

Echos De Pharmacovigilance



Régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand-Est

Edito

Chers lecteurs,

En place depuis le 13 Mars 2017, le site commun aux usagers et professionnels de la santé permet de signaler facilement, à tout moment, un événement sanitaire indésirable : signalement-sante.gouv.fr. L'objectif est de renforcer la vigilance en matière de sécurité sanitaire et de simplifier les démarches de signalement.

Lorsque vous effectuez un signalement de pharmacovigilance sur ce portail, il est adressé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement. Il est alors analysé par un professionnel de santé expert dans le domaine du médicament qui le complète, si nécessaire, en vous recontactant et/ou en se rapprochant des professionnels de santé dont les coordonnées ont été communiquées. Le signalement est ensuite enregistré dans la base de données nationale de pharmacovigilance, gérée par l'ANSM. Pour préserver la confidentialité, les données personnelles sont systématiquement anonymisées. N'hésitez pas à bien remplir toutes les rubriques le plus précisément possible !

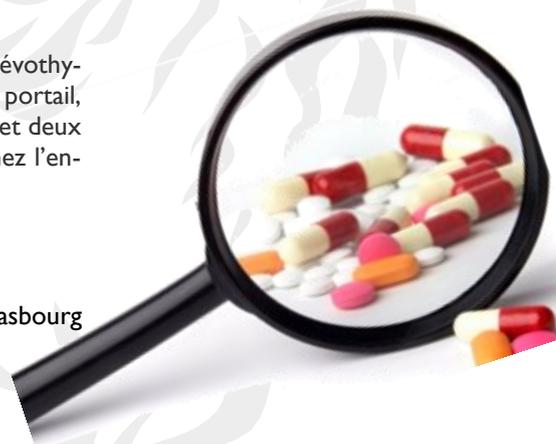
Dans ce bulletin, vous trouverez un article reprenant la « saga » Lévothyrox® qui a été fortement influencée par la mise à disposition de ce portail, ainsi qu'un point sur aluminium et vaccination, les dernières alertes et deux cas cliniques qui mettent en garde sur la consommation de séné chez l'enfant.

Bonne lecture !

CRPV de Strasbourg

DANS CE NUMÉRO :

Alertes	2-3
Aluminium et vaccins	3-4
Lévothyrox® : contexte et état des lieux des données de pharmacovigilance	4-5
« Vous nous avez rapporté : Pas de séné chez les tout petits »	6



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.



Alertes des Autorités de Santé

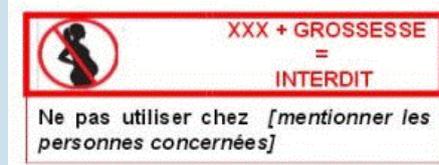
Mise en place du pictogramme «femmes enceintes» sur les boîtes de médicaments.

Un pictogramme « femmes enceintes » est apposé, depuis le 17 octobre 2017, sur les boîtes de médicaments présentant des risques pour les femmes pendant leur grossesse. La décision de faire figurer le pictogramme relève du laboratoire commercialisant le médicament.

Les femmes pourront rencontrer deux modèles de pictogrammes sur les boîtes de médicaments concernés :



Pictogramme «danger», signale aux patientes que le médicament doit être utilisé uniquement s'il n'y a pas d'autre médicament disponible.



Pictogramme «interdit», signale aux patientes que le médicament ne doit pas être utilisé.

Il est impératif que toute femme prenant un médicament comportant l'un de ces deux pictogrammes n'arrête pas son traitement, sans consulter au préalable son médecin, sa sage-femme ou s'informer auprès de son pharmacien.

Fingolimod (Gilenya®), nouvelles contre-indications chez les patients présentant ou ayant présenté des maladies cardiaques : infarctus du myocarde, angor instable, accident vasculaire cérébral, accidents ischémiques transitoires, insuffisance cardiaque décompensée (nécessitant une hospitalisation), insuffisance cardiaque de classe III/IV selon la New York Heart Association (NYHA) dans les 6 derniers mois, arythmies cardiaques sévères nécessitant un traitement par des médicaments anti-arythmiques de classe Ia et de classe III, bloc auriculoventriculaire (BAV) du 2nd degré de type Mobitz II ou un BAV du 3^{ème} degré ou une maladie du sinus, en l'absence de port d'un pacemaker. Contre-indication également chez les patients présentant un intervalle QTc initial \geq 500 millisecondes.

