

# Echos De Pharmacovigilance

Régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand-Est



## DANS CE NUMÉRO :

Alertes	3-4
Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : connaître leurs effets indésirables et penser à réévaluer le traitement	5-7
Place de la Pharmacovigilance dans la gestion de la pandémie à SARS-CoV2	7-8
COVID-19 et effets indésirables médicamenteux : données des CRPV au 26 mai 2020.	9
Calciphylaxie et warfarine	10

Le Centre de Pharmacovigilance de votre territoire d'intervention (correspondant aux anciennes régions) :

- **répond à vos questions sur le médicament** (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),
- **recueille et expertise** les suspicions d'effet indésirable médicamenteux.

Nous vous rappelons que tout **effet indésirable** suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de **surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse** ainsi que les effets indésirables liés à une **exposition professionnelle** doivent être notifiés à votre CRPV.

Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.

## Coordonnées

**Pour contacter votre Centre Régional de Pharmacovigilance :**

### Besançon

Tél. : 03-81-66-84-74

Fax : 03-81-66-55-58

Mail : [pharmacovigilance@chu-besancon.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-besancon.fr)

Site internet : <http://www.pharmacovigilance-bfc.fr>

### Dijon

Tél. : 03-80-29-37-42

Fax : 03-80-29-37-23

Mail : [pharmacovigilance@chu-dijon.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-dijon.fr)

Site internet : <http://www.pharmacovigilance-bfc.fr>

### Nancy

Tél. : 03-83-85-60-85

Fax : 03-83-65-61-33

Mail : [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

Site internet : <http://crpv.chu-nancy.fr>

### Reims

Tél. : 03-26-78-77-80

Fax : 03-26-83-23-79

Mail : [pharmacovigilance@chu-reims.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-reims.fr)

Site internet : <https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/>

### Strasbourg

Tél. : 03-88-11-64-80

Fax : 03-88-11-67-26

Mail : [pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr](mailto:pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr)

## Edito

Devant la crise sanitaire liée au SARS-CoV2, le système français de Pharmacovigilance a dû s'adapter. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), en s'appuyant sur le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (RFCRPV), a mis en place un dispositif de surveillance accrue des effets indésirables médicamenteux. Malgré la réquisition du personnel médical, les mesures de confinement ou le manque de personnel, le RFCRPV n'a pas tremblé et a assuré ses missions. Le RFCRPV a continué à recueillir et à évaluer avec la même rigueur toutes les notifications spontanées d'effets indésirables, qu'elles soient en rapport ou non avec le SARS-Cov2 mais aussi à répondre à toutes les questions des professionnels de santé et des patients.

Dès les premières pistes thérapeutiques potentiellement efficaces dans la prise en charge de l'infection à SARS-CoV2 annoncées et les premières notifications d'effets indésirables découlant de leur utilisation, le RFCRPV et l'ANSM se sont mobilisés sur différents fronts pour promouvoir le bon usage de ces médicaments. Des points d'information, des plans de minimisation et de gestion des risques de prolongation de l'intervalle QT avec l'hydroxychloroquine, l'azithromycine et le lopinavir/ritonavir ont été élaborés par le RFCRPV puis diffusés parmi les professionnels de santé des unités de soins dédiés SARS-CoV2. Afin de désengorger la suractivité du SAMU, le RFCRPV a décidé d'apporter son aide dans la prise en charge des questions sur les risques relatifs aux médicaments dans le contexte pandémique et notamment à l'automédication en cas de symptômes de SARS-Cov2. Le 16 mars 2020, la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique en partenariat le RFCRPV, le Collège National des Enseignants de Thérapeutique et le Collège National de Pharmacologie Médicale a mis en en ligne un site internet à destination du grand public <https://sfpt-fr.org/covid19>. Ce site apporte des réponses compréhensibles, claires et expertes aux préoccupations de la population générale sur la consommation de médicaments dans le cadre de l'épidémie SARS-CoV2. Actuellement, il comptabilise plus de 160 questions réponses et près de 250000 visites. Les questions-réponses les plus consultées sont en lien avec l'hydroxychloroquine. Ce site a été relayé par l'ANSM et le Ministère de la Santé, ce qui a eu un impact important sur le nombre de vues quotidiennes. Les premières informations recueillies par le RFCRPV ont fait état d'une utilisation de l'hydroxychloroquine, seule ou en association, en ville. Le 20 mars 2020, l'ANSM a rappelé que les traitements testés pour soigner les patients SARS-CoV2 ne devaient être utilisés qu'à l'hôpital. Depuis le 27 mars 2020, le CRPV de Dijon est mandaté par l'ANSM pour une enquête générale portant sur les effets d'indésirables recueillis et analysés par les CRPV et survenus chez les patients pris en charge dans le contexte d'une infection à SARS-CoV2. La mise en évidence de risques cardiovasculaires a conduit l'ANSM à ouvrir une enquête spécifique menée par le CRPV de Nice. L'ANSM s'est également mobilisée pour gérer les tensions d'approvisionnement de médicaments indispensables, notamment liées à l'augmentation des hospitalisations dans les services de réanimation.

