cardio-vasculaires.

Dans cette cohorte, réunissant 2 303 647 naissances, 1,6 % des enfants avaient été exposés aux ISRS ou à la venlafaxine *in utero*. Parmi eux, 3,7 % présentaient une malformation versus 3,2 % parmi les enfants non exposés (Odds Ratio (OR) ajusté = 1,13 ; IC 95 % = [1,05-1,20]). Plus particulièrement, concernant les malformations cardiaques, on retrouvait un taux de 1,5 % parmi les enfants exposés *in utero* versus 1,2 % chez les patients non-exposés (OR ajusté = 1,15 ; IC 95 % = [1,05-1,26]). Des OR significatifs étaient également retrouvés avec certaines malformations prises individuellement : omphalocèle, pied bot.

Afin d'ajuster ces résultats sur de potentiels cofacteurs familiaux, une analyse secondaire a été réalisée à partir des femmes ayant eu au moins 2 enfants dans la période de suivi, dont au moins 1 enfant discordant en termes d'exposition et en termes d'issue de grossesse (*ie : enfant non exposé et non porteur de malformation*). Dans cette analyse secondaire, l'association entre l'exposition *in utero* aux ISRS et la survenue de malformations n'est plus significative (OR = 1,06 ; IC 95 % [0.91-1.24]). Il en est de même avec les malformations ayant des OR significatifs lors de l'analyse principale.

En ce qui concerne la venlafaxine, aucune association avec des malformations n'a été mise en évidence.

Dans cette étude de large ampleur, les auteurs reconnaissent comme limite un manque d'information sur les grossesses qui n'ont pas été menées à terme (Interruption Thérapeutique de Grossesse, Fausse Couche, Mort In Utero). Cette étude réalisée à partir de bases de données ne permet par ailleurs pas de prendre en compte l'adhérence de la patiente au traitement, et ainsi l'exposition réelle de l'enfant *in utero*.

Néanmoins, cette large cohorte prospective ne retient aucun effet tératogène des ISRS, et souligne l'importance de la prise en compte des cofacteurs familiaux et ceux liés au mode de vie des patientes enceintes dans l'évaluation du risque tératogène et/ou foetotoxique des médicaments. Au total, si un traitement antidépresseur est jugé nécessaire pendant la grossesse, les ISRS restent parmi les molécules à envisager en 1^{ère} intention (notamment le citalopram et la sertraline).

Réf : *BMJ* 2015 ;350 :41798

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

Littérature : Chimiothérapie-anticancéreux et troubles cognitifs

Ces dernières années nous avons reçu plusieurs questions concernant l'apparition de troubles cognitifs survenus après chimiothérapie. Ce problème a surtout été évoqué dans le cadre du cancer du sein, et plus rarement dans d'autres types de cancers (testicule, lymphome...). La question récurrente, et encore débattue à ce jour, est de savoir si ces troubles sont liés à la chimiothérapie ou au cancer lui-même.

Les études cliniques consacrées à ce problème constatent effectivement une altération cognitive significative au cours du traitement par chimiothérapie. Néanmoins cette altération est le plus souvent légère à modérée, les patients concernés présentant des altérations cognitives le plus souvent compatibles avec leur sexe et leur âge. Ces altérations cognitives surviendraient chez 17 à 78 % des patients selon les études et leurs méthodologies, mais l'incidence moyenne est probablement de l'ordre de 30 à 35 %. Plus précisément, environ 30 % des patients atteints de cancer souffriraient de troubles cognitifs avant chimiothérapie, 75 % pendant le traitement, et 35 % au cours des mois voire des années suivant la fin des cures¹. La présence de troubles cognitifs avant traitement laisse penser que la chimiothérapie ne serait pas seule responsable des symptômes, ceux-ci pouvant alors être liés à des facteurs de risque communs avec le cancer, ou causés par le cancer lui-même. Ces troubles concernent généralement les fonctions exécutives, la mémoire, les fonctions psychomotrices et l'attention^{1,2}. Si en général ces troubles régressent avec le temps, il semble que chez certains patients, ils puissent persister plusieurs années, voire être définitifs, sans que l'on puisse prédire cette évolution¹. En revanche, le risque de démence ne paraît pas significativement augmenté en l'état actuel des connaissances, bien que les études ne permettent pas d'exclure totalement cette hypothèse (dans plusieurs d'entre elles, la durée de suivi n'excédait pas 6 à 11 ans)³. L'hormonothérapie du cancer entraînerait également des troubles cognitifs et son association avec la chimiothérapie provoquerait une altération supérieure à celle associée à chacun de ces traitements utilisé seul¹.

Plusieurs études ont montré une altération structurale et fonctionnelle du cerveau après un traitement par chimiothérapie. Ainsi, après un mois de traitement, on constate une perte de volume de matière grise diffuse dans les régions frontale, temporale, pariétale et occipitale. A un an du traitement, il existe un rétablissement partiel de la matière grise endommagée, et la diminution de volume ne demeure significative que dans les régions fronto-temporales, de façon bilatérale⁴. Ces variations de volume de matière grise sont corrélées aux performances cognitives notamment en termes de vitesse de réflexion, de mémoire de travail et de mémoire visuelle⁴. Il existe également des atrophies diffuses et focales de matière blanche. Les altérations fonctionnelles quant à elles se manifestent, par exemple, par une hypo-activation cérébrale en IRMf lors d'activités multitâches.

