



Bulletin d'information en pharmacovigilance de Nouvelle-Aquitaine

Les
antagonistes du
CGRP

P.2

Fluoroquinolones
et risque
d'atteinte
valvulaire

P.3

Vaccination
contre la grippe
chez les patients
présentant une
allergie à l'œuf

P.5

Grossesse et
ondansétron

P.7

L'énigme de la pharmacovigilance :

Dr Hélène Géniaux, Centre de pharmacovigilance de Limoges

Une patiente est traitée pour un cancer colorectal par chimiothérapie comportant de l'oxaliplatine, du levofolinate de calcium et du 5-fluouracile. Lors de sa 10^e cure, la patiente présente une rougeur diffuse du visage et du thorax, ainsi qu'une sensation de chaleur, des démangeaisons diffuses et une gêne laryngée immédiatement après l'injection de méthylprednisolone utilisée en prémédication avant l'administration de la chimiothérapie. Elle fait part de picotements dans la gorge lors de la précédente administration de méthylprednisolone.

Peut-il s'agir d'une réaction allergique à la méthylprednisolone ? Peut-on ré-administrer un corticoïde ?

Une
scintigraphie à
re-faire...
sans fer!

P.8

Les antagonistes du CGRP (Calcitonine Gene Related Peptide) : une nouvelle classe pharmacologique indiquée en prévention des crises chez les patients migraineux

Dr Justine Perino, Dr Hélène Théophile, Dr Ghada Miremont, Pr Antoine Pariente, Centre de pharmacovigilance de Bordeaux

Depuis 2018, trois antagonistes du CGRP sont commercialisés dans le monde : l'érénumab (chef de file), le fr  man  zumab et le galcanézumab. Si cette nouvelle classe pharmacologique est perçue comme prometteuse par les neurologues et les patients, elle pose d'importantes questions de sécurité sur le plan cardiovasculaire.

Le rôle du peptide lié au gène de la calcitonine (*Calcitonine Gene Related Peptide*, CGRP) dans la physiopathologie de la migraine a été suggéré dès 1985. Le CGRP est un neuropeptide vasodilatateur qui module le signal nociceptif. Le CGRP et les récepteurs du CGRP sont exprimés dans les neurones du ganglion trigéminé (jouant un rôle-clé dans la physiopathologie de la migraine). Ainsi, lors des crises de migraine, le CGRP est libéré dans le flux sanguin intracrânien et participe à la survenue des symptômes. Ces découvertes ont conduit au développement de médicaments antimigraineux qui inhibent l'action du CGRP (1,2).

Les antagonistes du CGRP sont des anticorps monoclonaux qui se fixent soit au récepteur (  r  numab), soit au ligand du CGRP (fr  man  zumab, galcanézumab) empêchant son activité biologique (3-5). Ils sont indiqués dans le **traitement de fond de la migraine**. Ils se présentent sous forme de stylos pré remplis à conserver entre 2  C et 8  C. Ils sont auto-administrés par injection sous-cutanée par les patients toutes les 4 semaines. En effet, leur longue demi-vie (entre 27 et 30 jours selon les spécialités) permet une inhibition prolongée du CGRP.

Les récepteurs du CGRP sont localisés au niveau du système nerveux central mais aussi au niveau du système nerveux périphérique et du **système cardiovasculaire** (3). Dans les conditions physiologiques, le CGRP a d'importants effets vasodilatateurs et protecteurs des organes en cas d'ischémie. Ainsi, une inhibition prolongée du CGRP expose les patients traités à un risque théorique d'atténuation de la vasodilatation compensatrice en cas d'ischémie.

Ces trois premiers antagonistes du CGRP ont une AMM européenne, mais **seul l'érénumab (AIMOVIG  ) est disponible en France** depuis le 26 juillet 2018 dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois, avec deux dosages : 70 mg et 140 mg. Ces médicaments sont par ailleurs très **onéreux**, par exemple le coût annuel d'un traitement par érénumab a été estimé à 6 384 dollars au Canada (6). Actuellement, l'érénumab n'a **pas obtenu de remboursement en France** et est fourni à titre compassionnel par le laboratoire Novartis Pharma SAS aux patients ayant au moins 8 jours de migraine par mois et présentant des antécédents de migraine depuis au moins 12 mois selon la classification internationale ICHD-3. Il est précisé dans le document d'information pour le patient et le formulaire de consentement éclairé disponible sur le site de l'Agence belge du médicament que les patients avec un « infarctus myocardique, AVC, accident ischémique transitoire, angine instable, chirurgie de by-pass coronaire, ou autre procédure de revascularisation s'étant déroulé dans les 12 mois avant traitement » ne sont pas éligibles au « *Compassionate Use Programme* » (7). La Haute Autorité de Santé (HAS) a évalué le **service médical rendu (SMR) comme modéré** chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronaire) et insuffisant pour les autres patients. La HAS a considéré que le médicament ne conférait **pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)** (8).