En parallèle, le RFCRPV et l'ANSM ont continué à suivre de près la balance bénéfique/risque des médicaments hors contexte de SARS-CoV2.

Dans ce nouvel opus du bulletin, vous trouverez une synthèse des enquêtes de pharmacovigilance réalisées grâce aux données analysées par les CRPV en lien avec l'infection SARS-Cov2 et des alertes diffusées par l'ANSM, une revue des effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons et un focus sur le risque de calciphylaxie après exposition aux anti-vitamine K.

Bonne lecture et bonne reprise !



## Alertes des Autorités de Santé

### **COVID-19/Médicaments importés : attention au risque d'erreurs médicamenteuses**

Dans le contexte pandémique de COVID-19 et afin de disposer des médicaments indispensables à la prise en charge des patients dans les services de réanimation, des médicaments importés de l'étranger sont mis à disposition des établissements de santé. Afin de répondre à l'urgence, ces médicaments ne sont pas étiquetés en français comme fait habituellement, ce qui peut être source d'erreur. L'ANSM demande donc aux pharmaciens des pharmacies à usage intérieur de partager avec les équipes soignantes les conditions et précautions particulières d'utilisation de ces médicaments. Ces informations sont précisées dans les fiches explicatives standardisées et validées par l'ANSM accompagnant les boîtes mises à disposition des hôpitaux. La liste complète des médicaments importés accompagnée de leurs fiches explicatives est disponible sur le site de l'ANSM ([https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19/Medicaments-importes-Fiches-de-precautions-d-emploi/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19/Medicaments-importes-Fiches-de-precautions-d-emploi/(offset)/2))

### **Xeljanz® (tofacitinib) - Nouvelles recommandations d'utilisation chez les patients à risque élevé de thrombose**

Une augmentation dose-dépendante du risque de maladie thromboembolique veineuse grave (MTEV) est observée chez les patients prenant du tofacitinib. Il convient donc d'utiliser avec prudence le tofacitinib chez les patients présentant des facteurs de risque connus de MTEV. Les patients doivent être informés des signes et symptômes de la MTEV avant de débuter le traitement.

### **Alcoolodépendance - Arrivée de BACLOCUR® et fin de la recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour les autres spécialités à base de baclofène**

Le médicament Baclocur® (baclofène), indiqué dans le traitement de l'alcoolodépendance, sera commercialisé à compter du 15 juin 2020 et mettra fin à la RTU pour les autres spécialités à base de baclofène dans cette indication (Lioresal® 10 mg et Baclofène Zentiva 10 mg). Il s'agit d'un médicament à prescription obligatoire et remboursé à 15%.

### **Montelukast (Singulair® et génériques) - Risque de survenue d'effets indésirables neuropsychiatriques, renforcement des mises en garde**

Des effets indésirables neuropsychiatriques (rêves anormaux, cauchemars, insomnie, somnambulisme, anxiété, agitation, dépression, hyperactivité psychomotrice, idées suicidaires et tentatives de suicide, symptômes obsessionnels compulsifs et dysphémie, ...) peuvent survenir lors d'un traitement par montelukast. Ces effets indésirables disparaissent généralement après l'arrêt du traitement. Il convient d'informer les patients et/ou parents/proches aidants du risque d'effets indésirables neuropsychiatriques lors du traitement. En cas de survenue de tels troubles, les prescripteurs doivent évaluer avec attention les risques et les bénéfices de la poursuite du traitement et instaurer un suivi adapté le cas échéant.

**Restrictions de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone liées au risque de méningiome**

Des cas de méningiomes ont été rapportés lors de l'utilisation d'acétate de cyprotérone. Cet effet indésirable a été identifié et décrit grâce aux données de pharmacovigilance et de pharmacoépidémiologie. Le risque de méningiome s'accroît avec l'augmentation des doses cumulées. Dans ces conditions, l'utilisation d'acétate de cyprotérone est contre-indiquée chez les patients présentant un méningiome ou un antécédent de méningiome. De plus, les patients traités par acétate de cyprotérone doivent faire l'objet d'une surveillance pour le suivi et la détection de ces méningiomes et le traitement doit être immédiatement arrêté si le diagnostic de méningiome est posé.

**Esmya® (acétate d'ulipristal) - Ne plus utiliser dans l'attente des conclusions de l'évaluation européenne du risque hépatique**

La survenue en Europe d'un nouveau cas d'hépatite nécessitant une transplantation chez une femme traitée par Esmya® 5 mg (acétate d'ulipristal) pour un fibrome utérin, et dans les suites d'un signal initié par la France, une réévaluation du rapport bénéfice/risque a été débutée par l'EMA. Dans l'attente des conclusions de l'évaluation européenne, l'acétate d'ulipristal 5 mg est temporairement retiré du marché et ne doit donc plus être utilisé, une surveillance hépatique doit être effectuée dans les 2 à 4 semaines après l'arrêt du traitement.

