



SOMMAIRE

Editorial	1
Vos questions	2
Vos observations	2
Littérature	3
Vos observations	4
A suivre	4
Compte rendu de la 8 ^{ème} Journée de pharmacovigilance et d'addictovigilance	5

Ont participé à la réalisation de ce numéro : J. Béné, R. Bordet, A-S. Caous, L. Carton, S. Deheul, J. Dekemp, L. Gaboriau, S. Gautier, C. Mongy, C. Potey, J. Pamart



Brèves de PHARMACOSURVEILLANCE

Numéro 61, Novembre – Janvier 2019

EDITORIAL : Un premier pas vers l'usage thérapeutique du cannabis

Le 27 décembre dernier, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a souscrit aux premières conclusions émises le 13/12/2018 par le Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST), créé afin d'évaluer la pertinence et la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France. Au cours de trois réunions, les membres du CSST ont pu recueillir les points de vue de représentants de professionnels de santé et de patients et analyser les données de la littérature, les modalités d'usage déjà mises en place dans certains pays et les données juridiques françaises et internationales. A l'issue de ces auditions, le Comité a estimé pertinent d'autoriser l'usage de la plante cannabis dans un but thérapeutique, dans certaines pathologies, en cas d'échec des prises en charge usuelles, en complément ou en remplacement de certaines thérapeutiques, en excluant l'usage en première intention et l'utilisation de la voie d'administration fumée. Les situations concernées sont : les douleurs réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles ; certaines formes d'épilepsie sévères et pharmacorésistantes ; les soins de support en oncologie ; les situations palliatives ; la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques.

Afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque du cannabis dans ces situations, le CSST souhaite la mise en place d'un registre national de suivi des patients traités et que le suivi des effets indésirables soit assuré par les réseaux de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance.

Le cannabis (et les produits qui en sont issus) est actuellement, en France, soumis à la législation des produits stupéfiants ; une évolution de la législation actuelle sera donc nécessaire afin de permettre l'usage de la plante à des fins médicales.

De nombreux points restent encore à préciser : comment le cannabis sera-t-il obtenu ? Comment sa qualité sera-t-elle contrôlée ? Quel sera son statut ? Comment et par qui sera-t-il prescrit et dispensé ? Quelles voies d'administration et quels dosages seront utilisés ? Ces questions seront discutées lors des cinq prochaines réunions du CSST dont l'avis, attendu avant l'été, permettra la mise en œuvre d'une première expérimentation.

Ordres du jour et vidéos des auditions disponibles sur le site de l'ANSM <https://ansm.sante.fr/L-ANSM/Comites-scientifiques-specialises-temporaires/Comites-scientifiques-specialises-temporaires/Comites-scientifiques-specialises-temporaires/CSST-Evaluation-de-la-pertinence-et-de-la-faisabilite-de-la-mise-a-disposition-du-cannabis-therapeutique-en-France>

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

🐦 @crpv_lille

QUESTION : *Effet indésirable du collyre COSOPT® multidosé par rapport à l'ancienne présentation unidosé*

Nous avons été récemment contactés par quelques pharmaciens et patients à propos de la survenue ou de l'aggravation de sensations d'inconfort oculaire (à type de brûlures, de picotements, de larmoiements, de démangeaisons et de rougeurs) avec l'utilisation de collyre COSOPT® présenté en multidoses. Les patients concernés rapportent tous une meilleure tolérance avec le collyre COSOPT® en flacon unidosé.

Pour mémoire, le COSOPT® est un collyre antiglaucomeux composé de timolol et de dorzolamide. Les monographies, française et internationales, du COSOPT® rapportent, comme effet indésirable de ces collyres, des sensations de brûlure et de picotement fréquentes, qu'il soit présenté sous forme unidosé ou multidosé.

La commercialisation des flacons unidosés a été interrompue le 30 juin 2018 et désormais, seule la présentation en flacon multidosé est disponible.

La composition des flacons unidosés et multidosés ne diffère que par la présence d'un conservateur dans la présentation multidosé, le chlorure de benzalkonium. Or, le chlorure de benzalkonium est un excipient à effet notoire connu pour provoquer des irritations, de l'eczéma, des difficultés à respirer et pouvant endommager les lentilles de contact.