Les données des essais cliniques n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque cardiovasculaire. Cependant, il est précisé spécifiquement dans la monographie que **les patients présentant « un infarctus du myocarde, un AVC, un accident ischémique transitoire, un angor instable préexistant, ayant eu un pontage coronaire ou d'autres procédures de revascularisation dans les 12 mois précédents ont été exclus » des essais cliniques**. Parmi les données rapportées sur les effets indésirables graves survenus pendant ces essais, on retrouve un cas de douleur de poitrine non cardiaque après injection d'érénumab 70 mg (parmi 314 patients traités), un autre cas après injection d'érénumab 140 mg (parmi 319 patients traités) et enfin un cas survenu dans le bras placebo (9). La monographie précise également qu'une étude a comparé l'effet de l'administration d'une dose unique de 140 mg d'érénumab par voie intraveineuse *versus* placebo chez des patients

présentant un angor stable lors d'un test d'effort contrôlé et que l'administration d'érenumab n'avait pas aggravé l'ischémie myocardique chez ces patients (3). Un article publié en 2020 sur l'évaluation du risque cardiovasculaire lors d'un traitement par érenumab à partir des données des essais cliniques conclut que le profil de sécurité vasculaire de l'érenumab est comparable à celui du placebo sur 12 semaines, sans augmentation de l'apparition d'événements au fil du temps (10). Bien que ces résultats ne semblent pas alerter sur un risque cardiovasculaire de l'érenumab, des études sont nécessaires pour confirmer sa sécurité d'utilisation à long terme.

Pour conclure, cette nouvelle classe pharmacologique représente une innovation thérapeutique dans la prise en charge de la migraine, son efficacité est d'ailleurs largement médiatisée (11). L'accès actuellement limité en France à l'érenumab et l'absence de remboursement font débat. L'absence d'augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients inclus dans les essais cliniques ne permet pas d'écarter ce risque. En effet, les patients à risque ayant été exclus, les propriétés pharmacologiques de la classe doivent le faire anticiper, quelle que soit la pathologie artérielle sous-jacente dès lors qu'elle implique une vasodilatation que les inhibiteurs du CGRP viendraient lever.

Références :

- (1) Edvinsson L. The Trigeminovascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine. *Headache*. 2017 May;57 Suppl 2:47-55. doi: 10.1111/head.13081. PMID: 28485848.
- (2) Kee Z, Kodji X, Brain SD. The Role of Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) in Neurogenic Vasodilation and Its Cardioprotective Effects. *Front Physiol*. 2018;9:1249.
- (3) Aimovig (erenumab). Résumé des caractéristiques du produit. Accessible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aimovig#product-information-section>
- (4) Ajovy (fremanezumab). Résumé des caractéristiques du produit. Accessible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ajovy-epar-product-information_en.pdf
- (5) Emgality (galcanezumab). Résumé des caractéristiques du produit. Accessible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emgality#product-information-section>
- (6) Almovig - Nouvel agent biologique pour le traitement de la migraine. Accessible sur : https://www.claimsecure.com/media/1399/drug_review_volume_xix_issue_2_aimovig_fr.pdf
- (7) Aimovig. Information pour le patient et formulaire de consentement éclairé. Accessible sur : https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/content/annex_i_icf_nl_fr2.pdf
- (8) HAS. Aimovig (erenumab). Avis de la Commission de la Transparence du 27 février 2019. Accessible sur : https://webzine.has-sante.fr/jcms/c_2908652/fr/aimovig
- (9) Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377:2123-2132.
- (10) Kudrow D, Pascual J, Winner PK et al. Vascular safety of erenumab for migraine prevention. *Neurology* 2020; 94:e497-e510.
- (11) Cabut S. Migraine : de nouveaux médicaments préventifs redonnent de l'espoir aux malades. *Le Monde*. Publié en ligne le 19 octobre 2020 - Mis à jour le 20 octobre 2020. Accessible sur : https://www.lemonde.fr/sciences/article/2020/10/19/migraine-bataille-pour-l-acces-aux-nouveaux-traitements_6056596_1650684.html

Fluoroquinolones et risque d'atteinte valvulaire

Pr Antoine Pariente, Centre de pharmacovigilance de Bordeaux

A propos de l'étude "*Oral Fluoroquinolones and Risk of Mitral and Aortic Regurgitation* (Etminan M et al. *J Am Coll Cardiol*. 2019. 74(11): 1444-50. »