**Lemtrada® (alemtuzumab) - Restrictions d'indication, contre-indications supplémentaires et mesures de réduction du risque (arrêt de commercialisation en France depuis février 2020)**

A la suite de signalements de réactions immunitaires et cardiovasculaires graves, le rapport bénéfices-risques de Lemtrada® (alemtuzumab) a été réévalué par l'Agence européenne du médicament (EMA). Des restrictions d'indication ont été adoptées ainsi que de nouvelles contre-indications chez les patients présentant certains troubles cardiaques, circulatoires ou hémorragiques, et auto-immuns autres que la sclérose en plaques. Il est désormais obligatoire d'administrer le traitement dans un hôpital bénéficiant d'un accès immédiat à des installations de soins intensifs et de spécialistes capables de prendre en charge les effets indésirables graves. Le « guide à destination du médecin » et le « dossier d'information pour le patient » ont été mis à jour.

## Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : connaître leurs effets indésirables et penser à réévaluer le traitement



Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), oméprazole, ésooméprazole, pantoprazole, lansoprazole et rabéprazole, sont devenus incontournables dans la prise en charge des ulcères duodénaux et gastriques, des œsophagites érosives, du reflux gastro-œsophagien, des états hyper-sécrétoires et dans l'éradication d'*Helicobacter pylori*, y compris chez l'enfant. Ils sont utilisables pendant la grossesse et l'allaitement. Ils sont aussi largement prescrits en soins intensifs pour la prévention de l'ulcère de stress.

**Les IPP sont des médicaments très efficaces mais non dénués d'effets indésirables.**

Leur profil de sécurité connu comme rassurant conduit à un usage souvent banalisé, non réévalué, y compris à des posologies élevées et chez des sujets fragiles (personnes âgées notamment).

### Leur mécanisme d'action explique plusieurs effets indésirables

Les IPP s'accumulent dans les espaces où le pH est inférieur à 4, essentiellement les canalicules sécrétoires des cellules pariétales gastriques, où ils subissent une protonation. Ainsi activés par protonation, les IPP se fixent de manière irréversible sur la sous-unité alpha de la pompe à protons (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase), bloquant son activité enzymatique de façon prolongée, environ 18 heures (temps de renouvellement des sous-unités), ce qui permet généralement une seule prise quotidienne. L'inhibition de la sécrétion acide par les IPP est dose-dépendante.

Les effets indésirables (EI) fréquents et bénins des IPP sont : céphalées, douleurs abdominales, constipation ou diarrhée, flatulences, nausées et vomissements. Ces effets ne conduisent que rarement à l'arrêt du médicament.

Les EI potentiellement graves, voire invalidants, tels que les malabsorptions, les infections, les fractures... (détaillés dans le tableau ci-après) sont nettement moins fréquents. Ils sont le plus souvent liés à la réduction de l'acidité gastrique et par conséquent, une exposition prolongée et/ou de fortes posologies augmentent logiquement leur risque de survenue. Certains EI sont de nature immunoallergique (neutropénies, thrombopénies, atteintes hépatiques) et d'autres, tels que les colites microscopiques restent de mécanisme inconnu.

A noter que des symptômes liés au rebond d'acidité gastrique peuvent parfois (rarement) survenir à l'arrêt d'un IPP (régurgitations acides et brûlures digestives) évoquant une situation de sevrage.

### D'autres EI sont décrits mais restent discutés

Les IPP pourraient être associés à une augmentation du risque de **tumeur gastrique** chez des sujets traités pour une éradication d'*Helicobacter pylori* et ce risque augmenterait avec la durée du traitement<sup>[8,9]</sup>. Le mécanisme pourrait être lié à l'hypergastrinémie induite par l'exposition prolongée aux IPP<sup>[10]</sup>.

Le rôle des IPP a également été évoqué comme facteur de risque de **démence**, en particulier chez les sujets âgés. Ceci se base sur des études chez l'animal montrant une augmentation de la production de substance amyloïde-béta et une diminution de sa dégradation dans la microglie, effets compatibles avec la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. De plus, la malabsorption de Vit B12 est associée à un déclin cognitif. Peu d'études sont encore disponibles à ce sujet mais les résultats obtenus vont dans ce sens et des études randomisées sont attendues pour confirmer ces hypothèses<sup>[11]</sup>.

Des **hallucinations** visuelles ont été rapportées chez des sujets atteints de DMLA avec l'hypothèse d'une action des IPP sur les neurones rétiniens<sup>[12]</sup>.

Un risque **d'atteinte musculaire** (myopathie, polymyosite, rhabdomyolyse) a été rapporté mais reste peu documenté.