Les mécanismes en cause dans ces troubles cognitifs sont mal connus et plusieurs hypothèses ont été proposées :

- Des polymorphismes des transporteurs (MDR1 notamment) au niveau de la barrière hémato-encéphalique entraîneraient une augmentation de concentration des principes actifs cytotoxiques dans le système nerveux central ;
- Le stress oxydatif et l'atteinte des télomères seraient associés à la fois à une altération des performances cognitives et au cancer, ce mécanisme pourrait expliquer l'observation de dysfonctionnements cognitifs avant toute chimiothérapie ;
- Les réactions d'inflammation chronique liées tant au cancer qu'à la chimiothérapie seraient également impliquées via l'augmentation du TNF α et des interleukines (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 et IL-10) ;
- La diminution des œstrogènes ou de la testostérone est associée à une dégradation des fonctions cognitives, or les chimiothérapies et hormonothérapies utilisées dans le cancer conduisent souvent à de telles diminutions ;
- Il existerait enfin plusieurs facteurs de susceptibilité génétique :
 - o Le plus étudié est l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E, qui est associé à une augmentation de risque de maladie d'Alzheimer, ainsi qu'à une moins bonne récupération en cas de lésion neuronale dans les AVC et les traumatismes cérébraux. Dans les suites d'une chimiothérapie, cet allèle est associé à une baisse des performances cognitives dans les domaines de la mémoire visuelle, l'habileté spatiale et le fonctionnement psychomoteur^{1,6}.
 - o Le polymorphisme de la Catechol-O-Methyl-Transferase (Met158Val) augmenterait également le risque de trouble cognitif post-chimiothérapie^{1,6}.

A l'heure actuelle, peu de facteurs de risque ont été identifiés, en-dehors de ces quelques polymorphismes génétiques. L'importance de la dose de chimiothérapie administrée et le nombre de cures en feraient partie, de même qu'une faible réserve cognitive, bien que ce point reste discuté².

Au final, si la littérature reste parfois contradictoire sur certains points, on peut conclure qu'il existe un risque, pendant le traitement par chimiothérapie anticancéreuse, d'altération légère à modérée des fonctions cognitives, rarement durable et d'origine probablement multifactorielle, imputable vraisemblablement aux effets conjugués de la maladie et de la chimiothérapie.

¹ Janelsins MC, et al. *Int Rev Psychiatry* 2014;1 102-113 ; ² O'Farell E, et al. *Current Oncology Reports* 2013; 15 : 260-269;

³ Koppelmans V, et al. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2013; 88 : 87-101; ⁴ Lepage C, et al. *SpringerPlus* 2014 ; 3:444; ⁵ Deprez S, et al. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32 : 2031-38; ⁶ Ahles TA, Saykin AJ. *Nature Reviews Cancer* 2007 ;7 : 192-201

PROGRAMME

5^{ème} Journée Régionale de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance 8 Octobre 2015

« Pharmacovigilance et Hépatogastroentérologie »

Amphithéâtre Curie de la faculté de Pharmacie
Rue du Pr Laguesse Lille

8h45 - Accueil des participants.

9h15 - Introduction (Docteur Jean Yves Grall, directeur de l'ARS Nord-Pas de Calais ; Professeur Damien Cuny, doyen de la faculté de pharmacie ; Professeur Régis Bordet, directeur du CRPV et du CEIP)

9h30 - 11h00 : Pharmacovigilance

- Antiémétiques et QT (Dr Rochoy)
- Pancréatites médicamenteuses (Dr Branche)

11h00 - 11h15 : Pause

11h15 - 12h30 : Addictovigilance

- Actualités (Dr Caous)
- Drogues aux effets hépatogastroentérologiques (Dr Deheul)



13h45 - 15h : Pharmacovigilance

- Hépatites médicamenteuses : diagnostic et hépatites au paracétamol (Pr Louvet)
- Hépatites médicamenteuses autres qu'au paracétamol (Diana Brasselet)

15h - 15h15 : Pause

15h15 - 16h45 : Pharmacovigilance

- Nouveaux traitements de l'hépatite C et leur gestion (Dr Canva)
- Actualités de pharmacovigilance en hépatogastroentérologie (Dr Gautier)

16h45 - 17h00 : Bilans des CRPV/CEIP - Tableau d'honneur 2014.

- Questions, réactions et conclusions. CRPV Nord-Pas de Calais



**INSCRIPTION à la 5^{ème} JOURNEE REGIONALE DE
PHARMACOVIGILANCE /ADDICTOVIGILANCE
8 octobre 2015 à Lille
(Amphithéâtre Curie de la faculté de Pharmacie)
Thème : Pharmacovigilance et Hépto-gastroentérologie**

Nom :

Prénom :

Profession :

Adresse :

.....

.....

Téléphone :

Mail :

Pas de frais d'inscription, repas du midi non fourni

- Souhaite participer à la journée du 8 octobre 2015
- Mangera au self Cardio

Fait à, le

Signature

**Merci de faxer ce bulletin au CRPV de Lille :
03.20.44.56.87
avant le 26 septembre 2015**