

## SOMMAIRE

### Editorial

A propos des inhibiteurs de la néprilysine et du risque d'angioedème 1

### Vos questions

Traitement par anti-TNF  $\alpha$  et purpura/vascularite ? 2

### Littérature

IRS pendant la grossesse et autisme ? 3

### A suivre

Etude Baclophone 3

Tramadol chez l'enfant 3

DRESS syndrome sous antituberculeux 4

### Vos observations

Minalcipran et cardiopathie 4

Ont participé à la réalisation de ce numéro :

M. Auffret  
J. Béné  
D. Brasselet  
R. Bordet  
J. Courtial  
J. Dekemp  
J. Delvoye  
L. Gaboriau  
S. Gautier  
J. Pamart

# Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 51, Janvier – Avril 2016

## EDITORIAL –

### *A propos des inhibiteurs de la néprilysine et du risque d'angioedème.*

Vous n'avez pas manqué la mise sur le marché d'une nouvelle spécialité indiquée dans l'insuffisance cardiaque chronique : l'Entresto®, associant le valsartan, qui bloque le récepteur de type 1 de l'angiotensine II (ARAII) et le sacubitril, inhibiteur de la néprilysine (aussi connu sous le nom d'enképhalinase ou neural endopeptidase).

La néprilysine est une enzyme qui dégrade les peptides natriurétiques (action qui lui confère son activité thérapeutique), mais également la bradykinine. Or, l'augmentation des taux de bradykinines peut conduire à la survenue d'angioedèmes, phénomène bien connu avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). L'Entresto® est donc logiquement contre-indiqué en association avec les IEC et en cas d'antécédent d'angioedème sous IEC et/ou ARAII.

Savez-vous qu'il existe déjà un inhibiteur de la néprilysine, commercialisé depuis de nombreuses années dans une indication bien différente ? Il s'agit du racécadotril (TIORFAN®), médicament utilisé dans le traitement symptomatique de la diarrhée aiguë. Les angioedèmes sont effectivement décrits parmi les effets indésirables du racécadotril et il existe une quarantaine de cas d'angioedème ou d'urticaire avec le Tiorfan® dans la base nationale de pharmacovigilance, dont une dizaine en association aux IEC. Ainsi, une étude cas/non cas menée par le CRPV de Lyon sur la base nationale de pharmacovigilance a montré une plus grande notification d'angioedème lors de l'association IEC/racécadotril que lors de l'association IEC/lopéramide avec un ROR (Reporting Odds Ratio) à 9,17 (IC 95 % [2,26-37,25]).

Cet inhibiteur de la néprilysine (par son métabolite), longtemps méconnu sur cette propriété, a récemment été contre-indiqué en association avec les IEC chez les patients ayant des antécédents d'angioedème sous IEC. Cette association est par ailleurs déconseillée chez les patients n'ayant jamais fait d'angioedème sous IEC (mais traités par IEC).

Il n'existe actuellement pas de recommandations particulières sur l'association racécadotril et Entresto® mais la question apparaît légitime. Restez vigilants !

**Veillez noter dès à présent la date de la  
6ème Journée Régionale de Pharmacovigilance/Addictovigilance  
qui aura lieu le 6 octobre 2016 de 9h00 à 17h00 sur le thème  
« Pharmacovigilance et Psychiatrie ».**

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](mailto:pharmacovigilance@chru-lille.fr)

## **Vos Questions : anti-TNF alpha et purpura/vascularite ?**

Un de nos confrères nous a récemment interrogés à propos de la responsabilité éventuelle de l'adalimumab (HUMIRA®) dans la survenue, chez une jeune fille de 23 ans suivie pour une rectocolite hémorragique, d'une éruption cutanée et d'un prurit 9 mois après l'introduction du traitement. Cette jeune fille a présenté rapidement des lésions purpuriques bilatérales des membres inférieurs et l'histologie a révélé un aspect de purpura avec lésions de vascularite leucocytoclasique. Les lésions ont disparu en quelques jours après l'arrêt du traitement.

La littérature décrit bien la survenue de vascularite pendant un traitement par anti-TNF alpha. Cet effet indésirable fait partie des réactions dites « paradoxales » de cette classe thérapeutique (nous avons déjà évoqué les réactions paradoxales dans les brèves n° 20, avec la possible survenue de psoriasis chez les patients traités par anti-TNF alpha).