Enfin, récemment, une étude portant sur une cohorte de vétérans américains a mis en évidence, chez les sujets traités par IPP, un léger excès de **mortalité** (45,2 décès pour 1000 patients) et notamment une augmentation statistique des décès liés aux maladies cardiovasculaires, à l'insuffisance rénale chronique et aux cancers du tube digestif haut<sup>[13]</sup>.

**Tableau 1 : principaux effets indésirables des IPP à connaître**

EFFETS INDÉSIRABLES	MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES PROPOSÉS
Infection intestinales, infection à <i>Clostridium difficile</i>	Réduction de l'acidité gastrique Risque de colite pseudomembraneuse.
Pneumonie, infections ORL	Migration de bactéries virulentes du tube digestif, telle que <i>Clostridium difficile</i> , <i>Salmonella</i> , etc... favorisée par la diminution de l'acidité gastrique. Altération de la flore respiratoire par modification du pH via les pompes à protons des voies respiratoires supérieures et inférieures.
Fracture osseuse (hanche, vertèbres et poignet)	Moindre absorption du calcium par augmentation du pH gastrique Augmentation de l'activité ostéoclastique induite par l'hypochlorhydrie locale (via les pompes à protons ostéoclastiques) Effet pas toujours lié à une exposition durable <sup>[1]</sup> Risque augmenté dans la population générale et ainsi que chez les patients hémodialysés chroniques <sup>[2]</sup>
Hypomagnésémie asymptomatique ou symptomatique (crise convulsive, tétanie, arythmie)	Diminution de l'absorption gastro-intestinale du magnésium. Hypocalcémie ou hypokaliémie fréquemment associées
Carence en vitamine B12	Malabsorption de la vitamine B12 au niveau gastrique Anémie, facteur de risque de démence ?
Neutropénie, thrombopénie	Mécanisme immunoallergique Risque de réaction croisée entre IPP
Insuffisance rénale chronique	Néphrite interstitielle immunoallergique devenant chronique Dysfonctionnement endothélial ou acidification lysosomale <sup>[3]</sup>
Hyponatrémie	Par augmentation de l'activité de l'ADH S'apparente à un SIADH Plus volontiers en début de traitement (?) <sup>[4]</sup> Troubles neurologiques
Atteinte hépatique	Hépatite immunoallergique Risque de translocation chez les sujets cirrhotiques (encéphalopathie hépatique) <sup>[5]</sup>
Colite microscopique (collagène ou lymphocytaire)	Mécanisme inconnu Pas de caractère dose-dépendant <sup>[6]</sup>
Atteinte musculaire (myopathie, polymyosite, rhabdomyolyse)	Ni dose-dépendant, ni temps-dépendant Non influencé par l'âge Rôle probable de cofacteurs d'autres médicaments myotoxiques <sup>[7]</sup>

**Interactions médicamenteuses : y pensez aussi !**

Le risque d'interactions médicamenteuses est, comme pour les EI, majoritairement lié à la diminution de l'acidité gastrique conduisant à une modification de l'absorption de plusieurs médicaments et diminuant leur activité. Sont ainsi impactés la supplémentation en vitamine B12 (cyanocobalamine), certains traitements antiviraux (atazanavir, lédipasvir, rilpivirine, sofosbuvir, velpatasvir) pour lesquels il est nécessaire de bien séparer les prises d'IPP, des antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole, posaconazole), le mycophénolate mofétil (immunosuppresseur), les inhibiteurs de tyrosine kinase (sauf l'imatinib et le vandétanib), l'ulipristal (contraceptif d'urgence) et le millepertuis<sup>[14]</sup>.

Les IPP peuvent également diminuer l'élimination du **méthotrexate** et augmenter sa toxicité. Ils sont alors déconseillés en cas de posologie de méthotrexate supérieure à 20 mg/semaine.

Concernant l'interaction pharmacocinétique des IPP avec le **clopidogrel**, elle reste discutée sur le plan clinique. Pour rappel, le clopidogrel est une prodrogue, métabolisée au niveau hépatique en partie par les cytochromes CYP2C19 (soumis à un polymorphisme génétique) et CYP3A4. Certains IPP sont inhibiteurs puissants du CYP2C19, notamment l'oméprazole, le pantoprazole ayant une moindre affinité. Les études randomisées restent à ce jour discordantes sur les conséquences de ces interactions IPP-clopidogrel. En revanche, elles tendent à montrer que la prise d'IPP constituerait un marqueur de risque cardiovasculaire, sans être toutefois un facteur de risque d'évolution défavorable<sup>[11]</sup>.