Produits injectables à base de méthylprednisolone contenant du lactose : nouvelle contre-indication chez les patients allergiques aux protéines de lait de vache.

Les spécialités Solumédrol® 20 mg/2 ml et 40 mg/2 ml lyophilisat et solution pour usage parentéral, Methylprednisolone® Mylan 20, 40 et 120 mg, poudre pour solution injectable (IM-IV) sont désormais contre-indiquées chez les patients allergiques aux protéines de lait de vache. Vigilance au cours des traitements d'une réaction allergique aigüe ! Pensez à stopper le traitement en cas d'aggravation de la symptomatologie chez les patientes étant également allergiques aux protéines de lait de vache traitées par ces spécialités.



IEC / ARA II : ne jamais utiliser au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse, déconseillés au 1^{er} trimestre.

Les expositions ont, pour certaines, eu des conséquences graves, voire fatales, pour le fœtus ou le nouveau-né. Les femmes en âge de procréer traitées par IEC ou ARA II doivent être informées de ces risques et de la nécessité de planifier leur grossesse afin de pouvoir modifier leur traitement avant la grossesse. En cas de projet de grossesse ou de grossesse déjà débutée, le traitement par IEC ou ARA II doit être arrêté et, si nécessaire, relayé par une alternative thérapeutique compatible avec la grossesse.

Finastéride (Propecia®, Chibro-Proscar® et génériques) : surveiller le risque de dépression et d'idées suicidaires.

Des cas de dépression et plus rarement d'idées suicidaires ont été observés chez des hommes traités par finastéride. Tout changement d'humeur doit conduire à une interruption du traitement et à une surveillance. Ces médicaments sont strictement contre-indiqués chez la femme. Il est possible d'observer une persistance de troubles sexuels après l'arrêt d'un traitement par finastéride. Des rares cas de cancers du sein ont également été rapportés chez les hommes traités par finastéride.

Médicaments contenant du valproate : le niveau d'application des conditions de prescription et de délivrance est insuffisant.

Entre autre, le formulaire d'accord de soins n'est présenté que pour 50% des dispensations en 2017 (33% en 2016). Nous vous rappelons le rôle majeur de ce formulaire d'accord de soin cosigné qui permet, dans le cadre du dialogue entre la patiente et son médecin, de formaliser les informations délivrées sur les risques associés à la prise de ce traitement.

CRPV de Reims

Toutes les infos sur <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite>

Aluminium et vaccins



En cette période hivernale et dans le contexte d'évolution continue de la politique vaccinale, il nous a semblé intéressant de faire un point sur l'aluminium dans les vaccins. Loin d'alimenter une quelconque polémique, vous trouverez ici quelques pistes de réflexion.

En France, on compte 26 vaccins (environ 13 millions de doses administrées par an) sans adjuvant et 30 vaccins avec adjuvant (environ 10 millions de doses par an). Le rôle de l'adjuvant couplé à l'antigène est de favoriser la réponse immunitaire. Les sels d'aluminium (phosphate et surtout hydroxyde d'aluminium) figurent parmi les adjuvants les plus utilisés avec un recul d'utilisation de 90 ans et des centaines de millions de doses injectées.¹

L'aluminium est un métal ubiquitaire, le troisième constituant de notre environnement après l'oxygène et le silicium. Il est largement présent dans les produits de la vie courante (emballages, ustensiles de cuisine, cosmétiques, colorants, transports, conservateurs, locaux professionnels, déodorants, denrées alimentaires...). Ainsi, nous en absorbons quotidiennement, majoritairement par 3 voies : orale (aliment, eau), cutanée (anti-transpirants) et respiratoire (poussières). L'absorption est limitée : elle est estimée à 1 à 3 % par voie pulmonaire, 0,1 à 1% par voie digestive et 0,012% par voie cutanée.

L'apport d'aluminium alimentaire en France est estimé entre 3 à 19 mg par jour sachant que l'apport maximal alimentaire recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé en 2011 est 2 mg/kg/semaine. L'aluminium entre dans la composition d'un grand nombre de produits cosmétiques. Les principaux sont les déodorants, qui peuvent contenir jusqu'à 20 % de sels solubles d'aluminium. On estime qu'une utilisation journalière d'anti-transpirant peut correspondre à une application de 100 mg d'aluminium sur la peau.

