

LETTRE D'INFORMATION N°1

Janvier-Février-Mars 2016

CENTRES RÉGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE, PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE
ET INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT



Selon une volonté commune soutenue par l'ARS de Bretagne, les CRPV de Rennes et de Brest ont souhaité travailler de manière plus concertée. Cette démarche se concrétise par la rédaction conjointe de la lettre d'information à partir de 2016. Ainsi, cette publication à vocation régionale permet de proposer des informations sur le médicament homogènes sur les quatre départements bretons, informations participant à la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse des patients.

VOS NOTIFICATIONS AUX CRPV	1
Nouveau signal de pharmacovigilance : léflunomide et HTAP	1
A PROPOS D'UN CAS D'INTERET (NOTIFIE AU CRPV DE TOULOUSE)	3
Agranulocytose associée au lévétiracétam.....	3

VOS NOTIFICATIONS AUX CRPV

Nouveau signal de pharmacovigilance : léflunomide et HTAP

Suite à la déclaration au CRPV de Rennes d'un cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) pré-capillaire d'allure idiopathique chez une patiente de 51 ans traitée depuis 4 ans par léflunomide, une enquête officielle de pharmacovigilance avait été ouverte par l'ANSM et confiée au CRPV de Rennes. En parallèle, l'Agence européenne (EMA) avait détecté ce même signal par détection automatisée dans la base Eudravigilance. L'objectif de notre enquête était de documenter l'éventuel lien entre l'exposition au léflunomide et la survenue d'une HTAP au travers des données des laboratoires commercialisant le léflunomide, des données de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et des cas publiés dans la littérature.

QUELQUES RAPPELS

Le **léflunomide**, immunomodulateur par voie orale, a pour indication la **polyarthrite rhumatoïde (PR)** et le **rhumatisme psoriasique** depuis 2000. Le léflunomide présente des caractéristiques plus immunomodulatrices qu'immunosuppressives, se comporte comme un agent antiprolifératif et possède des propriétés anti-inflammatoires. In vivo, il est rapidement et presque totalement **métabolisé** par les CYP 1A2 et 2C19 **en A771726**, actif in vitro, auquel est **attribué l'effet thérapeutique**. Ce **métabolite, également nommé tériflunomide**, est **commercialisé** depuis octobre 2014 sous le nom **d'Aubagio®** avec, comme indication, le **traitement de fond de la Sclérose en Plaques**. Le **A771726** possède une **demi-vie longue**, habituellement de 1 à 4 semaines. Des effets indésirables graves peuvent survenir, même après l'arrêt du traitement par le léflunomide. Par conséquent, lorsque le A771726 doit être rapidement éliminé, une **procédure de « washout »** devra être suivie. Cette procédure d'élimination peut être répétée en fonction de

l'état clinique du patient. La procédure de « washout » consiste en l'administration de 8 g de colestyramine, 3 fois par jour, ou par administration de 50 g de charbon activé en poudre, 4 fois par jour. La durée d'une procédure de « washout » complète est habituellement de 11 jours. Cette durée peut être modifiée en fonction des éléments cliniques ou des paramètres biologiques.

Cette molécule fait l'objet d'un **plan de gestion des risques au niveau européen**, qui surveille, parmi les nombreux **risques identifiés**, les **effets pulmonaires à type de pneumopathies interstitielles parfois fatales**.

L'**HTAP** est une **maladie rare dont l'incidence et la prévalence sont difficiles à évaluer**. En effet, le manque de spécificité de la symptomatologie, dominée par la dyspnée d'effort, conduit à méconnaître des cas. Les obstacles à la réalisation systématique d'un cathétérisme cardiaque droit empêchent la confirmation du diagnostic [1]. En France, le nombre de nouveaux cas annuels est estimé à environ 2,4 par million d'habitants, avec une prédominance féminine [2].