Dans la littérature médicale à notre disposition, nous retrouvons 2 études (1, 2), portant sur plus de 10 000 patients, qui ont montré que l'administration de collyres contenant des conservateurs comme le chlorure de benzalkonium était associée à une survenue 2 à 3 fois plus fréquente d'effets secondaires à type de douleur ou d'inconfort, de picotements et/ou sensation de brûlures et de sécheresse oculaire.

La Base Nationale de Pharmacovigilance comporte 11 cas de brûlures oculaires imputables au COSOPT® parmi lesquels 3 patients ne présentaient pas de brûlures jusqu'au changement de conditionnement des flacons unidosés en multidosés.

A ce jour, les génériques du COSOPT® ont la même composition et contiennent tous du chlorure de benzalkonium. Cependant, depuis le 2 octobre 2018, un nouveau collyre multidosé, le COSIDIME®, est commercialisé, et ne contient pas de chlorure de benzalkonium.

(1) *J Ocul Pharmacol Ther.* 2010; 26:597-603.

(2) *Eur J Ophthalmol.* 2007; 17:341-349.

OBSERVATION : *Utilisation de la lidocaïne en antalgie*

Une femme de 76 ans est suivie pour un syndrome douloureux chronique des 4 membres et reçoit dans ce cadre en août, septembre 2017 et en janvier 2018, des perfusions IV sur 5 jours de lidocaïne, efficace sur ses douleurs. Elle est hospitalisée en septembre 2018 après plusieurs épisodes de syncopes et de lipothymies. L'exploration électrophysiologique révèle alors un bloc auriculoventriculaire complet. La patiente a bénéficié de la pose d'un pace maker.

La lidocaïne est une molécule pro-arythmogène qui peut être responsable de survenue de tachycardie, de bradycardie, de troubles du rythme (extrasystoles ventriculaires, fibrillation ventriculaire) et de troubles de la conduction (bloc auriculo-ventriculaire), ces manifestations cardiaques pouvant aboutir à un arrêt cardiaque. Ainsi, le résumé des caractéristiques de la lidocaïne, utilisée en tant qu'anesthésique loco-régional, précise qu'elle doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant, entre autres, un bloc auriculo-ventriculaire, des troubles de la conduction ou une bradycardie.

L'administration de la lidocaïne par voie intraveineuse dans la prise en charge des douleurs neuropathiques est une utilisation hors-AMM pour laquelle les recommandations et schémas posologiques ne sont pas bien formalisés. L'ANSM en 2010 (1), dans un guide sur la prise en charge des douleurs rebelles en situation palliative avancée chez l'adulte, précise qu'un avis cardiologique préalable est recommandé mais non obligatoire.

Une revue de la littérature sur cette utilisation dans la douleur (2), sur 512 patients, rapporte des événements cardiaques (en faible incidence), alors qu'une proportion importante de patients présentaient des antécédents de pathologie cardiaque (arythmie cardiaque, hypertension artérielle). Aussi, en cas d'utilisation de la lidocaïne intraveineuse dans la douleur neuropathique réfractaire, il semble que la réalisation d'un bilan cardiovasculaire exhaustif et une surveillance au cours du traitement soient nécessaires chez les patients candidats.

(1) https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0f8ed3dd2a116934a6fe38cf56367eb8.pdf.

(2) *Pharmacother.* 2018;38:1250-1259.

LITTÉRATURE : Administration à long terme des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et risque accru de cancer du poumon ?

Une étude récente (1) a montré que l'administration au long cours d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) augmenterait le risque de cancer du poumon. L'hypothèse de ce lien avait déjà été soulevée dans certaines études antérieures dont les résultats étaient cependant contradictoires.

Pour cette étude, les auteurs ont analysé les données de la base anglosaxonne « Clinical Practice Research Datalink » (CPRD), base de recherche en santé, représentative de la population anglaise. Les patients inclus, âgés de plus de 18 ans, devaient avoir débuté un traitement antihypertenseur entre le 1^{er} janvier 1995 et le 31 décembre 2015 et devaient par ailleurs bénéficier d'un historique dans la base de données de plus d'un an (afin d'avoir une période de latence permettant le diagnostic d'un cancer préexistant). Etaient exclus les patients qui avaient déjà présenté un cancer préalable et ceux qui avaient reçu un traitement anticancéreux (afin notamment d'éliminer les patients qui développeraient une métastase pulmonaire d'un autre cancer).