Après la mise en évidence précoce d'un risque **d'atteinte et de rupture tendineuse lié à leur effet sur le métabolisme des fibres élastiques**, les fluoroquinolones (FQ) ont été mises en cause plus récemment dans la **survenue d'atteintes de la paroi artérielle aortique**. Ces atteintes se traduisent par une augmentation du **risque d'anévrisme aortique, de rupture d'anévrisme, et de dissection aortique**. Ces augmentations de risque, mises en évidence de manière concordante par toutes les études menées sur le sujet sauf une, ont conduit à des communications spécifiques par les agences du médicament européenne, française, états-unienne, et canadienne avant que l'information ne soit intégrée dans le résumé des caractéristiques du produit des FQ (1,2).

Dans la même perspective d'atteinte des **fibres élastiques entrant dans la composition des parois artérielles**, une étude récente a porté sur l'évaluation du **risque d'atteinte valvulaire cardiaque** que pourrait faire courir l'emploi des FQ. Cette étude a été conduite après la publication d'un cas décrivant, chez un patient, le développement documenté d'un **prolapsus valvulaire aortique peu de temps après le début d'un traitement par ciprofloxacine pendant 2 jours sans autre explication raisonnable de cet événement indésirable aigu** (3).

Pour explorer cette hypothèse, les auteurs ont d'abord entrepris une analyse de disproportionnalité à l'aide de la base de données de pharmacovigilance états-unienne FAERS de la Food and Drug Administration (FDA), pour la période comprise entre 2004 et 2018. Le principe de ces analyses est d'étudier la proportion que représentent les notifications de régurgitation valvulaire parmi tous les effets liés aux FQ et rapportés à la FDA, et de comparer cette proportion à celle observée pour tous les autres médicaments. Dans une analyse de disproportion ressemblant à une analyse de cohorte, quand la proportion des notifications concernant un effet étudié est plus élevée pour un médicament ou une classe (ici, les FQ) que pour tous les autres médicaments, on parle de disproportion de notification en termes de risque relatif de notification. Dans une analyse de disproportion ressemblant à une étude cas-témoins (dénommée alors analyse cas-non cas), quand la fréquence retrouvée d'exposition à un médicament est plus élevée pour les notifications d'un effet (ici, les régurgitations valvulaires) que pour les notifications de tous les autres effets, on parle de disproportion de notification en termes de rapport de cotes de notification. La détection de ces disproportions est utilisée parmi d'autres techniques pour identifier des signaux de sécurité. En raison des limites de la notification spontanée, les estimations de disproportions ne doivent cependant pas être considérées comme des mesures permettant de quantifier un risque.

De ce fait, pour compléter leur évaluation et quantifier le risque de régurgitation valvulaire associé à l'utilisation des FQ, les auteurs ont ensuite réalisé une très classique étude cas-témoins nichée dans une cohorte. L'avantage de ces études, en particulier quand elles sont réalisées à partir des données de bases médico-administratives de type Assurance Maladie, est de ne pas être exposées à des biais de mémorisation comme les simples études cas-témoins. Ici, l'étude a été conduite en utilisant les données contenues dans la base de données américaine PharMetrics Plus (IQVIA) pour la période comprise entre 2006 et 2016, une vaste base de données de santé qui inclut les données démographiques, de visites médicales, d'hospitalisations et de médicaments pour plus de 150 millions d'inscrits. La qualité des données que contient cette base (avec leurs forces et leurs faiblesses) est connue de longue date. Comparativement aux bases françaises d'Assurance Maladie par exemple, elle offre l'avantage d'inclure des données médicales plus précises (en particulier, les indications des traitements), et les inconvénients d'être moins représentative de la population générale et de son suivi au long cours dans le temps.

Les résultats concernant les analyses de disproportionnalité réalisées à partir de la base FAERS de pharmacovigilance ont permis la mise en évidence d'une proportion d'exposition aux FQ significativement plus élevée pour les régurgitations valvulaires que pour les autres effets, avec un rapport de cotes de notification significativement supérieur à 1 pour la ciprofloxacine, la gatifloxacine et la lévofloxacine. On ne retrouvait pas en revanche de disproportion pour la moxifloxacine. Les nombres de cas exposés aux autres FQ étaient nuls.