DESCRIPTION DES CAS

Le **diagnostic formel** d'une **HTAP nécessitant la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit** révélant une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure à 25 mm Hg au repos, **seuls les cas mentionnant une valeur de PAPm > ou égale à 25 mm Hg après cathétérisme droit ont été retenus** dans l'enquête de pharmacovigilance. Ces critères ont permis de retenir, **en plus du cas rennais, un deuxième cas possible** dans la BNPV. L'imputabilité du léflunomide peut également être évoquée dans **deux observations publiées** [3, 4]. Au total, chez ces 4 patientes, âgées de 28 à 60 ans, l'indication du traitement était une PR dans 3 cas et un rhumatisme psoriasique dans 1 cas. Le **délaï médian** entre le début du traitement par léflunomide et l'apparition des premiers signes (dyspnée) était de **2,5 ans** [1,5 – 4 ans]. Il n'existait de **facteurs confondants que dans un seul cas** (patiente présentant une polymyosite). Il est à noter que les **données du registre français ne retrouvent pas d'association entre PR et HTAP** [5]. Seul un cas mentionnait une évolution des symptômes spontanément favorable à l'arrêt du léflunomide, élément en faveur de l'imputabilité du médicament.

PHARMACODYNAMIE

Le **mécanisme d'action principal du A771726 s'explique** par **l'inhibition de la synthèse de novo de la pyrimidine** par inhibition de la dihydroorotate déshydrogénase (DHODH), avec pour conséquence une action antiproliférative sur les lymphocytes B et T activés [6, 7]. L'effet thérapeutique du A771726 **s'expliquerait également par une activité anti-tyrosine kinase**. Bien que les concentrations de A771726 nécessaires pour inhiber l'activité tyrosine kinase soient de 5 à 1000 fois supérieures aux concentrations requises pour inhiber la DHODH, des concentrations en A771726 inhibitrices de l'activité tyrosine kinase ont été atteintes chez des patients PR traités par léflunomide oral [6, 8-9]. Le A771726 a une action inhibitrice **plus marquée sur l'activité tyrosine kinase du récepteur du PDGF** (platelet-derived growth factor) que du récepteur de l'EGF (epidermal growth factor) et aucune action sur le FGF (fibroblast growth factor) (Xu et al 1999). Il a été également montré que le A771726 avait une **action inhibitrice des kinases p56lck et p59fyn, kinases de la famille Src** [7, 10].

HYPOTHESE PHYSIOPATHOLOGIQUE

Au niveau physiopathologique, **une des hypothèses** à évoquer repose sur **l'activité inhibitrice de tyrosine-kinase** du léflunomide. En effet, il a été montré **l'implication des récepteurs** à activité tyrosine kinase comme le **récepteur du PDGF ou celui du FGF** dans les **modèles expérimentaux** d'HTAP [11-12]. Certains inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) sont capables de limiter ou faire régresser le remodelage vasculaire pulmonaire de l'HTAP. Cependant, à l'inverse, le dasatinib, ITK indiqué dans la leucémie myéloïde chronique, a été récemment identifié comme cause d'HTAP chez 9 patients exposés (sachant qu'aucun cas n'avait été identifié pour deux ITK, l'imatinib et le nilotinib, indiqués dans la même pathologie) [13].

Le délaï médian de survenue de l'HTAP était de 34 mois [8-48 mois], l'évolution était pour la majorité des patients favorable dans un délaï médian de 15 mois [8-36] après l'arrêt du dasatinib. Cette amélioration était parfois spontanée mais tous les patients conservaient à distance des caractéristiques hémodynamiques anormales. Une cible commune au **léflunomide, imatinib et dasatinib est l'inhibition du récepteur du PDGF**, inhibition qui serait responsable d'une partie de la cardiotoxicité des ITK [13]. **Mais les HTAP sous ITK ne seraient pas un effet de classe ; une particularité du dasatinib par rapport à l'imatinib est d'inhiber un plus grand nombre de kinases, dont la famille Src** [12]. Cette famille Src est **également inhibée par le léflunomide**.

Les **données de pharmacovigilance** sur léflunomide et HTAP permettent de **retenir un signal faible**. L'expertise du rapporteur européen concluait de manière identique, conduisant à une **modification de la monographie des spécialités de léflunomide**, à savoir l'ajout, dans la rubrique **Effets indésirables, de « hypertension pulmonaire »** et, dans la rubrique Mises en garde « *De rares cas d'hypertension pulmonaire ont été rapportés pendant un traitement par léflunomide* » complétant la mention déjà existante « *La survenue de symptômes pulmonaires, tels que toux et dyspnée, peut être un motif d'arrêt de traitement et de mise en œuvre d'investigations appropriées* ».

Depuis cette enquête, deux nouveaux cas d'HTAP dans lesquels l'imputabilité du léflunomide ne peut être exclue ont été **rapportés au CRPV de Rennes**. **La survenue de cette complication** devra également être **particulièrement surveillée chez les patients traités par Aubagio®**.