L'aluminium est également utilisé dans les médicaments antiacides, un sachet de Maalox® apporte 230 mg d'hydroxyde d'aluminium.^{1,5}

Les quantités d'aluminium contenues dans les vaccins sont faibles, généralement 0,2 à 0,6 mg par vaccin sachant que la dose quotidienne d'aluminium administrable par voie IV sans toxicité documentée est comprise entre 1 mg et 2 mg.¹ Pour représenter la place de l'apport aluminique des vaccins par rapport aux produits de la vie courante, nous avons réalisé avec la collaboration du CPias (Centre d'appui pour la Prévention des infections associées aux soins) Bourgogne Franche-Comté, un schéma d'information à ce sujet (cf. annexe 1).

La tolérance des adjuvants aluminiques est globalement bonne. Les effets rapportés chez l'Homme sont principalement locaux tels que des granulomes au point d'injection lors des vaccins et des déseniblisations par voie injectable.

C'est à partir de 1998 que l'aluminium commença à faire l'objet de controverse par la découverte de lésions inflammatoires renfermant des cristaux d'aluminium au sein de macrophages au site d'injection, et une première publication sur la myofasciite à macrophages (MFM). Celle-ci est caractérisée par des myalgies chroniques souvent aggravées par l'effort, des douleurs articulaires, des difficultés neurocognitives. En 2013, le Haut Conseil de Santé Publique concluait que le lien entre la vaccination et la présence de granulomes aluminiques était reconnu mais qu'aucune étude clinique ne pouvait affirmer le lien de causalité entre les signes cliniques fonctionnels et une vaccination aluminique.^{1,2,3}

Depuis 20 ans, 445 cas de MFM ont été notifiés aux centres de pharmacovigilance en France, alors que, pour la même période, environ 160 millions de doses de vaccins contenant un adjuvant aluminique ont été administrées, soit de l'ordre de un cas pour 360 000 vaccinations.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, les vaccinations sauvent la vie de 2 millions de personnes chaque année dans le monde. La vaccination présente un intérêt majeur de santé publique sur le plan individuel mais également collectif en contribuant à éviter la dissémination des maladies voire en les éradiquant. Aucun signal de sécurité lié à l'aluminium contenu dans les vaccins n'a conduit à ce jour à remettre en cause le rapport bénéfice / risque des vaccins aluminiques en France et dans le monde. L'ANSM et les Académies de Médecine et de Pharmacie rappellent que ces vaccins sont administrés à des centaines de millions de personnes dans le monde depuis près d'un siècle⁴.

CRPV de Besançon

1. Académie nationale de Pharmacie. Rapport « Les adjuvants aluminiques : le point en 2016 ». Mars 2016
2. ANSM. Compte-rendu de la séance du 8 mars 2017 (séquence dédiée au projet « BNAA-Vacc »).
3. Haut conseil de santé publique. Aluminium et vaccins. 11 juillet 2013
4. ANSM. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Les-vaccins-contenant-de-l-aluminium-sont-surs-Communiqué>.
5. C. Gourier-Fréry et al. EMC-Toxicologie Pathologie 1 (2004) 79-95

Lévothyrox® : contexte et état des lieux des données de pharmacovigilance



Depuis le mois d'août 2017, plus de 15 000 notifications de suspicions d'effets indésirables médicamenteux concernant la spécialité Lévothyrox® (lévothyroxine) ont été signalées aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Ces milliers de notifications ont été envoyées très majoritairement par les patients via le portail de signalement mis à disposition par le ministère de la santé depuis mars 2017, mais ont également été transmises par leur médecin ou leur pharmacien. Nous souhaitons revenir sur l'historique de cette situation exceptionnelle.

En 2009, suite à la mise sur le marché de spécialités génériques du princeps Lévothyrox®, il avait déjà été observé un nombre significatif de notifications de perturbation de l'équilibre thyroïdien.

Une enquête de pharmacovigilance avait identifié des cas d'hypo- et d'hyperthyroïdie lors de cette substitution, mais cette enquête soulignait des cas similaires avec le princeps (non substitué), mettant en exergue les variations observées lors d'un traitement par lévothyroxine. La teneur en lévothyroxine et sa stabilité dans le temps étaient différentes entre le princeps et les génériques. De plus, pour une même spécialité, la teneur en lévothyroxine entre les lots pouvait varier entre le moment de leur mise sur le marché et la date de fin d'utilisation (péremption). Ces différences pouvaient expliquer les déséquilibres observés lors d'un changement de spécialité, mais aussi lors d'un changement de lot au sein d'une même spécialité.