L'analyse a porté sur trois groupes de patients définis en fonction du médicament primo-prescrit :

- un groupe « IEC » (seul ou en association avec d'autres antihypertenseurs non inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine (ARAI) et qui n'ont jamais reçu de traitement préalable par ARAI)
- un groupe « ARAI » (seul ou en association avec d'autres antihypertenseurs non IEC)
- un groupe « autres antihypertenseurs ».

Au total, la cohorte a inclus 992 061 patients (208 353 dans le groupe IEC, 16 027 dans le groupe ARAI et 767 681 dans le groupe autres antihypertenseurs) pour un suivi moyen (à partir de la fin de l'année de latence) de 6,4 années. Les 3 IEC les plus utilisés sont le ramipril (26 %), le lisinopril (12 %) et le périmopril (7 %). 7952 patients ont développé un cancer du poumon. L'analyse statistique a révélé que les patients du groupe IEC présentaient globalement un sur-risque de 14 % (Hazard Ratio (HR) 1,14 (IC 95 % 1,01-1,29)) de développer un cancer du poumon par rapport aux patients du groupe ARAI et que ce risque augmentait avec la durée de traitement par IEC :

- sur-risque non significatif pour les patients traités par IEC depuis moins de 5 ans (HR : 1,10 (IC 95 % 0,96-1,25))
- sur-risque de 22 % (HR : 1,22 (IC 95 % 1,06-1,40)) pour une durée de traitement comprise entre 5 et 10 ans
- sur-risque de 31 % (HR : 1,31 (IC 95 % 1,08-1,59)) pour une durée de traitement supérieure à 10 ans.

D'un point de vue physiopathologique, cette association est plausible. En effet, l'enzyme de conversion de l'angiotensine intervenant dans le métabolisme de la bradykinine, son inhibition par les IEC conduit à l'accumulation de bradykinine dans les poumons. A ce niveau, la présence de récepteurs à la bradykinine permet la stimulation directe de la croissance tumorale, en plus d'effets sur l'angiogénèse et sur la perméabilité vasculaire qui faciliterait l'invasion tumorale et le développement de métastases. Par ailleurs, l'administration d'IEC s'accompagne d'une accumulation de substance P, elle-même exprimée dans les tissus tumoraux pulmonaires et associée à la prolifération tumorale et à l'angiogénèse.

Bien sûr, ces résultats méritent d'être confirmés par des études complémentaires. Néanmoins, au vu de la part importante occupée par les IEC dans le traitement, entre autres, de l'hypertension artérielle, cette information doit être gardée en tête afin de favoriser la détection de ces cancers à un stade précoce.

(1) *BMJ*. 2018;24:363.

Nous vous informons que le CRPV de Lille et le réseau des CRPV ont des comptes twitter :

 @crpv_lille

 @réseau_CRPV

Vous y trouverez l'actualité en Pharmacovigilance.

OBSERVATION : Omalizumab et alopécie

Une jeune femme, âgée de 31 ans, suivie pour un syndrome d'Ehlers Danlos et un syndrome d'activation mastocytaire reçoit depuis mars 2018 un traitement symptomatique par ébastine (KESTIN®), montelukast (SINGULAIR®) 1cp/j et ranitidine 2/j. Le 5 novembre 2018, un traitement par omalizumab (XOLAIR®) (une injection tous les 15 jours) est introduit pour son urticaire. La tolérance à l'injection est bonne. Une semaine après, la patiente présente une perte totale de ses cheveux (les sourcils ne sont pas touchés). En janvier 2018, l'évolution est satisfaisante : malgré la poursuite du traitement, les cheveux repoussent.

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se fixe de manière sélective aux immunoglobulines E (IgE) humaines. Initialement réservé au traitement de l'asthme allergique, il est désormais aussi indiqué en traitement additionnel dans l'urticaire chronique spontanée chez les adultes et adolescents présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1.