L'analyse cas-témoins nichée dans la cohorte constituée à partir de la base de données PharMetrics a porté sur 12 502 cas assortis à plus de 125 000 témoins sur l'âge, le sexe et la durée de suivi dans la base. C'est l'avantage particulier de ces très grandes bases de données de permettre la réalisation d'études sur des effectifs aussi importants. L'analyse comparait ici le risque associé aux FQ au risque observé pour l'utilisation d'amoxicilline ou d'azithromycine, utilisées comme exposition au médicament de référence afin de limiter un possible biais d'indication. Ce biais potentiel est consécutif à l'influence éventuelle d'un phénomène infectieux dans la survenue de l'effet. S'il était seul responsable de l'association, l'effet serait retrouvé également quel que soit l'antibiotique étudié ; l'analyse comparant les risques entre les différents antibiotiques ne retrouverait alors aucune différence. Ce n'était pas le cas ici puisque l'étude cas-témoins montrait un rapport de cotes supérieur à 1 pour les expositions en cours aux FQ quand elles étaient comparées à l'amoxicilline (rapport de cotes : 2,4 ; intervalle de confiance à 95% : 1,8-3,2) et à l'azithromycine (1,8 ; 1,3-2,3). Les analyses réalisées en considérant séparément les régurgitations mitrales et les régurgitations aortiques donnaient des résultats comparables. L'association n'était en revanche pas retrouvée pour des expositions plus anciennes.

En conclusion, même si chacune des analyses réalisées présente bien sûr des limites liées à leur caractère observationnel et aux limites supplémentaires des données de pharmacovigilance, **les résultats obtenus avec des méthodes solides sont très en faveur d'un risque de régurgitation valvulaire lié à l'emploi des FQ**. Ce résultat est en outre cohérent sur le plan mécanistique avec les risques d'atteintes élastiques conduisant à des ruptures tendineuses ou à des anévrismes/dissections aortiques déjà mis en évidence pour les FQ. Ce risque, additionné à l'ensemble des autres effets indésirables déjà mis en évidence pour les FQ, est un argument supplémentaire pour réserver ces antibiotiques aux situations où leur emploi est justifié et sans alternatives présentant un meilleur rapport bénéfice-risque au regard des éventuels antécédents cardiovasculaires du patient.

Références :

- (1) ANSM. Fluroquinolones par voie systémique ou inhalée : risque de survenue d'anévrisme et de dissection aortique - Lettre aux professionnels de santé. 6 Novembre 2018. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Fluroquinolones-par-voie-systemique-ou-inhalee-risque-de-survenue-d-anevrisme-et-de-dissection-aortique-Lettre-aux-professionnels-de-sante> (consulté le 28 Novembre 2020).
- (2) FDA. *Drug Safety Communication*. 10 Mai 2017. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-increased-risk-ruptures-or-tears-aorta-blood-vessel-fluoroquinolone-antibiotics> (consulté le 28 Novembre 2020).
- (3) Schjøtt J, Messner T. Ciprofloxacin and acute aortic valve damage. *Med Hypotheses* 2018;121: 35.

Vaccination contre la grippe chez les patients présentant une allergie à l'œuf

Dr Hélène Géniaux, Centre de pharmacovigilance de Limoges

L'allergie à l'œuf est l'une des causes d'allergie alimentaire chez l'enfant (1,5 % à 3,2 % de la population pédiatrique aux Etats-Unis). Elle disparaît dans la plupart des cas à la fin de l'enfance (dans près de 80 % des cas après 7 ans) (1). En France, le Réseau d'Allergovigilance observe une augmentation du nombre de cas sévères d'anaphylaxie alimentaire depuis plusieurs années ; l'œuf ne représente que 5 % des cas, loin derrière les fruits à coque (17 %) et l'arachide (15 %). Par ailleurs, l'allergie ou la sensibilisation à l'œuf est l'un des facteurs prédictifs les plus solides d'allergie respiratoire chez l'enfant ou d'asthme chez l'adulte (2).

Mi-octobre 2020, l'ANSM a rappelé que la vaccination contre la grippe 2020-2021 est plus que jamais une priorité pour les personnes à risque; la campagne de vaccination contre la grippe se déroulera jusqu'au 31 janvier 2021 (3).

Stricto sensu, dans l'AMM des vaccins contre la grippe actuellement disponibles en France (InfluvacTetra®, VaxigripTetra®), l'allergie à l'œuf est une contre-indication (4). En effet, les vaccins antigrippaux (inactivés) sont cultivés sur des œufs embryonnés de poules. La présence de traces de protéines d'œuf (ovalbumine, protéines de poulet) constitue un **risque théorique de réaction allergique** lors de l'administration du vaccin antigrippal à une personne allergique à l'œuf (4). Toutefois, nombre de ces mêmes patients sont également plus exposés à un risque de complications graves liées à l'infection grippale (par exemple, âge <2 ans, asthme) et bénéficieraient donc de la vaccination (5).