Une étude rétrospective américaine (1) monocentrique a identifié 8 patients (qui n'avaient pas d'antécédents de vascularite) traités par anti-TNF alpha (infliximab, étanercept, adalimumab) en raison d'une polyarthrite rhumatoïde, d'une colite ulcéreuse ou d'une maladie de Crohn, toutes non actives au moment de la survenue d'une vascularite histologiquement confirmée. Pour 5 des patients, il s'agissait d'une vascularite leucocytoclasique se présentant sous forme d'un purpura palpable (1 des patients présentait une forme ulcéreuse et un autre une forme maculo-érythémateuse). Quatre patients ont présenté une vascularite systémique avec atteinte neurologique périphérique ou rénale. Les délais de survenue de ces vascularites variaient de 2 à 72 mois après le début du traitement. Le traitement a été interrompu chez tous les patients et de la prednisone a été administrée conduisant à une guérison totale pour 4 patients et partielle pour 4 autres en 6-7 mois. Le traitement par anti-TNF alpha n'a été réintroduit pour aucun des patients. Les patients ont été en moyenne suivis pendant un peu plus de 2 ans et il n'y a pas eu de récurrence de vascularite.

L'ensemble des éléments de cette étude est en accord avec des études plus anciennes (2,3) qui rapportaient 178 cas de vascularites en rapport avec un traitement anti-TNF alpha et qui montraient aussi une prédominance de vascularites leucocytoclasiques chez les patients ayant une atteinte cutanée. Dans ces études, lorsqu'il y avait réintroduction d'un anti-TNF alpha, le taux de récurrence de vascularite était de 67 % si le même anti-TNF alpha était réintroduit et 33 % si un autre anti-TNF alpha était introduit.

La Base Nationale de Pharmacovigilance comporte une quarantaine de cas de vascularites cutanées pour lesquels un traitement par anti-TNF alpha est suspecté. Pour 15 de ces cas, l'adalimumab est la seule molécule suspectée. Les délais de survenue varient de quelques mois à plusieurs années (2 mois à 10 ans). Pour tous ces cas, le traitement a été interrompu et l'évolution a été favorable.

La responsabilité des anti-TNF alpha n'est pas toujours évidente, les maladies inflammatoires de l'intestin comme les maladies rhumatologiques pouvant être associées, dans de rares cas, à la survenue de vascularites. Cependant ces vascularites touchent plus fréquemment les gros vaisseaux et les vascularites affectant les petits vaisseaux comme les vaisseaux cutanés ne semblent donc pas être en rapport avec la maladie inflammatoire sous-jacente (4).

Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été évoquées pour expliquer le rôle des anti-TNF alpha dans la survenue de vascularite : (i) le développement d'anticorps dirigés contre l'anti-TNF alpha pourrait induire la formation d'un complexe immunitaire à l'origine d'une réaction d'hypersensibilité responsable de la vascularite, (ii) l'inhibition du TNF-alpha serait à l'origine d'une altération de la production de certaines cytokines avec pour conséquence la survenue de maladies autoimmunes telles que vascularites, lupus érythémateux, dermatomyosites.

Même si cet événement indésirable reste rare, l'existence de cette « réaction paradoxale » mérite d'être mieux connue et doit inciter les cliniciens à évoquer la responsabilité d'un traitement par anti-TNF alpha devant toute lésion cutanée de type purpurique.

(1) Mayo Clin Proc. 2012 Aug;87(8):739-45; (2) Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008 Oct;22(5):847-61; (3) Ann Rheum Dis. 2006 Nov;65(11):1534-5; (4) Semin Arthritis Rheum. 2015 Jul 26.

## **A QUOI SERT LE CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ? QUE PEUT-IL VOUS APPORTER ?**

- Il répond à vos questions sur le médicament (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),
- Il recueille et expertise les suspicions d'effet indésirable médicamenteux,
- Il vous aide dans le diagnostic et la prise en charge des effets indésirables médicamenteux.

## Littérature : IRS pendant la grossesse et autisme ?

Après la mise en évidence de la responsabilité de l'exposition *in utero* au valproate de sodium (DEPAKINE®) dans la survenue de troubles autistiques, les IRS (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) sont à leur tour pointés du doigt.

En décembre 2015, une étude de cohorte réalisée à partir de la base de données canadienne de remboursement des frais médicaux a été publiée. Elle a inclus tous les enfants nés à terme (c'est-à-dire après 37 SA) entre janvier 1998 et décembre 2009 dont les mères ont reçu une prescription d'antidépresseur (IRS, tricycliques, IMAO et quelques autres antidépresseurs comme la mirtazapine, la maprotiline, le bupropion etc..) pendant la grossesse. Tous les enfants avec un diagnostic de troubles du spectre de l'autisme (TSA), posé lors d'une consultation spécialisée ou d'une hospitalisation entre la naissance et la fin du suivi ont été identifiés.

