

LETTRE D'INFORMATION N°1

Avril - Mai - Juin 2014

CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE,
PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE ET INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT DE RENNES



VOS QUESTIONS AU CRPV	1
Quelles sont les données de la littérature concernant les IgIV (immunoglobulines intraveineuses) et les évènements thromboemboliques (ETE)?.....	1
VOS NOTIFICATIONS AU CRPV	2
Hypothermie sous olanzapine.....	2
INFORMATIONS DISCUTEES LORS DE CONGRES	4
Etude prospective sur les néphropathies immunoallergiques (NIA) médicamenteuses dans 11 unités françaises de néphrologie	4

VOS QUESTIONS AU CRPV

Quelles sont les données de la littérature concernant les IgIV (immunoglobulines intraveineuses) et les évènements thromboemboliques (ETE) ?

Les monographies de différentes spécialités d'IgIV dont celle d'Octagam® ainsi que les ouvrages de référence s'accordent sur la possible survenue d'évènements thromboemboliques (ETE) artériels ou veineux. Ces effets s'ajoutent aux neutropénies ou encore aux insuffisances rénales aiguës, complications bien identifiées avec les IgIV. Par ailleurs, suite à 2 questions posées très récemment sur des réactions eczématiformes attribuables à des IgIV, le CRPV fera dans la prochaine lettre d'information un point complet sur le sujet.

INCIDENCE ET DELAI D'APPARITION

La prévalence des ETE sous IgIV est estimée entre 1,1 à 4,5 % [1]. Alors que quelques cas d'ETE avaient été identifiés dans les années 1980 dont certains fatals, c'est au début des années 2000 que le risque thromboembolique a particulièrement été mis en évidence [2]. L'Agence Américaine de Santé (FDA) avait alors demandé aux laboratoires pharmaceutiques d'intégrer ce risque parmi les effets indésirables des IgIV.

Depuis les années 2010, plusieurs équipes ont publié sur le risque d'ETE avec les IgIV [2,3]. Selon les études, les résultats divergent mais il semble que les évènements ischémiques soient davantage représentés.

Les auteurs s'accordent sur **l'hétérogénéité des délais d'apparition** : une majorité d'ETE survient dans les **premières heures suivant l'injection** mais plusieurs observations indiquent un délai pouvant avoisiner les **8 jours à 30 jours**, étant donné une **demi-vie longue des IgIV (18-32 jours)**. Mais il apparaît que la majorité des ETE, le plus souvent artériels, surviennent dans les **24 h après l'injection**.

FACTEURS DE RISQUE

Les différents facteurs de risque de thrombose sont classiquement retrouvés : **diabète, dyslipidémie, maladie ischémique cardiaque**... Certains auteurs ont également identifié les **fibrillations atriales** comme facteur de risque des évènements artériels, certainement en raison de

l'activation plaquettaire et de troubles de la coagulation. Outre les facteurs de risque classiques de thrombose, **l'administration rapide d'une forte dose d'IgIV est l'une des hypothèses soulevées permettant d'expliquer la survenue rapide d'un ETE après injection d'IgIV**.

AUGMENTATION DU NOMBRE D'ETE SOUS OCTAGAM®

Le processus de fabrication et les étapes de purification non optimales ont pu conduire à la persistance, dans certaines spécialités d'IgIV, de **facteurs activateurs de la coagulation** :

facteur XI, facteur XII et kallikréine. Ainsi, suite à une **augmentation du nombre d'ETE observés avec Octagam®** entre le **1er janvier et le 30 août 2010**, les autorités de santé européenne et française ont **suspendu l'autorisation de mise sur le marché (AMM)** de cette spécialité en septembre 2010 [4] et ont procédé au **rappel de tous**

les lots encore disponibles sur le marché [5]. La recherche des causes de ce sur-risque avait conclu à la **présence imprévue d'un facteur pro-coagulant, le facteur XI activé (XIa), qui a été identifié comme la cause principale de ces ETE**. En effet, un taux élevé de ce facteur pro-coagulant, s'expliquant par une **modification récente du procédé de**

fabrication d'Octagam[®], avait été relevé sur la majorité des lots mis en cause. Dans un document du 14 avril 2011, l'EMA rapportait qu'un certain nombre de mesures correctives avaient été mises en place, incluant notamment une **amélioration du processus de fabrication, des étapes d'adsorption du facteur XI et des tests de contrôle de la présence du facteur XI.** L'European Medicine Agency (EMA) avait alors publié une recommandation de **levée de suspension d'AMM de l'Octagam[®]** suivant l'avis du Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) [6].