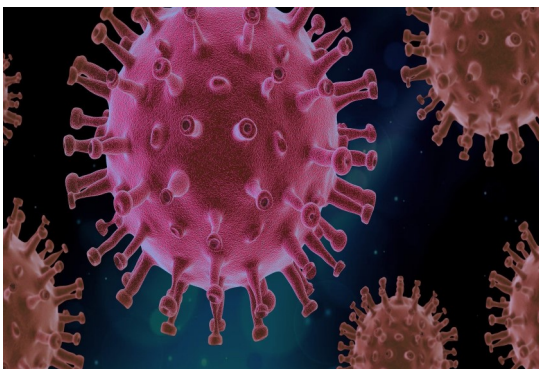
## Conclusion

L'utilisation large des IPP dans la population générale nécessite une bonne connaissance de tous leurs EI ainsi qu'une rationalisation de la prescription avec réévaluation régulière, si un traitement au long cours paraît nécessaire. Le profil de sécurité des IPP ne pourra rester globalement rassurant qu'à ces conditions.

1. Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int* 2016;27(1):339-47.
2. Fusaro M, D'Arrigo G, Pitino A, Iervasi G, Tentori F, Robinson B, et al. Increased Risk of Bone Fractures in Hemodialysis Patients Treated with Proton Pump Inhibitors in Real World: Results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Bone Miner Res* 2019;34(12):2238-45.
3. Kheloufi F, Frankel D, Kaspi E, Lepelley M, Mallaret M, Boucherie Q, et al. Chronic use of proton pump inhibitors, adverse events and potential biological mechanisms: A translational analysis. *Therapies* 2018;73(3):273-81.
4. Falhammar H, Lindh JD, Calissendorff J, Skov J, Nathanson D, Mannheimer B. Associations of proton pump inhibitors and hospitalization due to hyponatremia: A population-based case-control study. *European Journal of Internal Medicine* 2019;59:65-9.
5. Dam G, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Proton pump inhibitors as a risk factor for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis with ascites: Dam et al. *Hepatology* 2016;64(4):1265-72.
6. Bonderup OK, Nielsen GL, Dall M, Pottegård A, Hallas J. Significant association between the use of different proton pump inhibitors and microscopic colitis: a nationwide Danish case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48(6):618-25.
7. Colmenares EW, Pappas AL. Proton Pump Inhibitors: Risk for Myopathy? *Ann Pharmacother* 2017;51(1):66-71.
8. Abbas MK, Zaidi ARZ, Robert CA, Thiha S, Malik BH. The Safety of Long-term Daily Usage of a Proton Pump Inhibitor: A Literature Review. *Cureus [Internet]* 2019 [cité 2020 mai 30]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/21906-the-safety-of-long-term-daily-usage-of-a-proton-pump-inhibitor-a-literature-review>
9. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut* 2018;67(1):28-35.
10. Waldum HL, Sørdal Ø, Fossmark R. Proton pump inhibitors (PPIs) may cause gastric cancer – clinical consequences. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2018;53(6):639-42.
11. Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML, Gelli D, Montagnani M, Zagari RM, et al. Proton pump inhibitors: Risks of long-term use: Proton pump inhibitors. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2017;32(7):1295-302.
12. Hanneken AM, Babai N, Thoreson WB. Oral Proton Pump Inhibitors Disrupt Horizontal Cell-Cone Feedback and Enhance Visual Hallucinations in Macular Degeneration Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(2):1485.
13. Xie Y, Bowe B, Yan Y, Xian H, Li T, Al-Aly Z. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: cohort study. *BMJ* 2019;11580.
14. Thesaurus: référentiel national des interactions médicamenteuses [Internet]. [cité 2013 déc 13]; Available from: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/bf9ebf31fe198555a6455db531e1c57a.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bf9ebf31fe198555a6455db531e1c57a.pdf)

CRPV de Nancy

## Place de la Pharmacovigilance dans la gestion de la pandémie à SARS-CoV2



Le contexte pandémique actuel représente une situation sanitaire exceptionnelle sur différents plans : virologique d'une part, avec l'identification d'un nouveau virus (le SARS-CoV2), pathologique d'autre part, avec une maladie appelée Covid-19, ayant des présentations cliniques très variées, et enfin thérapeutique, avec l'absence à ce jour de médicament efficace, évalué selon des méthodes robustes.

Cette situation nous rappelle la nécessité de disposer, pour une nouvelle thérapeutique, d'une balance bénéfice/risque évaluée de façon rigoureuse afin d'apporter aux patients un bénéfice réel tout en les exposant à un risque le plus maîtrisé possible. Ainsi, des essais cliniques doivent être menés selon une méthodologie rigoureuse pour apporter le plus rapidement possible les réponses attendues. Les délais incombant à ces essais cliniques et l'urgence sanitaire de terrain a conduit à proposer plusieurs thérapeutiques sur la base de données in vitro ou de données obtenues dans d'autres pathologies virales à coronavirus. La plupart de ces médicaments ne sont pas « nouveaux » et inconnus, car déjà utilisés, parfois depuis longtemps, dans d'autres pathologies : l'hydroxychloroquine depuis plusieurs dizaines d'années dans les maladies autoimmunes, l'association lopinavir/ritonavir dans le VIH... Néanmoins, il est nécessaire de garder en mémoire que les données d'efficacité et de toxicité disponibles pour un médicament le sont dans une ou plusieurs indications et chez des patients aux caractéristiques données. Sorti de son contexte habituel d'utilisation, ce même médicament peut révéler un profil de

risque très différent. Ainsi, dans ce type de situation, encore plus qu'habituellement, il est indispensable d'assurer une surveillance étroite des patients exposés à ces thérapeutiques. Cette surveillance est l'essence même de la pharmacovigilance : identifier des signaux de sécurité potentiels à partir des effets indésirables rapportés par les professionnels de santé et les patients.