Ainsi, parmi les 145456 enfants nés à terme de la cohorte, 4724 enfants avaient été exposés *in utero* à des antidépresseurs (dont 2532 pendant les 2ème et/ou 3ème trimestre) et 1054 (soit 0,72 %) présentaient un TSA. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 4,6 ans et l'âge moyen à la fin du suivi de 6,2 ans. Les garçons étaient 4 fois plus affectés que les filles. Trente et un (1,2 %) enfants avec TSA avaient été exposés aux antidépresseurs (dont 22 aux IRS). Les patientes ayant reçu un antidépresseur pendant la grossesse avaient plus souvent une pathologie psychiatrique ou une comorbidité, étaient plus âgées, et avaient plus souvent un enfant déjà porteur de TSA (tous ces facteurs étant potentiellement confondants ou de risque). Comparés à la population générale et après ajustement sur l'âge et la pathologie maternelle, le risque de TSA apparaissait augmenté en cas d'exposition aux antidépresseurs pendant le 2ème et/ou le 3ème trimestre (HR : 1,87 [1,15-3,04]) soit en pratique, un risque qui passe d'environ 0,72 % en population générale à 1,2 %. Seule l'exposition aux IRS (la plus fréquente) ainsi que l'association de plusieurs antidépresseurs de classes différentes augmentaient ce risque (HR ajusté : 2,17 [1,2-3,93] et HR 4,39 [1,44-13,32] respectivement).

Ces résultats viennent en complément de plusieurs études épidémiologiques publiées depuis 2011, aux méthodologies variables et aux résultats contradictoires, notamment en raison de la présence de facteurs de risque et de facteurs confondants, qui rendent difficiles l'interprétation des données.

Cette nouvelle étude ne permet pas à l'heure actuelle et en raison des mêmes limites d'interprétation, d'établir un lien formel entre exposition aux IRS et survenue de troubles du spectre autistique.

Une évaluation européenne est actuellement en cours pour analyser ce risque et décider d'une attitude commune, qui doit évidemment prendre en compte, dans la balance bénéfique/risque, l'impérative nécessité de bien prendre en charge la dépression maternelle, aux risques ô combien potentiellement graves pour la mère et l'enfant.

En attendant, on ne change rien...

JAMA Pediatr. 2016 Feb 1;170(2):117-24.

## A suivre ....

Le CRPV de Lille participe à l'**étude régionale BACLOPHONE** qui vise à réaliser une surveillance téléphonique des patients recevant du baclofène pour trouble d'usage d'alcool au cours de l'année qui suit l'initiation du traitement. C'est une étude purement observationnelle qui inclura des patients jusqu'en 2018. Le suivi des patients se fait par téléphone de manière mensuelle directement auprès du patient par un attaché de recherche clinique et un pharmacien du CRPV. Les équipes de l'étude n'interviennent pas dans les modalités de prescription.

Tout médecin prescrivant du baclofène pour trouble d'usage d'alcool peut inclure des patients à condition qu'il soit enregistré dans l'étude, à sa demande, comme médecin prescripteur. Si vous souhaitez inclure des patients dans cette étude, il suffit de nous adresser un e-mail sur [baclophone.npdc@chru-lille.fr](mailto:baclophone.npdc@chru-lille.fr) en indiquant vos nom, lieu d'exercice, n° RPPS et numéro de téléphone professionnel.

Et n'hésitez pas à nous contacter pour tout renseignement complémentaire sur cette étude.



**SURVEILLANCE TÉLÉPHONIQUE**  
des patients sous prescription hors-AMM de baclofène

## A suivre ...

Le suivi national du **tramadol** entre 2011 et 2015, réalisé par le CRPV de Toulouse, met en évidence un risque non négligeable **d'erreurs médicamenteuses chez l'enfant, en particulier en raison de l'utilisation de la solution buvable en gouttes**. L'erreur la plus fréquente signalée est due à l'administration de X gouttes/kg/prise au lieu de X gouttes/prise, soit une dose administrée multipliée par 10 ou 15 selon le poids de l'enfant. Ces erreurs sont à l'origine de surdosages graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