Merci au Pr Stéphane JOUNEAU (pneumologie – CHU Rennes) pour sa relecture.

1. Humbert M et al. Hypertension artérielle pulmonaire primitive. *Réanimation* 2002; 11:95-104.
2. McGoon MD et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D51-9.
3. Alvarez PA et al. Léflunomide-induced pulmonary hypertension in a young woman with rheumatoid arthritis: a case report. *Cardiovasc Toxicol* 2012;12:180-3.
4. Votavova R et al. Therapy of pulmonary arterial hypertension. *Lekarske listy Extra* 2012;10. *Toxicology* 2012; 12:180-183.
5. Henry J et al. Association polyarthrite rhumatoïde et hypertension pulmonaire : les données du registre français HTAP. 26ème congrès français de Rhumatologie. Paris, décembre 2013. <http://poster.rhumatologie.asso.fr/ModuleConsultationPoster/posterDetail.aspx?intlPoster=2910&strGUIDConsultation=d41db661-a125-4c79-8972-3ad5fb9909c2#> (consulté le 15 mars 2016).
6. Prakash A and Jarvis B. Leflunomide: a review of its use in active rheumatoid arthritis. *Drugs* 1999; 58(6):1137-64.
7. Doscas ME et al. Inhibition of p70 S6 kinase (S6K1) activity by A77 1726 and its effect on cell proliferation and cell cycle progress. *Neoplasia* 2014;16:824-34.
8. Xu X et al. In vitro and in vivo antitumor activity of a novel immunomodulatory drug, leflunomide: mechanisms of action. *Biochem Pharmacol* 1999;58:1405-13.
9. Alcorn N et al. Benefit-risk assessment of leflunomide: an appraisal of leflunomide in rheumatoid arthritis 10 years after licensing. *Drug Saf* 2009;32:1123-34.
10. Breedveld FC and Dayer JM. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:841-9.
11. Montani D et al. [Pathophysiology of pulmonary hypertension: advances and prospects]. *Rev Mal Respir* 2012;29:950-2.
12. Montani D et al. Drug-induced pulmonary arterial hypertension: a recent outbreak. *Eur Respir Rev* 2013;22:244-50.
13. Montani D et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125:2128-37.

Agranulocytose associée au lévétiracétam

Un homme de 44 ans atteint d'un mélanome avec localisations cérébrales non résécables est traité successivement par dabrafenib (Tafinlar®) et ipilimumab (Yervoy®). Dans ce contexte, il bénéficie également d'un traitement par lévétiracétam (Keppra®). Il est hospitalisé 24 jours après l'introduction de cette molécule (et 17 jours après la dernière administration d'ipilimumab) pour une aplasie fébrile avec agranulocytose (polynucléaires neutrophiles-PNN à 0/mm³ et myélogramme montrant une disparition totale de la lignée granulocytaire). Cette agranulocytose s'associe à une anémie hémolytique auto-immune. Le bilan ne retrouve pas d'étiologie non médicamenteuse. L'agranulocytose est régressive en 6 jours après arrêt du lévétiracétam et traitement par G-CSF (granulocyte colony stimulating factor), mais récidivera quelques mois plus tard lors de la réintroduction de cet antiépileptique, dans un délai de 6 jours.

RAPPELS SUR LE LEVETIRACETAM

Le lévétiracétam est un dérivé de la pyrrolidone. Son mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé. Il exercerait son effet antiépileptique en se liant à la protéine 2A de la vésicule synaptique qui semble être impliquée dans la fusion vésiculaire et l'excrétion cellulaire des neurotransmetteurs. Le lévétiracétam est soluble dans l'eau et sa demi-vie est de 6-8 heures. Il est efficace en monothérapie dans le traitement des crises partielles, mais également en association dans le traitement des crises myocloniques et des crises généralisées tonico-cloniques [1].

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les infections, la somnolence, les céphalées, la fatigue et les troubles du comportement. Comme l'indiquent notamment les monographies des spécialités concernées, **une atteinte hématologique est possible** avec des thrombopénies et des leucopénies, décrites comme peu fréquentes, ainsi que **des neutropénies, agranulocytoses et pancytopenies rapportées comme des effets indésirables rares du lévétiracétam** [1, 2, 3].