Au travers de cet article, nous souhaitons vous apporter un point sur le déroulé des actions de pharmacovigilance et leur impact sur les décisions récemment prises.

Le 5 mars<sup>[1]</sup> puis le 23 mars 2020<sup>[2]</sup>, la prise en charge thérapeutique des patients atteints du COVID-19 a été encadrée par les rapports du Haut Conseil de la Santé Publique sur la base d'une évaluation scientifique, à partir des données disponibles alors. Il est important de préciser que ces données ont été, et sont encore, très évolutives et sont à analyser au regard de leur date de parution.

Grâce aux déclarations de professionnels de santé, les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ont pu, dès le 26 mars 2020 alerter l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) avec deux premiers cas graves de complications cardiovasculaires rapportés avec l'hydroxychloroquine, associée ou non à l'azithromycine. Une enquête nationale de pharmacovigilance a été officiellement ouverte dès le 27 mars. L'objectif de cette enquête est d'assurer la surveillance des effets indésirables des médicaments utilisés chez les patients pris en charge pour Covid-19, non seulement avec des médicaments utilisés dans cette indication, donc en dehors de leur autorisation de mise sur le marché, mais également plus largement, des effets indésirables de tous les médicaments administrés chez ces patients ou suspectés d'avoir favorisé l'infection. Compte tenu du profil de sécurité déjà connu de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine et des premiers cas notifiés aux CRPV, un focus a été réalisé d'emblée sur la cardiotoxicité. Ainsi, une enquête globale sur l'ensemble des effets indésirables a été confiée au CRPV de Dijon et l'analyse spécifique des effets indésirables cardiovasculaires a été confiée au CRPV de Nice.

Par ailleurs, l'étude pilote MESANGE concernant le signalement des situations de mésusage en l'absence d'effet indésirable en ambulatoire par les pharmacies d'officine mise en place par les CRPV de Bourgogne et de Franche-Comté en 2017, a été étendue à toute la France dès la fin du mois de mars.

Les analyses étaient et sont toujours réalisées quotidiennement à partir des notifications d'effets indésirables collectées, analysées par les 31 CRPV. Grâce à cette organisation, le signal concernant la cardiotoxicité de l'hydroxychloroquine, mais également de l'association lopinavir/ritonavir, a pu être précocement mis en évidence et a fait l'objet d'une communication le 30 mars par l'ANSM<sup>[3]</sup>. Ces informations ont également été largement relayées dans la presse grand public.

La remontée des cas d'effets indésirables fait l'objet d'un bilan hebdomadaire, discuté lors d'un comité de suivi spécifique réunissant des représentants de l'ANSM et des CRPV. Un croisement avec les signaux émanant notamment des essais cliniques est également réalisé et discuté dans le cadre de ce comité. Les rapports hebdomadaires ont été mis à disposition sur le site Internet de l'ANSM depuis la semaine du 20 avril<sup>[4]</sup>.

Au fil des jours et des semaines, le signal de cardiotoxicité a été confirmé, et très tôt, les CRPV se sont positionnés en faveur d'une balance bénéfique/risque défavorable de ces médicaments hors essai clinique.

Au cours des mois d'avril et de mai, des données internationales sont venues progressivement apporter des éléments supplémentaires pour l'évaluation de la balance bénéfique/risque de l'hydroxychloroquine, ce qui a conduit le Haut conseil de la santé publique à déconseiller, dans son rapport du 24 mai 2020<sup>[5]</sup>, l'utilisation de l'hydroxychloroquine chez les patients ambulatoires ou hospitalisés, quelque soit le degré de gravité. Il a également recommandé de réévaluer le rapport bénéfique/risque de ce médicament dans les essais cliniques en cours ou à venir.

Le 26 mai 2020, l'arrêté autorisant le recours à l'hydroxychloroquine et à l'association lopinavir/ritonavir dans le Covid-19, hors essais cliniques, a été abrogé.

Le même jour, dans ce contexte et suite à l'annonce par l'OMS de la position du comité scientifique de l'essai international Solidarity sur la suspension temporaire des inclusions de nouveaux patients qui devaient être traités avec de l'hydroxychloroquine, l'ANSM a décidé, par mesure de précaution, de suspendre les inclusions de patients dans les essais cliniques menés en France avec ce médicament<sup>[6]</sup>. Les inclusions dans l'étude Solidarity ont été réautorisées le 3 juin par l'OMS. Le 15 juin, la FDA a décidé de retirer l'autorisation d'utilisation dans les situations d'urgence de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine orales dans le traitement du Covid-19. Elle a par ailleurs indiqué que les essais cliniques évaluant l'hydroxychloroquine et la chloroquine dans le Covid-19 continuent et que les patients dont le traitement est en cours peuvent le poursuivre .