ETE SOUS IGIV, QUID DE LA REINTRODUCTION ?

Contrairement à la question de la prise en charge de l'ETE, la question de la réintroduction des IgIV après un épisode d'ETE attribué aux IgIV est peu abordée par les auteurs. Néanmoins, certains ont décrit des cas de réintroduction d'IgIV, sans récurrence d'ETE [7].

Le 1^{er} patient âgé de 63 ans, aux antécédents d'HTA et d'hypercholestérolémie, était traité par IgIV (1 g/kg/j pendant 2 jours) pour une polymyosite réfractaire aux corticoïdes. Deux jours après la 9^{ème} injection, le patient avait présenté un infarctus du myocarde d'évolution favorable. Le traitement par IgIV a été réintroduit 2 mois plus tard à 0,4 g/kg/j pendant 5 jours 1 fois /mois, avec suivi cardiologique. Le traitement a été parfaitement toléré permettant l'administration de 3 nouvelles cures, sans complication particulière.

Le 2nd patient était une femme âgée de 64 ans présentant les mêmes antécédents que le patient ci-dessus. Elle recevait également des IgIV (1 g/kg/j pendant 2 jours) pour une polymyosite. Cinq heures après le début de sa 8^{ème} cure, elle avait présenté un AIT. Le traitement par IgIV a été réintroduit à 0,4 /kg/j pendant 5 jours, 1 fois /mois avec succès ; 4 autres cures ont été réintroduites. Sur le suivi à 3 ans, aucune récurrence d'AVC ou AIT n'a été notée.

[1] Marie I et al. Intravenous immunoglobulin-associated arterial and venous thrombosis; report of a series and review of the literature. *Brit J Dermatol* 2006;155:714-21.

[2] Caress JB et al. Safety of intravenous immunoglobulin treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9:971-979.

[3] Darnige L and Lillo-Le Louët A. Traitements par immunoglobulines et complications thrombotiques. *Rev Med Interne* 2014;35:39-44.

[4] Demande européenne de suspension d'AMM pour Octagam[®] - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Demande-europeenne-de-suspension-d-AMM-pour-Octagam-R-Communique>

[5] Octagam 50 mg/ml et 100 mg/ml, solution pour perfusion - Octapharma France - Rappel de tous les lots - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Octagam-50-mg-ml-et-100-mg-ml-solution-pour-perfusion-Octapharma-France-Rappel-de-tous-les-lots>

[6] EMA. European Medicines Agency recommends lifting of suspension of Octagam. Disponible sur: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/04/WC500105247.pdf

[7] Ramirez E et al. Symptomatic thromboembolic events in patients treated with intravenous-immunoglobulins: Results from a retrospective cohort study. *Thromb Res* 2014;133:1045-1051

VOS NOTIFICATIONS AU CRPV

Hypothermie sous olanzapine

Il nous a été rapporté le cas d'une patiente de 76 ans dont les principaux antécédents sont un AVC sylvien droit avec épilepsie secondaire, un rétrécissement aortique calcifié modérément sévère associé à une maladie mitrale, une HTA, une thyroïdectomie totale avec hypothyroïdie secondaire substituée, une notion de maladie de Parkinson non explorée, un trouble bipolaire avec décompensation récente. Son traitement habituel comprend Lévothyrox[®], lamotrigine, Imovane[®], Forlax[®], amlodipine, Lovenox[®], Plavix[®], Modopar[®], Seresta[®], Sulfarlem[®] et Théralite[®] (depuis plus de 20 ans).