Aussi, les autorités de santé ont souhaité une harmonisation des spécifications pharmaceutiques afin de maintenir une teneur en lévothyroxine constante dans le temps et similaire entre toutes les spécialités, permettant ainsi de maîtriser les conséquences cliniques de la variabilité de la teneur en lévothyroxine.

La firme commercialisant la spécialité Lévothyrox® a ainsi modifié la formulation de son produit pour répondre à ces nouvelles exigences de qualité pharmaceutique, obligatoires aux USA depuis 2007⁵. Le lactose, excipient à effet notoire, a également été retiré.

Deux autres excipients ont été utilisés pour cette nouvelle formulation : le mannitol et l'acide citrique. Le mannitol, présent dans plus de 1000 spécialités pharmaceutiques, n'est pas un excipient à effet notoire à la dose présente dans Lévothyrox[®] (en revanche un effet notoire est possible (diarrhée) à une dose seuil de 10g)¹. L'acide citrique, présent dans près de 90 spécialités pharmaceutiques, n'est pas un excipient à effet notoire non plus. Ces excipients sont utilisés dans l'industrie alimentaire (E421 pour le mannitol et E330 pour l'acide citrique).

La nouvelle formulation de Lévothyrox[®] a été mise à disposition dans les officines à partir du 27 mars 2017.

L'ANSM a émis une lettre envoyée aux professionnels de santé début mars 2017² et un suivi de pharmacovigilance a été mis en place pour accompagner cette mise à disposition et suivre notamment les déséquilibres thyroïdiens potentiels. Les objectifs de ce suivi ont été élargis en août 2017 suite à l'afflux des notifications de suspicions d'effets indésirables. Ainsi, non seulement les déséquilibres thyroïdiens potentiels attendus ont été étudiés, mais également le profil général de tous les effets indésirables notifiés.

Un premier bilan de pharmacovigilance a été présenté au comité technique de pharmacovigilance d'octobre 2017. Il portait sur l'analyse de 5062 cas. Ce premier bilan de pharmacovigilance donne les indications suivantes :

- Le profil des effets indésirables rapportés avec la nouvelle formulation de Lévothyrox[®] est semblable à celui de l'ancienne formulation
- L'analyse détaillée des cas a mis en évidence des cas d'hypo- ou d'hyperthyroïdie confirmés par des valeurs de TSH (respectivement 166 et 57 cas).
- L'analyse des cas suffisamment documentés a révélé une symptomatologie non spécifique, similaire chez des patients présentant une biologie en faveur d'une hypo-, d'une hyperthyroïdie ou des valeurs de TSH dans les normes attendues. Ces symptômes étaient également similaires chez les patients dont les observations n'étaient pas documentées par des valeurs de TSH. Il s'agissait le plus souvent de fatigue, céphalées, insomnies, sensations vertigineuses, myalgies-arthralgies et alopecies.
- Le nombre de signalements depuis la mise à disposition de cette nouvelle formulation de Lévothyrox[®] est inédit avec un effet amplificateur certain du portail des signalements du Ministère de la Santé et des réseaux sociaux.

Il est également intéressant de mentionner une situation analogue survenue en Nouvelle-Zélande en 2007-2008 avec un changement de lieu de fabrication et d'excipients de la seule spécialité de lévothyroxine disponible dans ce pays, ayant entraîné un afflux de notifications de patients⁴. La situation avait aussi été largement relayée par la presse, notamment par un leader d'opinion. Un rapport demandé à l'époque à l'agence anglaise du médicament avait conclu qu'il n'y avait pas d'explication simple à cet afflux de notifications et avait retenu l'insuffisance de l'information sur ce changement faite aux professionnels de santé et aux patients, ainsi que des problèmes d'observance induits et l'influence des médias.