Cette situation sanitaire exceptionnelle est une preuve indéniable de l'intérêt majeur du système public de pharmacovigilance, basé sur la remontée des effets indésirables médicamenteux par les professionnels de santé et les patients aux CRPV, présents sur le terrain, au plus près d'eux. Grâce à la qualité des données, à la précocité de leur remontée et à leur analyse en temps réel par le réseau des CRPV, les signaux de sécurité ont rapidement été identifiés et une fois validés, communiqués.

Ces événements doivent également nous rappeler qu'un médicament sorti de son contexte d'utilisation habituelle,



peut s'avérer plus dangereux que bénéfique. De plus, les prises de décisions doivent se baser sur des arguments scientifiques et médicaux robustes pour le bien des patients.

**Références bibliographiques (site internet consultés pour la dernière fois le 29/05/2020) :**

1. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=771>
2. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=785>
3. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Plaquenil-et-Kaletra-les-traitements-testes-pour-soigner-les-patients-COVID-19-ne-doivent-etre-utilises-qu-a-l-hopital-Point-d-information>
4. [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19/Medicaments-Nos-informations-de-securite-avis-et-recommandations-face-au-COVID-19/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19/Medicaments-Nos-informations-de-securite-avis-et-recommandations-face-au-COVID-19/(offset)/1)
5. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=837>
6. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/COVID-19-ANSM-souhaite-suspendre-par-precaution-les-essais-cliniques-évaluant-l-hydroxychloroquine-dans-la-prise-en-charge-des-patients-Point-d-Information>

## COVID-19 et effets indésirables médicamenteux : données des CRPV au 9 juin 2020.

Au 9 juin 2020, un total de 785 cas a été analysé, dont 75% de cas graves concernant 64% d'hommes d'âge moyen 62,4 +/- 16,3 ans. La majorité, 429 (55%) sont imputés aux médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19, les autres cas étant répartis entre les médicaments ayant pu aggraver l'infection à COVID-19 (11%) et les cas liés aux autres médicaments prescrits chez ces patients (34%).

Parmi ces 429 cas, 240 (56%) ont été reliés à la prise d'hydroxychloroquine, le plus souvent en association avec l'azithromycine (57%). Les autres médicaments concernés sont principalement l'association lopinavir/ritonavir (168 cas, soit 39%), le tocilizumab (12 cas, 2,8%) et le remdésivir (8 cas, 1,9%).

Les effets indésirables rapportés avec l'hydroxychloroquine sont très majoritairement des atteintes cardiaques (66%) incluant 7 évolutions fatales, mais également hépatiques (11%) digestives (8%), cutanées (6%) et hématologiques (4%). Les effets indésirables rapportés avec l'association lopinavir/ritonavir sont pour près de la moitié hépatiques (48%), puis digestifs (16%), cardiaques (14%), rénaux (11%) et des hypertriglycéridémies (7%). Trois cas d'évolution fatale sont retrouvés avec cette association.

En ce qui concerne plus spécifiquement les effets indésirables cardiaques, au 9 juin, 188 cas ont été signalés. La majorité (85%) sont imputés à l'hydroxychloroquine, seule ou associée à l'azithromycine dans 54% des cas. Les cas notifiés comprennent 4 morts soudaines ou inexpliquées, 6 arrêts cardiaques, 18 troubles du rythme ventriculaire (8 tachycardie ventriculaire, 9 extrasystoles ventriculaires préoccupantes, 1 bigéminisme), 27 troubles de la conduction (3 blocs auriculo-ventriculaires ou blocs de branche, 24 bradycardies), 120 prolongations du QTc ou d'allongement anormal (dont 64 QTc > 500ms (53%) et 15 prolongations > 60ms (11%) par rapport à l'ECG de base, ceci étant préoccupant) et 13 troubles cardiaques autres (6 troubles du rythme supraventriculaire, 2 insuffisances cardiaques et 5 autres effets cardiaques n'entrant pas dans ces catégories (douleur thoracique, sensation de malaise, tachycardie sinusale)). Une automédication est retrouvée dans 6 cas soit 5% : comprenant 1 arrêt cardiaque n'ayant pas nécessité de choc électrique externe, 3 troubles du rythme ventriculaire objectivés ou de symptomatologie clinique évocatrice dans ce contexte, 1 allongement majeur du QTc (QTc >500 ms) et 1 cas de douleurs thoraciques. Il est observé par les CRPV ayant collecté les notifications, que certaines précautions d'emploi, de suivi et de contre-indication ont été mal ou non appliquées malgré la prescription hospitalière.