En pratique, au vu de la littérature, il semble qu'on puisse vacciner contre la grippe ces patients (5-10). Avec les méthodes de purification actuelles, les concentrations de protéines de l'œuf sont très faibles, ce qui explique l'**extrême rareté des réactions anaphylactiques y compris chez des malades allergiques à l'œuf**. L'administration en toute sécurité d'un vaccin antigrippal injectable (contenant jusqu'à 0,7 µg d'ovalbumine par dose de 0,5 ml) à plus de 4000 personnes allergiques à l'œuf a été rapportée (5). Parmi eux, plus de 500 patients ayant des antécédents d'anaphylaxie après ingestion d'œufs ont été vaccinés avec le vaccin antigrippal inactivé, le tout sans réaction grave. Les mêmes données rassurantes existent pour le vaccin antigrippal vivant atténué intranasal (non disponible en France) chez plus de 1000 patients souffrant d'allergie aux œufs. En fait, il existe très peu de données objectivant le risque de réaction anaphylactique après vaccination antigrippale entraînant une grande variabilité des recommandations d'un pays à l'autre : dans certains, une

vaccination normale (accompagnée d'une courte période de surveillance dans le lieu de vaccination) **est conseillée**, dans d'autres une **augmentation progressive des doses est proposée**, et dans d'autres encore, la vaccination est **complètement contre-indiquée** (7). Aux USA, les recommandations actuelles ne considèrent l'allergie à l'œuf ni comme une contre-indication, ni comme une situation impliquant une précaution d'emploi (8). Au Canada, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) a formulé la recommandation que l'allergie aux œufs n'était plus une contre-indication à l'immunisation contre la grippe pour la première fois en 2011 (9). Pour les sociétés savantes états-uniennes (The American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology and the American College of Allergy, Asthma, and Immunology), aucune mesure de prudence n'est recommandée en cas d'allergie à l'œuf. Les patients allergiques doivent être vaccinés de la même façon que les patients non allergiques.

En France, le groupe d'experts **Infovac recommande la vaccination chez les patients à risque de grippe sévère et allergiques à l'œuf avec les précautions suivantes** (7) :

- dans les **lieux habituels de vaccination, sans précaution particulière**, mais avec les précautions d'usage pour les patients à faible risque (réactions digestives ou cutanées modérées), les plus nombreux.
- dans ces mêmes lieux, **sous antihistaminique et en prolongeant la période de surveillance**, pour ceux qui ont présenté une **urticaire généralisée sans réaction cardiorespiratoire**.
- en **milieu hospitalier**, seulement pour ceux qui ont fait des accidents plus graves (bronchospasme, réaction cardio-respiratoire, anaphylaxie).

Dans tous les cas, les tests allergologiques (IDR ou Prick avant la vaccination) ne sont pas recommandés chez les patients allergiques à l'œuf. En effet, dans des études sur des patients allergiques à l'œuf, la présence d'un test cutané positif au vaccin antigrippal n'était pas prédictive d'une réaction ultérieure (5).

Références :

- (1) Lack G. Clinical Update. Food Allergy. *New Engl J Med*. 2008; 359(12): 1252-60.
- (2) HCSP. Avis relatif à la vaccination antigrippale en situation de pandémie des personnes présentant une allergie aux protéines de l'œuf et aux aminosides 12 janvier 2016
https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20160112_vaccgrippandemiagrecoallergie.pdf.
- (3) ANSM Vaccination contre la grippe 2020-2021 : une priorité pour les personnes à risque - Communiqué13/10/2020 <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Vaccination-contre-la-grippe-2020-2021-une-priorite-pour-les-personnes-a-risque-Communique>
- (4) RCP. Base de données publique des médicaments
- (5) John M Kelso *et al.* Influenza vaccination in individuals with egg allergy In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020.
- (6) Seasonal influenza in children: Prevention with vaccines In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020.
- (7) Cohen R *et al.* Questions les plus fréquentes concernant les vaccins contre la grippe : les réponses InfoVac. *Journal de pédiatrie et de puériculture* 2019; 32 : 217-288
- (8) Grohskopf L *et al.* Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2020-21 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 2020;69(8):1. Epub 2020 Aug 21.
- (9) Agence de la santé publique du Canada . Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2020-2021 <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vaccins-immunisation/guide-canadien-immunisation-declaration-vaccination-antigrippale-2020-2021.html>
- (10) Greenhawt M *et al.* Administration of influenza vaccines to egg allergic recipients: A practice parameter update 2017. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(1):49.