Suite à une hospitalisation pour état maniaque, un traitement par olanzapine est instauré à la posologie de 5mg/j, augmentée à 10 mg/j au bout d'une semaine puis à 15 mg/j un mois plus tard.

Elle est hospitalisée une 1^{ère} fois, 10 jours après la dernière augmentation de dose d'olanzapine, pour bradycardie (fréquence cardiaque à 30 bts/min), hypothermie et hypotension dans un contexte de pyélonéphrite aiguë (traitée par amoxicilline/acide clavulanique pendant 15 jours).

Trois semaines plus tard, la patiente est de nouveau hospitalisée pour un nouvel épisode d'hypothermie à 34,1°C associé à une bradycardie à 40 bts/min. L'examen clinique note un globe urinaire évacué par sondage et un panaris sur mycose unguéale. L'hypothermie régresse avec une prise en charge symptomatique. Sur le plan paraclinique, on note une insuffisance rénale modérée à 93 µmol/L (évoluant a priori depuis longtemps sans que le rôle du lithium dans sa survenue ne soit clairement établi) et des absences ; les bilans hépatique et thyroïdien sont normaux, l'ECBU est négatif et il n'y a pas de syndrome inflammatoire (CRP à 4,9 mg/l, sans hyperleucocytose). Malgré l'absence de syndrome infectieux général évolutif, un traitement par Pyostacine[®] est toutefois introduit pour une durée de 7 jours. Une semaine après le début de son hospitalisation, récurrence d'un nouvel épisode d'hypothermie, associée à une bradycardie à 36 bts/min et à une hypotension à 90/50 mmHg. En l'absence de tout épisode infectieux évolutif (panaris traité), les cliniciens concluent à une étiologie médicamenteuse, avec l'olanzapine comme probable cause. Cette molécule est donc arrêtée. Deux mois plus tard, la patiente n'a pas représenté d'épisode d'hypothermie.

Cette observation nous a permis de faire un point sur les hypothermies iatrogènes. L'hypothermie est définie par une température corporelle < 35°C.

ETIOLOGIES

Les causes possibles d'une hypothermie sont nombreuses et correspondent à des situations pathologiques pouvant comprendre une diminution de la production de chaleur (**hypothyroïdie, insuffisance surrénale, hypoglycémie**), une augmentation de la déperdition de chaleur (**hypothermies accidentelles, alcoolisme, infections**) ou des anomalies de la thermorégulation (**pathologies du système nerveux central et surdosages médicamenteux**). Face à une hypothermie, les causes organiques doivent être envisagées, car certaines (hypoglycémie, infection bactérienne sévère) nécessitent, en plus des **mesures symptomatiques, l'instauration d'un traitement spécifique urgent qui conditionne le pronostic** [8].

Dans la littérature, l'étiologie médicamenteuse est retenue dans plusieurs cas d'hypothermie.

Plusieurs classes médicamenteuses ont été impliquées parmi lesquelles on retrouve le plus fréquemment :

- ✓ les antidépresseurs tricycliques,
- ✓ les produits d'anesthésie (curares et barbituriques)
- ✓ les antidiabétiques oraux (sulfamides, biguanides...) [9]
- ✓ mais surtout les neuroleptiques qui représentent l'essentiel des données publiées sur les hypothermies médicamenteuses.

HYPOTHERMIE ET NEUROLEPTIQUES

En 2013, une **revue de la base française de pharmacovigilance** a permis de montrer que près de **25 % des hypothermies médicamenteuses** (153/614) **sont attribuées aux psychotropes et principalement aux neuroleptiques** (99/153) [8]. Dans une précédente étude concernant les hypothermies médicamenteuses, l'OMS avait recensé 480 cas déclarés d'hypothermies aux neuroleptiques soit presque autant, sur la même période de temps, que d'hyperthermies aux neuroleptiques (524), l'hyperthermie s'intégrant dans le syndrome malin des neuroleptiques [10]. **L'analyse par l'OMS des cas rapportés d'hypothermie aux neuroleptiques** a permis de montrer que cet effet indésirable apparaît le plus souvent à **l'initiation du traitement (ou lors d'une augmentation des doses) et régresse généralement rapidement après arrêt**. **L'hypothyroïdie, l'insuffisance rénale, l'association aux benzodiazépines ou aux bêtabloquants** sont décrits comme de possibles **facteurs favorisant** la survenue d'hypothermie aux neuroleptiques [8, 11].