## **Vos Observations : Milnacipran et cardiopathie**

*Un patient de 52 ans, dépressif et traité depuis 2 ans par milnacipran, est admis dans l'unité de soins intensifs cardiologiques pour une dyspnée (stade IV de la classification NYHA) avec une sensation d'oppression thoracique, des palpitations et des sueurs profuses survenues depuis 15 jours. Il est suivi pour un syndrome coronaire aigu avec angioplastie d'artère circonflexe réalisée trois ans plus tôt, un diabète de type 2 et une dyslipidémie. A l'admission, le patient est conscient et orienté. L'ECG retrouve un rythme en fibrillation atriale rapide à 150 bpm avec un QRS fin sans anomalies de repolarisation. Les examens complémentaires retrouvent une dysfonction ventriculaire gauche sévère sans dilatation du ventricule gauche, des pressions de remplissage ventriculaire gauche augmentées et l'oreillette gauche dilatée. Le Nt pro-BNP est élevé à 3298ng/L (N < 125ng/L). La veine cave inférieure est congestive et il n'y a pas d'épanchement péricardique. L'échographie cardiaque n'est pas évocatrice d'une cardiopathie de Takotsubo. La coronarographie et l'IRM myocardique ne retrouvent pas de plaque d'athérome. En revanche, l'IRM confirme la dysfonction ventriculaire gauche sévère (FEVG 20 %) et met en évidence de possibles plages de fibrose. Le bilan biologique révèle une hypersécrétion de catécholamines sans nodule surrénalien. Compte tenu de l'évolution défavorable malgré la prise en charge et un support inotrope, l'équipe médicale suspecte une origine iatrogène. Le milnacipran est arrêté et 48 heures après, un retour spontané en rythme sinusal et une nette amélioration hémodynamique permettent le sevrage en dobutamine. L'échocardiographie réalisée une semaine après montre une normalisation de la fonction systolique ventriculaire gauche (FEVG 60 %). Lors du suivi à 5 mois, tout est rentré dans l'ordre mis à part des signes d'hyperexcitabilité survenant lors des séances d'entraînement en réadaptation fonctionnelle, nécessitant l'introduction d'un traitement par amiodarone.*

Le milnacipran (IXEL®) est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. La monographie française mentionne un risque d'arythmie (notamment un risque fréquent de tachycardie) mais pas de risque de cardiopathie. La littérature médicale rapporte néanmoins deux cas de cardiopathie sous milnacipran. Un de ces cas concerne une patiente de 42 ans qui a présenté six mois après l'instauration du milnacipran, une cardiopathie avec tachycardie sinusale, hypertension artérielle et diminution de la FEVG à 30 % (1). Le taux de catécholamines plasmatiques était élevé. L'évolution a été favorable en quelques mois après l'arrêt du milnacipran. L'autre cas concerne une patiente de 59 ans qui a présenté une fibrillation atriale et une diminution de la FEVG à 30-35 %, quelques heures après une prise unique de 3g de milnacipran (posologie usuelle : 100mg/j en deux prises) (2). Les catécholamines plasmatiques n'ont pas été dosées pour ce cas. L'évolution a été favorable en quelques jours (2). La base nationale de pharmacovigilance ne référence aucun cas de cardiopathie sous milnacipran. En revanche, la base internationale de pharmacovigilance référence 14 cas de cardiomyopathie sous milnacipran parmi lesquels le milnacipran est le seul médicament suspect dans 2 cas. D'un point de vue physiopathologique, les catécholamines sont cardiotoxiques, notamment impliquées dans la pathogénèse des cardiomyopathies induites par le stress ou dans celles des patients atteints de phéochromocytome. Dans notre cas et dans celui de la littérature (1), l'état d'hyperadrénergie semble être le mécanisme cardiotoxique du milnacipran.

(1) Tex Heart Inst J. 2011;38(6):714-8. (2) North American Congress of Clinical Toxicology:abstr.301.2011sep.

## **A suivre ...**

Suite au constat d'une augmentation des **notifications de DRESS syndrome sous antituberculeux** de première intention, les CRPV de Grenoble et de Lyon ont réalisé une étude à partir des observations d'effets indésirables graves avec la rifampicine et/ou l'isoniazide et/ou le pyrazinamide et/ou l'éthambutol (RIPE) enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance entre janvier 2005 et juillet 2015.

La requête a rapporté 2154 notifications d'effets indésirables graves sous RIPE parmi lesquelles on trouve, selon la méthode d'imputabilité, 67 cas certains de DRESS syndrome et 12 cas douteux (40 femmes (âge moyen : 58,2 ans 16-87 ans) et 27 hommes (âge moyen : 56 ans, 17-77ans)). Trente-six patients étaient traités pour une tuberculose, 30 autres pour des infections à staphylocoque (endocardite, ostéoarthrite...), en association d'ailleurs à d'autres antibiotiques pourvoyeurs également de DRESS syndrome, et un patient pour une infection à mycobactérie atypique. La majorité des cas survient aux posologies recommandées et le délai moyen de survenue du DRESS syndrome est de 28,5j (9 - 98j). Les deux molécules les plus impliquées sont la rifampicine et l'isoniazide. L'analyse concomitante de la littérature (Embase et Pubmed) confirme ce signal qui a été estimé suffisamment convaincant pour qu'il soit proposé de rajouter aux RCP de ces antibiotiques la mention de DRESS syndrome.