Les monographies, française et internationales, rapportent, parmi les effets indésirables de l'omalizumab, la survenue d'alopécie (fréquence indéterminée).

On retrouve dans la littérature médicale à notre disposition 4 cas de survenue de pertes de cheveux chez des patients traités par omalizumab : (i) 3 femmes, âgées de 38, 62 et 70 ans, qui ont présenté une perte de cheveux dès la 1^{ère} injection d'omalizumab dans le cadre du traitement d'une urticaire chronique spontanée. La perte de cheveux était partielle et n'était objectivée à l'examen clinique que pour une des patientes. La perte de cheveux a régressé en 3 à 4 mois malgré la poursuite du traitement (1), (ii) une jeune fille de 27 ans qui, en 3 mois de traitement (à raison d'une injection de 300 mg toutes les 2 semaines puis toutes les 4 semaines), a perdu, de manière diffuse, le tiers de sa chevelure. Le traitement a été poursuivi et la repousse des cheveux a été observée à partir du 5^{ème} mois de traitement (2). Le mécanisme physiopathologique de ce trouble est inconnu.

La Base Nationale de Pharmacovigilance comporte 12 cas de survenue d'alopécie (en plaques ou diffuses selon les cas) pour lesquels l'omalizumab est le seul traitement suspecté. Pour ces cas, l'omalizumab était prescrit dans l'asthme ou l'urticaire chronique. Dans un des cas, la patiente a aussi perdu ses poils et ses sourcils. Les délais de survenue sont variables, l'alopécie pouvant débuter dès l'initiation du traitement, voire dans les quelques mois suivants. Dans certains cas, seul l'arrêt du traitement a permis la régression de la chute des cheveux.

Cet évènement indésirable mérite d'être connu des prescripteurs afin qu'ils puissent, avant l'initiation d'un traitement, informer leurs patients de son éventuelle survenue et surtout de sa réversibilité, malgré le maintien du traitement ou à son arrêt.

(1) *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2016;48:205-7; (2) *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2017;49:284-285.

A SUIVRE

Asthme et anti TNF-alpha

La survenue de réactions asthmatiques en rapport avec la prise d'anti-TNF alpha chez des patients qui n'ont jamais fumé et qui n'ont pas d'antécédents familiaux d'asthme (1) est possible. La fréquence de survenue de cet évènement indésirable varie selon les études et serait comprise entre 0,3 % et 1,7 % des patients traités (mais serait probablement sous-estimée). Dans la majorité des cas, les symptômes asthmatiques restent modérés et le traitement par anti-TNF alpha peut être poursuivi en administrant un corticostéroïde inhalé (recommandation de l'ATS (American Thoracic Society)) (1). Le mécanisme physiopathologique par lequel les anti-TNF alpha peuvent induire l'asthme est inconnu à ce jour mais une hypothèse (2) serait une implication de la balance lymphocytes T Helper 1/lymphocytes T helper 2. En effet, les anti-TNF alpha, en diminuant la production de cytokine th1, déséquilibrant la balance au profit de la cytokine th2 qui est impliquée dans la survenue de l'asthme.

Bien que cet effet semble être un effet de classe (signalons que la monographie française ne mentionne pas cet effet pour l'éta nercept alors qu'il est rapporté dans la littérature médicale), les données de la littérature (3) et de la Base Nationale de Pharmacovigilance révèlent des cas de patients présentant des réactions asthmatiques avec certains anti-TNF alpha et pas avec d'autres. Ainsi, en cas de réaction asthmatique avec un anti-TNF alpha, un traitement par un autre anti-TNF alpha peut être essayé, en assurant bien sûr une surveillance médicale stricte.

(1) *J Chest Dis Crit Care Med* 2015;2:17-19.

(2) *Rheumatology* 2005;44:1199-1200.

(3) *Thorax* 2008;63:472-473.

Compte rendu de la 8^{ème} journée régionale de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance du 9 octobre 2018 sur le thème de la prescription hors-AMM.

