

Centre Régional de
Pharmacovigilance Nord – Pas-de-
Calais et

Centre d'Addictovigilance des
Hauts-de-France

C.H.U. Lille

Place de Verdun

59037 Lille Cedex

Ligne directe : 03 20 96 18 18

Ligne CHU : 03 20 44 54 49

Fax : 03 20 44 56 87

E-mail : pharmacovigilance@chru-lille.fr

E-mail : pharmacodependance@chru-lille.fr

Site : <http://pharmacovigilance-npdc.fr>



@crpv_lille

SOMMAIRE

Editorial

Acidoses lactiques sous
metformine : souvent évitables ! 1

Question

Les vaccins Bexsero® et
Trumenba® sont-ils
interchangeables en contexte de
tension d'approvisionnement ? 2

A suivre...

Attention aux erreurs liées à la
mauvaise utilisation des pipettes ! 2
Attention aux erreurs liées aux
flacons unidoses !

Littérature

AOD et alopecie 3

A suivre...

Tocilizumab et alopecie 3

Article

Œdèmes périphériques d'origine
médicamenteuse (inhibiteurs
calciques, gabapentinoïdes) : les
évoquer c'est éviter une cascade
de prescription inappropriée 4

Ont participé à la réalisation

*de ce numéro : J. Béné, S. Bergeron,
R. Bordet, A-S. Caous, L. Carton, S.
Deheul, J. Dekemp, L. Gaboriau, S.
Gautier, C. Guyot, C. Potey, J.
Pamart, G. Wabont*



Brèves de PHARMACO-ADDICTOVIGILANCE

Numéro 77 : Février – Juin 2023

EDITORIAL - Acidoses lactiques sous metformine : souvent évitables !

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a communiqué récemment, en collaboration avec les diverses sociétés savantes dont le réseau des CRPV, sur le risque d'acidose lactique sous metformine (1). Ces rappels peuvent paraître obsolètes : nous bénéficions en effet maintenant d'un très large recul sur la metformine dont la commercialisation en France date de plus de 60 ans. Ce risque ainsi que les facteurs favorisants associés sont aujourd'hui très bien connus des professionnels de santé.

Il n'en demeure pas moins que chaque année, le réseau des CRPV reçoit des observations d'acidoses lactiques graves, voire fatales, survenant dans des contextes où, pour beaucoup, le risque aurait pu être limité ou du moins, sa sévérité. Ainsi, au CRPV de Lille, 3 observations avec mise en jeu du pronostic vital ont été déclarées au mois de mai 2023, survenues dans un contexte d'insuffisance rénale aiguë par déshydratation sur infection virale digestive (n=2) ou en post opératoire et amenant à une prise en charge réanimatoire (avec arrêt cardiorespiratoire pour un patient). Pour les cas avec déshydratation, le traitement par metformine n'avait pas été arrêté ou réduit au moment de la survenue de vomissements et diarrhées. Pour rappel, un travail de thèse réalisé sur ce sujet au CRPV de Lille en 2019 sur des patients hospitalisés en réanimation pour acidose lactique sous metformine dans les départements du Nord et du Pas de Calais (cas identifiés par un dosage de metformine plasmatique effectué au CHU de Lille) (2), retrouvait, sur 198 patients inclus, une évitabilité d'environ 60%, vraisemblablement en lien avec une méconnaissance des situations à risque et des symptômes d'alerte.

Aussi, l'ANSM insiste sur le cas des patients présentant une fonction rénale dégradée, une maladie cardio-respiratoire ou un sepsis. Elle rappelle également aux professionnels de santé les signes évocateurs d'acidose lactique, les mesures de minimisation du risque (surveillance de la fonction rénale, adaptation des posologies, ou arrêt transitoire de la metformine, respect des contre-indications, attention particulière en cas d'administration de produit de contraste iodé ou d'AINS...), et la nécessité d'informer le patient sur ce risque.