Les signalements de mésusages en ambulatoire ont identifiés des prescriptions hors AMM en prévention ou traitement du Covid-19 avec notamment l'ivermectine, le montelukast, le zinc, les substituts nicotiques et majoritairement l'hydroxychloroquine associée ou non à l'azithromycine. Par ailleurs des problèmes d'interactions, parfois contre-indiquées, ont également été mis en évidence dans certaines ordonnances en lien avec l'azithromycine le plus souvent.

Globalement, les effets indésirables rapportés sont attendus, c'est-à-dire listés dans les Résumé des Caractéristiques des Produits (RCP). Le principal signal de sécurité dans cette enquête est la cardiotoxicité des médicaments utilisés dans le traitement du Covid-19, plus particulièrement avec l'hydroxychloroquine mais également avec l'association lopinavir/ritonavir. Avec cette dernière, les principaux signes de sécurité sont les atteintes rénales et hépatiques, avec toutefois une causalité médicamenteuse parfois difficile à établir compte-tenu du contexte clinique. Néanmoins, dans de nombreux cas la chronologie est évocatrice du rôle du médicament. Avec le tocilizumab, les effets indésirables notifiés sont principalement d'ordre hépatique.

CRPV de Dijon

**A noter :** Le site internet <https://www.groupeveillecovid.fr>, des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, a pour ambition de mettre à disposition des soignants les référentiels actualisés, les recommandations de sociétés savantes, les dernières mises au point sur les avancées cliniques, radiologiques, thérapeutiques et physiopathologiques en lien avec l'infection à SARS-CoV2



Vous nous avez rapporté...

## Calciphylaxie et warfarine

Une patiente de 60 ans est hospitalisée pour un ulcère nécrotique de la face interne de la cuisse droite en juillet 2017 dans un contexte de calciphylaxie multifactorielle (obésité morbide, diabète de type II, insuffisance rénale chronique de stade 4 et de traitement par antivitamine K (AVK) warfarine (Coumadine®) prescrit pour des thromboses veineuses des membres inférieurs).

La prise en charge a consisté en un arrêt de l'AVK, un relais par héparine et l'initiation de thiosulfate de sodium.

En août 2017, elle présente un syndrome urémique avec insuffisance rénale terminale nécessitant 3 séances d'hémodialyse et la réintroduction de l'AVK pour un flutter auriculaire et par méconnaissance de son rôle dans la survenue de la calciphylaxie.

Entre septembre et décembre 2017, la patiente est hospitalisée plusieurs fois pour des ulcères nécrotiques des membres inférieurs. Elle présente une nouvelle lésion nécrotique évolutive dans le contexte de vasculopathie thrombosante de type calciphylaxie. L'AVK est finalement arrêté avec un relais par héparine et le thiosulfate de sodium est repris.

Mais l'état général s'aggrave avec extension des lésions et la patiente décède des suites des lésions cutanées ulcéronécrotiques.

La calciphylaxie est une pathologie très rare multifactorielle.

Elle touche principalement les sujets ayant une maladie rénale chronique traités par hémodialyse (prévalence de 1 à 4%) et les greffés rénaux.

Elle est caractérisée par la présence de plaques cutanées infiltrées, inflammatoires et violacées évoluant en ulcérations creusantes et nécrotiques. Des complications septiques et des atteintes calcifiantes viscérales peuvent survenir mettant en jeu le pronostic vital.

La physiopathologie de la calciphylaxie est complexe. L'une des hypothèses avancées est une déficience des facteurs inhibiteurs de la calcification (Matrix Gla Protein (MGP) et fétuine A). La MGP doit subir une gamma-carboxylation post-transductionnelle pour être active qui est dépendante de la vitamine K.

Les AVK inactivent la MGP et peuvent favoriser le processus de calcification vasculaire.

La littérature rapporte qu'un traitement par AVK est un facteur de risque de calciphylaxie<sup>[1]</sup>. Une étude a noté une plus grande prévalence de la calcification artérielle chez les patients traités ou en cours de traitement par warfarine (mais il s'agit également de l'AVK le plus prescrit au niveau mondial). Cette prévalence accrue est d'autant plus significative chez les patients traités depuis plus de 5 ans<sup>[2]</sup>.

En 2017, la base nationale de pharmacovigilance comptait un cas sous warfarine (Coumadine®), 7 sous fluindione (Préviscan®) et un cas sous acénocoumarol (Sintrom®). Il était répertorié 247 cas sous warfarine dans la base de l'OMS.

Ce risque était mentionné dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) de Préviscan® et de Sintrom® mais pas dans celui de Coumadine®. Une demande d'homogénéisation des RCP des AVK et l'ajout en rubrique 4.8. « effets indésirables » ont été demandés et ont été réalisés.

CRPV de Strasbourg

1. Rieger J et al. Calciphylaxie and treatment with sodium thiosulfate. *J Pharm Clin.* 2014;33(1): 49-56.

2. Han KH et al. Increased peripheral arterial calcification in patients receiving warfarin. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(1)