HYPOTHERMIE AUX NEUROLEPTIQUES & PHARMACOLOGIE

L'hypothermie est décrite comme un **effet classe des neuroleptiques** mais certaines molécules semblent plus souvent incriminées, du fait de leur profil pharmacologique

quelque peu différent. C'est notamment le cas pour la **pipampérone** (Dipiperon®) ou la **rispéridone** (Risperdal® et génériques). Cette dernière est par ailleurs l'antipsychotique le plus souvent incriminé comme pourvoyeur d'hypothermie selon la base de donnée de l'OMS (27% des cas, soit 129 cas sur 480) [10]. Les auteurs suggèrent ainsi que ces disparités entre les différents neuroleptiques pourraient être liées à leur profil d'activité sur différents récepteurs. En effet, outre un **effet dopaminergique important, les neuroleptiques bloquent les récepteurs 5HT-2A, H1, muscariniques de l'acétylcholine et α-adrénergiques**.

Des **études chez le rat** ont montré que la **stimulation des récepteurs dopaminergiques** au niveau du système nerveux central est capable d'induire une **diminution de la température corporelle**. Millan et al. en 1995 suggéraient, toujours chez le rat, qu'il existait une corrélation entre l'affinité pour les récepteurs D3 et la capacité à développer une hypothermie [12]. Mais l'étude de Chaperon et al. en 2003 a montré que l'hypothermie résultait de la stimulation des récepteurs D2 plutôt que D3 ou D4 et qu'il y aurait d'une coopération des récepteurs D1 et D2 [13].

Par ailleurs, la **sérotonine est impliquée dans les mécanismes centraux de thermorégulation** ; cela pourrait expliquer pourquoi la **pipampérone** et la **rispéridone**, qui possèdent une **forte affinité pour les récepteurs 5HT-2A, présentent un risque supérieur d'hypothermie** [10, 11]. Par ailleurs, certains antipsychotiques pourraient **altérer la thermorégulation en inhibant les réponses périphériques au refroidissement** (vasoconstriction, frissons). C'est notamment le cas de la **rispéridone**, de la **clozapine** (Leponex® et génériques) ou de la chlorpromazine (Largactil®), qui présentent des **propriétés antagonistes des récepteurs α-1 adrénergiques périphériques** [10, 11].

Toutefois, le mécanisme responsable de ces hypothermies est probablement multifactoriel, certains patients présentant successivement plusieurs épisodes d'hypothermie pouvant être liée à leur pathologie mais aussi aux antipsychotiques, ces derniers pouvant présenter des profils pharmacologiques quelque peu différents [10, 14].

[8] Huguet B et al. L'hypothermie aux neuroleptiques, une complication méconnue : à propos d'un nouveau cas et revue de la base de pharmacovigilance française. *Rev Med Interne* 2013, Doi : 10.1016/j.revmed.2013.09.011.

[9] Scailteux LM. Les hypothermies iatrogènes. A propos de 33 cas notifiés au CRPV d'Amiens. Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie soutenue le 20 mai 2011.

[10] Van Marum RJ et al. Hypothermia following antipsychotic drug use. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:627-31.

[11] Kreuzer P et al. Hypothermia associated with antipsychotic drug use: a clinical case series and review of current literature. *J Clin Pharmacol* 2012;52:1090-7.

[12] Millan MJ et al. Functional correlates of dopamine D3 receptor activation in the rat in vivo and their modulation by the selective antagonist, (+)-S 14297: 1. Activation of postsynaptic D3 receptors mediates hypothermia, whereas blockade of D2 receptors elicits prolactin secretion and catalepsy. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275: 885-898.