(1) ANSM. Acidose lactique et metformine : un risque évitable. Consulté le 8/06/23 sur <https://ansm.sante.fr/actualites/acidose-lactique-et-metformine-un-risque-evitable>

(2) Acidose lactique sous metformine. Consulté le 8/06/23 sur https://www.youtube.com/watch?v=4Dbfhgxp_4

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@chu-lille.fr

🐦 @crpv_lille

Question

Les vaccins Bexsero® et Trumenba® sont-ils interchangeables en contexte de tension d'approvisionnement ?

En janvier 2023, nous avons été interrogés à propos du cas d'un nouveau-né de 5 mois vacciné par Trumenba® et présentant les jours suivants une diminution de la prise alimentaire, une asthénie, un sommeil perturbé ainsi qu'une réaction au niveau du point d'injection. La prescription initiale du pédiatre était le vaccin Bexsero® pour l'administration de la seconde dose, l'enfant ayant reçu la première dose 2 mois auparavant. A l'officine, en raison de tensions d'approvisionnement en vaccin Bexsero®, le Trumenba® avait été proposé comme équivalence.

Bexsero® et Trumenba® sont des vaccins protéiques contre les méningocoques B dont les **compositions et les indications diffèrent** :

- **le Trumenba®** est constitué de fHbp (protéine de liaison du facteur H se trouvant à la surface des bactéries méningococciques) de la sous-famille A (60 µg) et de la sous-famille B (60 µg) de *Neisseria meningitidis* de sérotype B. Trumenba® est indiqué pour l'immunisation active des sujets **à partir de l'âge de 10 ans** pour la prévention contre les maladies invasives méningococciques causées par *Neisseria meningitidis* de sérotype B.

- **le Bexsero®** est composé de protéine de fusion recombinante NHBA (antigène de liaison à l'héparine de *Neisseria*, 50µg), protéine recombinante NadA (adhésine A de *Neisseria*, 50 µg), protéine de fusion recombinante fHbp (protéine de liaison du facteur H, 50 µg) et vésicules de membrane externe (OMV) (25 µg) de *Neisseria meningitidis* groupe B. Bexsero® est indiqué pour l'immunisation active des sujets **à partir de l'âge de 2 mois** contre l'infection invasive méningococcique causée par *Neisseria meningitidis* de groupe B.

Les vaccins Trumenba® et Bexsero® ne sont pas interchangeables. Selon Infovac, en raison de la non interchangeabilité de ces vaccins, la dose de Trumenba® ne doit pas être comptée et le schéma de vaccination doit être repris avec injection de la 2^{ème} dose de Bexsero® à distance d'un mois.

Par ailleurs, dans ses recommandations de bonnes pratiques du 3 juin 2021 (1), la HAS recommande aux personnes qui ont commencé un programme de vaccination avec Trumenba® de le poursuivre avec Trumenba®.

Cette erreur, survenue dans un contexte de tension d'approvisionnement, a été remontée en erreur marquante à l'ANSM et incorporée à l'étude CIRUPT (étude à propos des Conséquences latrogènes des RUPTures de stock en médicaments).

(1) *Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques : Le sérotype B et la place de Trumenba®, HAS, 3 juin 2021.*

A suivre....

Attention aux erreurs liées à la mauvaise utilisation des pipettes !

Nous sommes régulièrement confrontés à des erreurs médicamenteuses liées à la mauvaise utilisation des dispositifs d'administration (pipettes en particulier) des flacons multidoses. La principale raison est l'utilisation de la pipette d'un autre médicament, considérant qu'elles sont équivalentes, amenant à un risque de surdosage ou de sous-dosage, pouvant être grave pour les patients concernés, principalement des nourrissons et des enfants. L'ANSM avait déjà communiqué sur le sujet en 2016 auprès des patients et auprès des professionnels de santé avec une affiche titrant « Ne mélangez pas, en 2016, les pipettes » et avait également établi des recommandations pour les industriels pour limiter le risque d'erreurs. Cependant, ces erreurs persistent malgré les mesures. Ainsi, les professionnels de santé et en particulier les pharmaciens doivent continuer à sensibiliser les patients, notamment leurs parents, au fait que chaque médicament a son propre dispositif d'administration et que celui-ci doit être jeté en fin d'utilisation du médicament concerné.