Grossesse et ondansétron

Dr Anne Coubret, Centre de pharmacovigilance de Limoges

En décembre 2019, dans une lettre aux professionnels de santé, l'ANSM communiquait de nouvelles données sur le **risque de malformations congénitales après exposition *in utero* à l'ondansétron au cours du premier trimestre de grossesse** (1) :

- l'ondansétron est susceptible de provoquer des **malformations congénitales orofaciales (fentes labiales et palatines) lors d'une exposition du fœtus *in utero* au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse**,
- il ne doit pas être utilisé, par mesure de précaution, dans le cadre de ses indications autorisées, pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse,
- le professionnel de santé doit s'assurer que les patientes enceintes ou en âge de procréer traitées par ondansétron sont informées et ont bien compris les risques potentiels pour le fœtus et la nécessité d'utiliser une contraception efficace au cours du traitement.

Les indications de l'ondansétron, selon les formes, sont la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique, les nausées et vomissements induits par la radiothérapie et les nausées et vomissements post-opératoires.

L'utilisation hors AMM d'un antagoniste du récepteur 5-HT3 chez la femme enceinte a été tolérée ou admise, pour traiter l'*hyperemesis gravidarum* en cas d'échec d'autres thérapeutiques et parfois même, les nausées et vomissements moins sévères. En 2012, Anderka *et al*, alertaient, dans une large étude cas-témoins, sur l'association entre ondansétron et fentes labiopalatines (2). Depuis, d'autres études épidémiologiques ont confirmé l'augmentation du risque de malformations congénitales chez les enfants de mères traitées au cours du 1^{er} trimestre par ondansétron, à type de fente labiopalatine (3-5) **et de communication interventriculaire (CIV)** (4).

Une récente méta-analyse confirme ces résultats, **l'exposition au 1^{er} trimestre à l'ondansétron est associée à un risque accru de CIV (OR 1,11, IC95% [1,00-1,23])** et de fentes orofaciales (OR 1,22, IC95% [1,00-1,49]) (6).

Le léger sur-risque de CIV n'avait pas été retenu dans la lettre d'information de 2019, puisqu'il avait été admis que les études épidémiologiques disponibles sur les malformations cardiaques faisaient alors état de résultats contradictoires.

Les auteurs de cette méta-analyse concluent en la nécessité d'autres études car l'analyse des données a également montré un risque à confirmer de hernie diaphragmatique, d'hypoplasie du cœur gauche et d'anomalies du système respiratoire (6).

Il existe une alternative thérapeutique plus sûre pour traiter les nausées et vomissements au cours de la grossesse, la doxylamine, anti-histaminique H1, qui vient d'obtenir une AMM en France avec la spécialité CARIBAN (doxylamine, pyridoxine). L'indication est le « traitement symptomatique des nausées et vomissements de la grossesse qui ne répondent pas au traitement classique » et n'est cependant pas étendue au traitement de l'*hyperemesis gravidarum* « car cette association n'a pas été étudiée dans ces cas-là »... (cf rubriques Indications et Mises en garde et précautions d'emploi du RCP) (7).

Références :

- (1) ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Ondansétron : nouvelles données sur le risque de malformations congénitales après exposition *in utero* au cours du premier trimestre de grossesse. décembre 2019
- (2) Anderka M *et al*. Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol teratol* 2012 ; 94:22-30.
- (3) Parker SE *et al*. Ondansetron for Treatment of Nausea and Vomiting of Pregnancy and the Risk of Specific Birth Defects. *Obstet Gynecol* 2018 ; 132 :385-394.
- (4) Lemon LS *et al*. Ondansetron use in the first trimester of pregnancy and the risk of neonatal ventricular septal defect. *Int J Epidemiol* 2020 ; 49 :648-656.
- (5) Huybrechts K *et al*. Association of maternal first trimester ondansetron use with cardiac malformations and oral clefts in offspring. *JAMA*. 2018 ; 320 :2429-2437.
- (6) Picot C *et al*. Risk of malformation after ondansetron in pregnancy: An updated systematic review and metanalysis. *Birth Defects Research*. 2020;1-18.
- (7) RCP Base de données publique des médicaments. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Une scintigraphie à re-faire... sans fer!