A ce jour, en France, il a été confirmé la survenue possible de déséquilibres thyroïdiens lors du passage de l'ancienne formule de Lévothyrox[®] à la nouvelle formule. Il n'a pas été mis en évidence d'effet indésirable nouveau, le profil d'effet indésirable étant semblable entre les 2 formulations. Cependant, la fréquence de signalements est inattendue, tout comme la présence des signes cliniques identiques chez les patients, qu'ils soient en hypo-, en hyperthyroïdie ou avec une TSH dans les normes attendues. La présence de symptômes cliniques chez des patients ayant une TSH dans les normes pose l'hypothèse d'effets indésirables expliqués par d'autres facteurs qu'une dysthyroïdie, mais ne trouve pas d'explication dans les données médicales et scientifiques actuellement disponibles. La plainte des patients ayant notifié ces cas est réelle et la principale solution apportée à ce jour est la mise à disposition de nouvelles spécialités pour les patients tolérant mal Lévothyrox[®] nouvelle formulation sur le long terme. Il est toutefois nécessaire de garder à l'esprit que cette spécialité possède une qualité pharmaceutique meilleure que l'ancienne formulation et que les déclarations reçues au 15 septembre 2017 concernaient 0,6% des patients exposés. Une nouvelle présentation de cette enquête est prévue fin janvier 2018.

CRPV de Dijon

1 <http://www.theriaque.org>

2 [http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Levothyrox-levothyroxine-changement-de-formule-et-de-couleur-des-boites-Point-d-Information/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Levothyrox-levothyroxine-changement-de-formule-et-de-couleur-des-boites-Point-d-Information/(language)/fre-FR)

3 [http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Point-d-actualite-sur-le-Levothyrox-et-les-autres-medicaments-a-base-de-levothyroxine-Communiqué/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Point-d-actualite-sur-le-Levothyrox-et-les-autres-medicaments-a-base-de-levothyroxine-Communiqué/(language)/fre-FR)

4 Faasse K et al. *BMJ*. 2009;339:b5613.

5 Jonklaas J et al; *Thyroid*. 2014;24(12):1670-751.



Vous nous avez rapporté...

Pas de séné chez les tout petits !

Le séné (*Senna alexandrina* ou *Cassia angustifolia*) est une plante utilisée pour ses propriétés laxatives. Riche en anthraquinones, elle provoque des contractions intestinales quelques heures après sa consommation.

Cette année, nous avons reçu 2 déclarations de brûlure sévère du siège chez des enfants ayant consommé une tisane à base de feuilles de séné.

Le premier cas concernait un enfant de 3 ans ayant reçu cette tisane initialement destinée à sa maman et considérée par erreur comme une tisane ordinaire. L'examen clinique retrouvait des brûlures symétriques de la moitié médiane des fesses, sans toucher la marge anale. Il existait une large bande de peau saine entre l'anus et les brûlures. L'aspect était similaire à des brûlures par un liquide chaud, de 2ème degré superficiel, sur environ 2,5% de la surface corporelle totale. L'évolution était favorable après une hospitalisation de 9 jours en secteur spécialisé pour la prise en charge des brûlures.

Le deuxième cas concernait un enfant de 15 mois à qui une tisane à base de feuilles de séné (Mediflor® n°7 sachet-dose de 1,8 g) avait été prescrite pendant 8 jours, à la posologie de un sachet par jour, en raison d'une constipation opiniâtre. Au terme des 8 jours, l'enfant était hospitalisé pour une épidermolyse du siège, avec présence de 2 plages de surinfection, respectant la marge anale. La maman signalait des diarrhées depuis la veille et une fièvre depuis

quelques jours. Ces symptômes, associés à la confusion entre une tache mongoloïde et une ecchymose, avaient conduit à une suspicion de maltraitance. Après complication locale à type d'abcès infecté, l'évolution était favorable au terme de 18 jours d'hospitalisation en secteur spécialisé avec nécessité d'un suivi.

Dans la littérature, plusieurs cas de brûlure du siège ont été rapportés chez des enfants ayant consommé du séné, contenu dans des barres chocolatées¹ ou en ayant consommé par erreur des médicaments laxatifs contenant du séné destinés à leurs parents². Il s'agit d'une atteinte cutanée et non muqueuse. Le mécanisme n'est pas élucidé mais il est probable que ces brûlures soient favorisées chez les tout petits par une macération au contact des couches.

Le séné doit être utilisé avec précaution chez l'enfant et ne devrait pas être utilisé chez le nourrisson.

Rappelons-nous que de nombreux principes actifs sont extraits des plantes et que l'utilisation de la phytothérapie ne doit pas être banalisée, en particulier chez l'enfant !