[13] Chaperon F et al. Evidence for regulation of body temperature in rats by dopamine D2 receptor and possible influence of D1 but not D3 and D4 receptors. *Neuropharmacology* 2003 ;44 :1047-1053.

[14] Hägg S et al. Repeated episodes of hypothermia in a subject treated with haloperidol, levomepromazine, olanzapine, and thioridazine. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:113-5.

Etude prospective sur les néphropathies immunoallergiques (NIA) médicamenteuses dans 11 unités françaises de néphrologie

Les NIA d'étiologie médicamenteuse représentent une cause fréquente d'insuffisance rénale aiguë.

L'objectif de cette étude prospective conduite dans 11 centres de néphrologie regroupés au sein de la Société de Néphrologie de l'Ouest (SNO) est de déterminer quels médicaments sont impliqués dans les NIA et d'en étudier la présentation clinique et biologique, la prise en charge et l'évolution à 3 mois du diagnostic. Les résultats intermédiaires à 1 an ont été présentés lors du IX^{ème} congrès annuel de physiologie, de pharmacologie et de thérapeutique (Poitiers, 22-24 avril 2014) [15, 16].

Entre le 01.05.2012 et le 30.04.2013, 24 cas de NIA ont été recensés par les néphrologues de la société de l'Ouest (coordination : Dr Eric Renaudineau, CH de St-Malo). Les fiches de recueil dédiées reprenaient les items présentés dans le tableau ci-dessous :

Classes médicamenteuses impliquées	Répartition des cas		Age moyen (ans)	Délai moyen du diagnostic (semaines)	Fonction rénale			Perturbations associées			Arrêt du(es) médicament(s) suspect(s) (en % de cas) / corticothérapie (en % de cas)
	Nombre de cas (cas avec biopsie)	Pourcentage (%)			Nombre de cas où IRC initiale (%)	Créatininémie moyenne lors du diagnostic (en µmol/l)	IRC à 3 mois du diagnostic et de l'arrêt du/des traitement(s) suspect(s) (%)	Anomalies du sédiment urinaire : protéinurie / hématurie / leucocyturie (en % de cas)	Anomalies de la NFS : thrombopénie / anémie / hyperéosinophilie (en % de cas)	Signes cliniques associés (en % de cas)	
AVK	8 (3)	33,3	81	9,75	2 (25)	436	7 (87,5)	50/62,5/50	25/25/12,5	Atteinte cutanée (25), prurit (25)	100 /75
ATB	5 (2)	20,8	68	3,2	2 (40)	420	2 (40)	80/40/40	0/60/20	Fièvre (20), atteinte cutanée (20), prurit (20)	100/80
AINS	5 (4)	20,8	27	1,5	0 (0)	322	1 (20)	60/40/40	0/40/20	Nausées, vomissements (60), douleurs lombaires (40), fièvre (20), arthralgies (20)	100/60
IPP	4 (3)	16,7	75	18,8	1 (25)	258	4 (100)	75/25/25	0/50/25	Nausées, vomissements (20)	100/75

* AVK : Anti-vitamines K (Fluindione x 7 ; warfarine), ATB : Antibiotiques (Tazocilline ; Ciprofloxacine ; Rifampicine ; Ceftriaxone ; Amoxicilline + acide clavulanique), AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens (Diclofénac + Ibuprofène ; Ibuprofène x 2 ; Ibuprofène (+ Rabéprazole) ; Kétoprofène (+ Esomeprazole)), IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons (Esomeprazole (+ Furosémide); Oméprazole ; Rabéprazole x 2), IRC : Insuffisance rénale chronique, NFS : Numération formule sanguine
Cas supplémentaires non détaillés : 1 cas furosémide ; 1 cas nifédipine.