Dr Hélène Géniaux, Centre de pharmacovigilance de Limoges

Un homme âgé a réalisé une scintigraphie osseuse avec le produit radiomarqué OSTEOCIS (solution injectable d'oxidronate de technétium (^{99m}Tc)). A l'imagerie, il présente une hyperfixation au niveau du cœur, du foie et des poumons. Devant une suspicion d'amylose, une biopsie hépatique est envisagée. Avant la réalisation de cette biopsie, deux mois plus tard, une nouvelle scintigraphie osseuse ne montre plus d'hyperfixations cardiaque, hépatique et pulmonaire. En reprenant le dossier de ce patient, on retrouve une perfusion de fer le matin de la première scintigraphie.

L'interaction avec le fer chez ce malade est indiqué dans la rubrique « interactions » du RCP d'OSTEOCIS, qui précise que **l'accumulation de l'oxidronate de technétium (^{99m}Tc) dans le squelette, et donc la qualité de l'examen scintigraphique, peut être limitée par l'administration concomitante de médicaments contenant du fer**. Le RCP de TECHNESCAN HDP, un autre produit radiopharmaceutique d'oxidronate de technétium est plus explicite et signale qu'une accumulation extra-osseuse accrue du ligand radiomarqué a été rapportée avec les composants contenant du fer (1).

Dans la littérature, une ancienne publication (2) rapporte une série de 9 malades qui présentaient une surcharge chronique en fer (transfusions répétées ou hémochromatose) avec des scintigraphies osseuses caractérisées par une réduction de la fixation osseuse, une augmentation marquée de l'activité scintigraphique rénale et une augmentation significative de l'accumulation dans les tissus mous des substances marquées au ^{99m}Tc . Dans cette même étude, sur l'effet du fer sur la biodistribution des produits de scintigraphie osseuse chez l'Homme, Choy *et al.* décrit le cas d'un homme de 64 ans qui a été hospitalisé en mars 1977, avec saignement rectal et anémie grave. Le patient a reçu une perfusion IV d'IMFERON (22 ml contenant 1,1 g de fer). Vingt-quatre heures après la fin de la perfusion, une scintigraphie osseuse a été faite avec du pyrophosphate de technétium. L'absorption osseuse du produit a été négligeable et le pool sanguin bien marqué, alors que les scintigraphies osseuses réalisées chez d'autres patients le même jour étaient de bonne qualité avec une absorption osseuse normale. Une nouvelle scintigraphie osseuse deux semaines plus tard, a montré des métastases osseuses étendues sans visualisation significative du pool sanguin. Dans un second article (3), les mêmes auteurs ont étudié l'effet d'une injection antérieure de fer-dextran sur la biodistribution du ^{99m}Tc pyrophosphate chez le Rat : la scintigraphie a montré un marquage excessif du pool sanguin et une augmentation de l'absorption rénale similaire à celle observée chez le patient cité dans la première étude (2). L'hypothèse d'une complexation directe du fer dextran et de pyrophosphate est émise par les auteurs. Ces derniers soulignent que l'interaction entre ces produits radiopharmaceutiques et le fer, qui peut être aiguë lorsque le fer est administré par voie parentérale, est moins bien connue.

Cette interaction, bien que non décrite dans les autres sources classiquement utilisées en pharmacovigilance, en particulier le Thésaurus des interactions médicamenteuses, ne doit pas être oubliée !

Références :

- (1) Base de données publique des médicaments
- (2) Choy D et al. The effect of iron on the biodistribution of bone scanning agents in humans. *Radiology*. 1981 ; 140 ; :197-202
- (3) Choy D et al. The effect of iron-dextran on the biodistribution of technetium pyrophosphate, *International Journal of Nuclear Medicine and Biology* 1982; 4 : 277-282,

RÉPONSE

Une patiente prend du KARDEGIC depuis 10 ans sans problème particulier. En février 2020, la posologie du furosémide est augmentée. Depuis l'ajout de trinitrine en mars 2020, la patiente présente des hématomes importants. Que pensez-vous de cet effet indésirable ?

Des affections hématologiques à type de thrombopénie ou des perturbations de l'hémostase sont observées avec le furosémide et la trinitrine, pouvant secondairement causer des syndromes hémorragiques à type d'hématomes [1, 2].

Des thrombopénies sont retrouvées avec le furosémide avec une fréquence estimée inférieure à 2% [1-3]. Des ecchymoses, des saignements de la muqueuse buccale et des hémorragies intra-oculaires ont été rapportés chez une personne âgée de 87 ans, traitée par furosémide et sans traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire associé [3]. Ces effets indésirables étaient apparus dans un contexte de thrombopénie, attribuable au furosémide selon les auteurs avec la présence objectivée d'anticorps antiplaquettaires en présence de furosémide et la réapparition d'une thrombopénie suite à la réintroduction du médicament. De plus, le furosémide pourrait avoir un impact sur l'hémostase en inhibant l'agrégation des plaquettes *in vitro* par une action inhibitrice sur la voie d'activation plaquettaire dépendant de l'adénosine diphosphate (ADP), qui pourrait alors favoriser la survenue d'hématomes [3].