La journée a débuté par un point juridique et politique sur la prescription hors-AMM, bien mieux définie depuis 2011 et pour laquelle le rôle du pharmacien a notamment été renforcé. Le hors-AMM concerne ainsi tout ce qui est en dehors du cadre du Résumé des caractéristiques d'un médicament. Il représenterait 15 à 20 % des prescriptions voire plus si l'on s'intéresse à une classe médicamenteuse en particulier (telle que les IPP) ou à une spécialité médicale (telle que la pédiatrie par exemple). Plusieurs dispositifs d'encadrement des prescriptions hors-AMM existent au niveau national (Recommandations Temporaires d'Utilisation RTU, AcSé), au niveau de la région Hauts-de-France (Consultation d'Avis Multidisciplinaires de Traitements d'Exception en Addictologie CAMTEA) et au niveau local (réunions de concertation pluridisciplinaire) mais se pose la question de la responsabilité du laboratoire commercialisant ces spécialités. L'exemple d'une coopération régionale (CAMTEA) entre professionnels de santé pour encadrer la prescription hors-AMM a été détaillé par le Dr CARTON avec la prescription de méthylphénidate chez l'adulte (alors qu'il n'existe qu'une AMM chez l'enfant de moins de 18 ans). Au sein de ce dispositif, psychiatres, pharmacologues, neuropsychologues collaborent afin d'évaluer la balance bénéfique/risque du traitement par méthylphénidate pour chaque patient. Depuis mai 2018, parmi 48 patients vus en RCP, 37 ont pu bénéficier d'un traitement par méthylphénidate. Une attention particulière est portée à la surveillance des effets indésirables neuropsychiatriques, cardiovasculaires et au mésusage.

Plusieurs exemples de prescriptions hors-AMM ayant récemment marqué l'actualité ont été évoqués :

- le misoprostol, disponible dans la spécialité CYTOTEC® (indiquée dans le traitement de l'ulcère gastroduodéal) très utilisé, *hors-AMM*, en obstétrique. Le laboratoire a décidé de suspendre la commercialisation de ce médicament en mars 2018, l'utilisation des spécialités de misoprostol disponibles en obstétrique (GYMISO® et MISOone®); pose encore la question du hors AMM
- le tropicamide sous forme de collyre détourné par voie intra-veineuse pour ses effets euphorisants, hallucinatoires ;
- les cartouches de protoxyde d'azote (les 2 dernières problématiques ont été détaillées dans nos Brèves de pharmacovigilance N°59).

La complexité des prescriptions hors-AMM a été discutée autour de l'exemple du baclofène. Si les résultats d'efficacité des études épidémiologiques sont parfois discutables, le baclofène a permis d'introduire un nouvel objectif dans la prise en charge des patients alcool-dépendants : la réduction de la consommation d'alcool. Devant la difficulté de la détermination des posologies et du profil de risque dans ce contexte, le Dr VOSGIEN et le Dr FOIRET se sont accordés sur la nécessité et l'importance d'un dialogue entre le prescripteur, le pharmacien et le patient. Le pharmacien d'officine est en première ligne pour détecter des éventuels effets indésirables médicamenteux. Et c'est le suivi de pharmacovigilance qui permet de mettre en évidence de potentiels nouveaux signaux : dans le cas du baclofène, troubles extrapyramidaux, décompensation maniaque, syndrome des jambes sans repos mais également cauchemars, somnambulisme/endormissement brutal et tentatives de suicide.

Les particularités de la prescription hors-AMM ont aussi été discutées dans le cadre particulier de la pédiatrie. Plusieurs cas de figure existent : i/ le médicament est contre-indiqué chez l'enfant car il existe un risque réel pour l'enfant et la contre indication ne devrait pas être outrepassée ; ii/ le médicament n'a pas d'indication chez l'enfant car il n'y a pas de données en particulier de preuve d'efficacité ; iii/ le médicament a une indication chez l'enfant mais dans une autre pathologie. Ces 2 derniers cas de figure posent le problème de l'absence de posologie pédiatrique et de l'absence de formes galéniques adaptées. Là encore, c'est la coopération locale entre professionnels de santé, mais aussi nationale avec les sociétés savantes et experts qui permettent d'encadrer ces prescriptions, sans oublier le recueil à rendre systématique des effets indésirables potentiels à ces pratiques.

Cette année, nous vous proposons le thème :
« Pharmacovigilance et Diabète »
Pour la 9^{ème} Journée de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance
qui aura lieu en octobre 2019