CRPV de Nancy

1. Spiller HA et al. *Ann Pharmacother.* 2003;37:636-9.
2. Leventhal JM et al. *Pediatrics.* 2001;107:178-9.

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

Dijon

Tél. : 03-80-29-37-42
 Fax : 03-80-29-37-23
 Mail : pharmacovigilance@chu-dijon.fr

Nancy

Tél. : 03-83-85-27-60
 Fax : 03-83-32-33-44
 Mail : 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
 Site internet : <https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/>

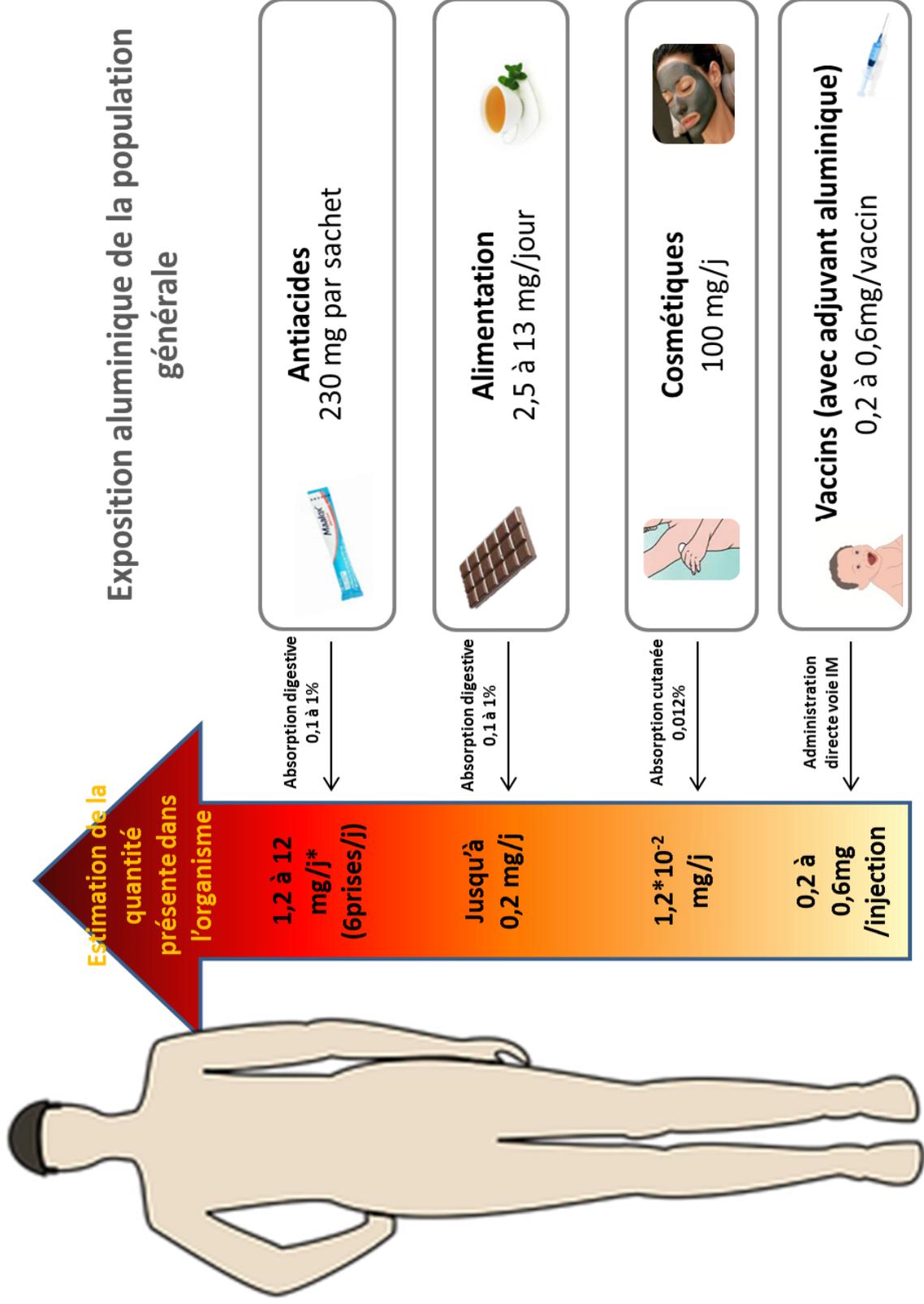
Strasbourg

Tél. : 03-88-11-64-80
 Fax : 03-88-11-67-26
 Mail : pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr



Annexe 1

Quantité d'aluminium dans différents produits de la vie courante



*Estimation basée sur l'absorption digestive