En ce qui concerne la trinitrine, des allongements du temps de saignement ont été observés chez des patients traités par trinitrine par voie sublinguale [4]. Le mécanisme d'action évoqué serait une action antiagrégante de la trinitrine par une stimulation de la synthèse de prostacycline (PGI₂), une prostaglandine synthétisée par les cellules vasculaires et présentant des propriétés antiagrégantes et vasodilatatrices [4].

Par ailleurs, une réduction de l'agrégation plaquettaire et un allongement du temps du saignement peuvent être majorés lors de l'association de la trinitrine à l'acide acétylsalicylique [5]. L'hypothèse avancée est un effet additif de la nitroglycérine et de l'aspirine sur la diminution de l'agrégation plaquettaire, par deux mécanismes différents : 1) l'acide acétylsalicylique inhibe la synthèse de thromboxane, cytokine vasoconstrictrice et activatrice de l'agrégation plaquettaire et 2) la trinitrine agit sur l'hémostase en stimulant le relargage de prostacyclines par les cellules endothéliales. Dans la même direction, des auteurs suggèrent la présence d'une interaction pharmacocinétique entre la trinitrine et l'acide acétylsalicylique [6]. Dans une étude menée chez 7 patients, une augmentation des concentrations plasmatiques en nitroglycérine de 54% a été observée lors de l'association de la nitroglycérine par voie sublinguale à de l'acide acétylsalicylique 1 g. Le même phénomène a été retrouvé lors de l'utilisation d'aspirine à dose antiagrégante, mais avec un effet moindre sur l'augmentation des concentrations plasmatiques de la nitroglycérine. Cette interaction pharmacocinétique pourrait s'expliquer par une possible diminution de la clairance hépatique de la trinitrine par l'acide acétylsalicylique [6].

Dans le cas de cette patiente, l'introduction récente de furosémide et/ou de trinitrine a pu favoriser la survenue d'hématomes.

Références :

- (1) RCP Base de données publique des médicaments
- (2) Micromedex 2.0.2019. Truven Health Analytics Inc
- (3) Duncan A, Moore SB, Barker P: Thrombocytopenia caused by furosemide-induced platelet antibody (letter). Lancet 1981; 1(8231):1210
- (4) Ring T, Knudsen F, Kristensen SD et al. Nitroglycerin prolongs the bleeding time in healthy males. Thromb Res 1983;29:553-559.
- (5) Kalberg KE, Ahlner J, Henriksson P, et al. Effects of nitroglycerin on platelet aggregation beyond the effects of acetylsalicylic acid in healthy subjects. Am J Cardiol 1993;71:361-364.
- (6) Weber S, Rey E, Pipeau C, et al. Influence of aspirin on the hemodynamic effects of sublingual nitroglycerin. J Cardiovasc Pharmacol 1983;5:874-877.

CONTACT

CRPV de Limoges - CHU -
Centre de Biologie et de Recherche en Santé
2, avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex

Tél. : 05 55 05 67 43

Fax : 05 55 05 62 98



Courriel :

pharmacovigilance@chu-limoges.fr

NOTRE SITE INTERNET :

www.pharmacovigilance-limoges.fr

Déclarez-nous vos effets indésirables sur

<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/formulaire/effet-indesirable>

<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/demande-de-renseignements>

Abonnez-vous à notre bulletin sur

<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/bulletin-dinformation>

Pour se désinscrire de la lettre d'information

www.pharmacovigilance-limoges.fr/se-desabonner

Conformément à la loi Informatique et Liberté du 06/01/1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données vous concernant (Articles 39 et 40).

CONTACT

CRPV de Bordeaux -
Hôpital Pellegrin - Bât 1A Nord
CHU Bordeaux
33076 Bordeaux Cedex

Tél : 05 56 79 55 08

Fax : 05 57 57 46 60

Courriel :

pharmacovigilance@u-bordeaux.fr
pharmacovigilance@chu-bordeaux.fr

CONTACT

CRPV de Poitiers
Vie La Santé, Porte 5, 1^{er} Etage
CHU Poitiers
86021 Poitiers Cedex

Tél : 05 49 44 38 36 (LD)

Fax : 05 49 44 38 45

Courriel :

pharmaco.clin@chu-poitiers.fr

Les Centres de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments de Bordeaux, Limoges et Poitiers ont pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance dont ils dépendent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011).