Attention aux erreurs liées aux flacons unidoses !

La confusion entre plusieurs médicaments présentés en unidoses fait toujours l'objet d'erreurs, notamment en pédiatrie. L'erreur la plus classique est l'utilisation de solution de borax/acide borique pour un lavage nasal (à la place du sérum physiologique) alors qu'il s'agit d'un médicament destiné au lavage oculaire. Si celles-ci sont le plus souvent sans conséquences, c'est l'occasion de rappeler, comme l'avait fait l'ANSM en 2014, quelques mesures afin de réduire ce risque :

(i) bien lire les mentions inscrites sur les dosettes avant de les utiliser ; (ii) conserver les unidoses dans leur boîte d'origine ; (iii) éliminer les unidoses après utilisation (même si elle n'est pas complètement vide).



L'ANSM a lancé récemment 2 campagnes de communication que nous soutenons!

- **Médicaments et grossesse** : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse>
- **La prévention du mésusage** : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/bon-usage-du-medicament/la-prevention-du-mesusage-a-lansm>

Littérature : AOD et alopecie

Une patiente âgée de 42 ans, suivie pour antécédents thrombotiques et stentée, est traitée depuis 6 ans par rivaroxaban (XARELTO®) 20mg par jour et s'inquiète de l'impact de son traitement anticoagulant sur la chute de ses cheveux depuis plusieurs années.

La monographie française du rivaroxaban, un anticoagulant oral direct (AOD), ne mentionne pas de risque de survenue d'alopecie ou de perte de cheveux, contrairement aux monographies de l'apixaban (effet rare) et du dabigatran (effet de fréquence indéterminé), mais également de la warfarine sodique (effet peu fréquent), de l'énoxaparine sodique (effet très rare) ou encore de l'héparine calcique (effet très rare).

Un registre prospectif de 938 patients recevant un traitement anticoagulant par rivaroxaban ou dabigatran retrouvait une incidence d'alopecie spontanée de 4,4 pour 100 patients-année, avec un délai moyen de survenue de 68 ± 76 jours. Les auteurs précisait que la prévalence de l'évènement était probablement sous-estimée par les cliniciens en raison de la période de latence entre l'exposition au médicament et le début de la chute des cheveux. (1)

Des cas isolés sont également décrits dans la littérature, notamment celui d'une femme de 20 ans qui, immédiatement après le relais de l'énoxaparine sodique par du rivaroxaban, a présenté une augmentation de la perte de cheveux de 50% en 1 mois. Le traitement a été remplacé par du fondaparinux permettant une diminution de la perte de cheveux et une repousse complète. Le fondaparinux était ensuite remplacé par apixaban 2,5 mg 2/j. La patiente a de nouveau développé une chute de cheveux rapide, résolutive à l'arrêt de l'apixaban. Le traitement était remplacé par du dabigatran 75 mg 2/j, puis 150 mg 2/j. Dix mois après, la patiente a présenté une diminution de la croissance des poils des membres inférieurs et de nouveau une perte de cheveux majeure. Le fondaparinux était alors réintroduit permettant une régression de l'alopecie (2).

Dans la base mondiale de pharmacovigilance de l'OMS (VigiLyze®), avec le rivaroxaban, nous retrouvons (en avril 2023) 1005 cas d'alopecie, 306 cas de perte de cheveux ou de poils, 18 cas de calvitie accélérée et 14 cas de raréfaction des cheveux ou des poils. Dans toutes ces déclarations, 26 cas concernent la France dont 89% de femmes.