DES PROFILS QUI SE DISTINGUENT SELON LA CLASSE MEDICAMENTEUSE

- ✦ Pour les **AVK** :
 - **Créatininémie moyenne élevée** au moment du diagnostic ($481,9 \pm 174,7 \mu\text{mol/l}$, en excluant le cas imputé à la warfarine).
 - **Persistance d'une IRC à 3 mois** de l'épisode dans 87,5 % des cas (seulement 25 % des patients IRC avant l'épisode) avec souvent un DFG (débit de filtration glomérulaire) < 30 ml/min.
- ✦ Pour les **ATB** :
 - **Créatininémie moyenne élevée** au moment du diagnostic et proche des valeurs retrouvées pour les AVK.
 - **Protéinurie marquée** retrouvée dans 80 % des cas.
- ✦ Pour les **AINS** :
 - **Patients jeunes. Délai de survenue** entre introduction de l'AINS et diagnostic de NIA **inférieur à 2 semaines. Peu de protéinurie.**

- **Présentation différente associant IR progressive et syndrome néphrotique**, chez des patients de plus de 50 ans [17].

- ✦ Pour les **IPP** :
 - **Episodes discrets d'un point de vue clinique** : pas de fièvre, pas d'atteinte cutanée, pas d'atteinte pulmonaire, pas d'arthralgie, présence de nausées/vomissements dans 20 % des cas.
 - **Persistance d'une IRC à 3 mois** de l'épisode dans 100 % des cas (25 % des patients IRC avant l'épisode) mais avec un DFG compris entre 30 et 60 ml/min.

QUAND SUSPECTER UNE NIA ?

Face à une **élévation significative de la créatininémie** (augmentation d'au moins 50 % de la valeur initiale), une étiologie médicamenteuse de type immuno-allergique doit être recherchée. L'interrogatoire s'orientera particulièrement sur la prise **d'ATB, d'AINS, d'IPP ou d'un AVK** (essentiellement la fluindione).

L'atteinte rénale peut s'associer à d'autres signes d'hypersensibilité ou être isolée. Dans ce dernier cas de figure, la réalisation d'une biopsie rénale est souhaitée pour confirmer le diagnostic uniquement si le risque de complication lié à cet examen invasif apparaît faible.

CONDUITE A TENIR

Il semble souhaitable de réaliser un contrôle de la créatininémie au minimum un mois après initiation d'un traitement par AVK ou d'un traitement par l'association AINS+IPP, fréquemment retrouvée.

Malgré l'arrêt indispensable du(es) médicament(s) incriminé(s) et l'emploi d'une corticothérapie (de préférence précoce), la récupération de la fonction rénale est souvent partielle.

Chez les patients présentant une IRC à l'instauration du traitement, il paraît raisonnable :

- 1) de contrôler la créatininémie entre la 2ème et la 4ème semaine de traitement,
- 2) d'éviter l'utilisation de la fluindione et de privilégier dans ce cas les coumariniques.

[15] Leven C et al. Médicaments à l'origine d'insuffisances rénales aiguës allergiques en France en 2013. *Presse Med* 2014; in press.

[16] Picard S et al. Prospective study of drug-induced acute interstitial nephritis (AIN) in eleven french hospital nephrology units. *Fund Clin Pharmacol* 2014 ;28(s1):30-90.

[2] Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001; 60:804-17.

PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

Déclaration possible sur INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES

OU

Centre Régional de Pharmacovigilance,
Pharmaco-épidémiologie et Information sur le Médicament
CHU Pontchaillou
2 rue Henri le Guilloux
35033 RENNES Cedex 09
Tel : 02.99.28.43.63 – Fax : 02.99.28.24.26
Courriel : pharmacovigilance@chu-rennes.fr

Directeur de la publication : Monsieur André FRITZ, Directeur Général du CHU Rennes

Comité de Rédaction : Eric BELLISSANT, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Lucie-Marie SCALTEUX, Louise TRIQUET.

Diffusion : Lettre envoyée aux professionnels de santé des Côtes d'Armor et d'Ille-et-Vilaine. ISSN-Dépôt légal : juin 2014.