Une analyse de disproportionnalité était réalisée en 2020 dans VigiLyze® afin d'étudier le risque d'alopecie avec les AOD (3). Un sur-risque d'alopecie était observé avec le rivaroxaban (ROR 2,69 (IC95% 2,55-2,85)), l'apixaban (ROR 1,67 (IC95% 1,56-1,80)), l'édoxaban (ROR 1,51 (IC95% 1,19-1,93)) et le dabigatran (ROR 1,15 (IC95% 1,04-1,28)). Ces résultats suggéraient un effet de classe.

Le mécanisme expliquant ces chutes de cheveux passerait par une action des anticoagulants sur la phase anagène de la croissance des cheveux, stimulant le follicule à entrer prématurément dans la phase télogène, conduisant généralement à une alopecie visible environ 2 à 4 mois après le début de l'administration (perte de cheveux dans la région fronto-temporale, s'étendant et repoussant à l'arrêt) (1).

Devant la survenue d'une alopecie chez un patient traité par AOD, si les autres causes plus évidentes ont été écartées, le rôle du médicament doit être envisagé.

(1) *Drugs Real World Outcomes*.2016;3:1-6 (2) *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2017;1:90-92 (3) *European Journal of Clinical Pharmacology* 2020;76:1197-98

A suivre... Tocilizumab et alopecie

Après une question à propos d'une alopecie survenue après la 1ère injection de tocilizumab, nous avons retrouvé quelques cas dans la littérature (1-3). Ces cas décrivent la survenue d'alopecie dans un délai variable après l'initiation du traitement mais précisent également qu'après quelques cycles de traitement, une repousse des cheveux est observée alors que le traitement est poursuivi. Les auteurs évoquent un rôle du tocilizumab sur le cycle de perte/repousse des cheveux en inhibant le signal médié par les récepteurs IL-6 au niveau du follicule pileux, l'IL-6 étant exprimée au niveau du follicule pileux (3).

La Base Nationale de Pharmacovigilance comporte 17 cas de survenue d'alopecie chez des patients traités par tocilizumab dont 9 pour lesquels il s'agit du seul traitement suspecté. Pour ces 9 cas, la perte de cheveux se produit dans le mois qui suit la 1ère perfusion. Nous n'avons pas de précision sur l'évolution de ces cas.

La monographie ne rapporte pas cet effet. Les cas étant peu nombreux, des données complémentaires sont nécessaires pour confirmer l'existence du lien entre alopecie et traitement par tocilizumab. Il nous semble important cependant de ne pas méconnaître cet effet éventuel et, le cas échéant, de nous déclarer vos cas.

(1) *Joint Bone Spine*.2013;81:100-101. (2) *Oxford Medical Case Reports*, 2016. (3) *Skin Appendage Disorders* 2021; 7:408-412.

Article : Œdèmes périphériques d'origine médicamenteuse (inhibiteurs calciques, gabapentinoïdes) : les évoquer c'est éviter une cascade de prescription inappropriée.

Par Béranger Largeau, Annie-Pierre Jonville-Béra (CRPV de Tours)

Devant des œdèmes périphériques généralisés, situation fréquente dans la pratique médicale quotidienne tant ambulatoire qu'hospitalière, il est de règle d'évoquer systématiquement six étiologies : cardiaque (insuffisance cardiaque droite ou globale), rénale (IRA sévère oligo-anurique, IRC préterminale, néphropathie glomérulaire), hépatique (cirrhose), digestive (entéropathie exsudative), nutritionnelle (dénutrition) et médicamenteuse. Deux études pharmaco-épidémiologiques récentes ont néanmoins montré que cette dernière étiologie n'était pas encore suffisamment recherchée (1,2). Ces deux études de cohorte, conduites sur une base médico-administrative canadienne chez des patients âgés de plus de 65 ans, portaient respectivement sur les œdèmes périphériques secondaires aux inhibiteurs calciques (1) et aux gabapentinoïdes (gabapentine, prégabaline) (2), dont la prévalence se situe entre 5 et 15% des patients exposés. Ces travaux permettaient d'estimer que, dans cette population, plus de 10% des œdèmes induits par ces médicaments étaient mis sur le compte d'un nouvel état pathologique et traités à tort par des diurétiques. Ces résultats ont été corroborés par une étude pharmaco-épidémiologique Française conduite à partir des données de l'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires de l'Assurance Maladie (3).

Ces trois études illustrent parfaitement le concept de cascade de prescription qui consiste à traiter un effet indésirable médicamenteux par un nouveau médicament. Dans la situation des syndromes œdémateux secondaires aux inhibiteurs calciques ou aux gabapentinoïdes, le traitement par diurétiques est au mieux inefficace, et au pire délétère. En effet, une récente étude translationnelle (4), combinant une étude nationale de pharmacovigilance à des expérimentations animales *in vitro*, a permis de caractériser les circonstances de survenue des œdèmes secondaires aux gabapentinoïdes et d'étudier la physiopathologie sous-tendant cette association. La première partie de l'étude a identifié 49 cas d'œdèmes périphériques secondaires aux gabapentinoïdes (gabapentine n=5, prégabaline n=44) déclarés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance Français entre 1994 et 2020. Dans ces cas rapportés, il y avait quatre fois plus de femmes que d'hommes et la médiane d'âge était de 73 ans (intervalle interquartile, IIQ, 56-85). Après l'instauration du gabapentinoïde, le délai médian de survenue de ces œdèmes était de 23 jours (IIQ 10-54). En parallèle de l'arrêt du gabapentinoïde, un traitement par diurétique avait été instauré chez 21% des patients (10/46) alors que leur physiopathologie ne fait pas intervenir de rétention hydrosodée. Plusieurs éléments invitent à considérer ces œdèmes comme des effets indésirables concentration-dépendants : 1/ 68% (26/38) des cas sont survenus après une augmentation de posologie, 2/ la régression de la symptomatologie après une diminution de la posologie (n=3, de 20 à 40%), 3/ l'absence de récurrence observée après la reprise du gabapentinoïde à posologie réduite (33%) contrastant avec la survenue systématique d'une récurrence lors de la réintroduction à la même posologie du gabapentinoïde impliqué (n=4). Après l'arrêt du gabapentinoïde, le délai médian de disparition des œdèmes était de 7 jours (IIQ 4-10).

La seconde partie de l'étude a permis de montrer que le principal mécanisme des œdèmes secondaires aux gabapentinoïdes serait le même que celui observé avec les inhibiteurs calciques. En effet, les gabapentinoïdes sont, comme les inhibiteurs calciques, des ligands des canaux calciques voltage-dépendants ; et plus particulièrement de leurs sous-unités $\alpha 2\text{-}\delta 1$ exprimées au sein des myocytes vasculaires (4,5). Ce mécanisme amène à une inhibition de la réponse myogénique, cette dernière prévenant la genèse des œdèmes par extravasation en empêchant l'étirement excessif de la paroi des vaisseaux sanguins en réponse à une augmentation de la pression hydrostatique capillaire.

Ainsi, les médicaments pourvoyeurs d'œdèmes périphériques sont nombreux et différents mécanismes peuvent intervenir. Le réflexe iatrogène, consistant à évoquer une étiologie médicamenteuse devant tout nouveau symptôme, représente un excellent outil pour éviter une cascade de prescription potentiellement inappropriée.

(1) *JAMA Intern Med.* (2020). <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.7087>.

(2) *J Am Geriatr Soc.* (2021). <https://doi.org/10.1111/jgs.17312>.

(3) *Fundam Clin Pharmacol.* 36 (2022) 70–91. <https://doi.org/10.1111/fcp.12788>.

(4) *Biomed Pharmacother.* 149 (2022) 112807. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112807>.