DONNEES DE LA LITTERATURE

La cause la plus fréquente de neutropénies sévères est le médicament [4, 5]. La fréquence d'apparition d'une agranulocytose induite par les médicaments est de 1,6 à 15,4 cas pour 1 million de population par an et **elle est plus élevée chez les sujets âgés et chez les femmes** [5, 6].

Parmi les classes médicamenteuses citées dans les revues consacrées aux neutropénies/agranulocytoses médicamenteuses, figurent les antiépileptiques comme la carbamazépine, la phénytoïne et le valproate. Le lévétiracétam n'est pas cité [5,7].

Les 2 principaux mécanismes à l'origine de ces neutropénies sont une myélotoxicité et une immunoallergie, même si d'autres origines ont pu être évoquées [4, 5]. Le **mécanisme précis par lequel le lévétiracétam entraîne une neutropénie n'est pas encore élucidé** [4, 8, 9].

Dans les essais cliniques, des effets hématologiques ont été rapportés avec le lévétiracétam incluant une diminution du nombre d'hématies, de l'hémoglobine et de l'hématocrite. **Une diminution du nombre de leucocytes et des**

neutrophiles (sans atteindre le stade d'agranulocytose) a également été rapportée au cours des essais cliniques, **mais n'entraînant un arrêt du traitement chez aucun patient** [10].

Deux articles, récemment publiés, rapportent la survenue d'une agranulocytose/neutropénie isolée associée à un traitement par lévétiracétam :

- Le premier cas concerne un homme de 52 ans qui a présenté une neutropénie (nadir à 200 PNN/mm³) **3 jours après le début d'un traitement par lévétiracétam** (introduit devant un EEG évoquant des convulsions post-traumatiques). **L'arrêt seul du lévétiracétam permettait une évolution favorable en quelques jours** [8].
- Le deuxième cas correspond à un patient qui a présenté une neutropénie lors d'un traitement par lévétiracétam avec une évolution là encore favorable à l'arrêt du traitement [9].

Outre l'atteinte isolée des PNN, la littérature décrit 4 cas de pancytopenie lors d'un traitement par lévétiracétam :

- Le premier concerne une femme de 76 ans qui présentait une épilepsie suite à un accident vasculaire cérébral ischémique, et qui a développé une **pancytopenie 2 jours après le début du lévétiracétam, résolutive en 2 jours après son arrêt, avec réapparition de l'effet à la réintroduction du traitement** [3].
- Le deuxième cas est celui d'une femme de 65 ans qui a reçu du lévétiracétam en prophylaxie dans le cadre d'une ablation chirurgicale d'un méningiome. Elle a développé une pancytopenie **9 jours après le début du traitement**, avec un myélogramme confirmant une aplasie médullaire [11]. Une **évolution favorable** est notée **6 jours après l'arrêt** du lévétiracétam.
- Le troisième cas concerne une jeune femme de 16 ans, avec un antécédent d'une maladie de Lafora (épilepsie myoclonique progressive), qui a présenté une **pancytopenie 4 jours après le début du traitement** par lévétiracétam avec **évolution favorable à l'arrêt** du traitement [12].

- Et le quatrième cas est celui d'une femme de 79 ans qui a présenté une **pancytopenie 5 jours après le début du traitement prophylactique par lévétiracétam** dans le cadre d'une craniotomie pour l'ablation d'une tumeur tempo-pariétale [1]. **L'évolution était favorable dans les 24h suivant l'arrêt du lévétiracétam.**

A noter que dans les cas de pancytopenie, certaines des patientes ont bénéficié de traitements correcteurs de l'anémie et de la thrombopénie (transfusions de culots globulaires et/ou plaquettaires) [1-3].

AUTRES CAS RAPPORTES AU SYSTEME FRANCAIS DE PHARMACOVIGILANCE

La base nationale de pharmacovigilance fait état de plusieurs observations de neutropénie / agranulocytose dans le cadre d'un traitement par lévétiracétam, dont de très exceptionnels cas d'agranulocytose isolée et imputée au seul lévétiracétam (le cas décrit en préambule n'étant pas repris ci-après). Il s'agissait d'hommes, âgés en moyenne de 57 ans [mini 20 ans, max 76 ans]. **Le délai de survenue de la neutropénie allait de 6 à 43 jours après introduction du lévétiracétam (20 jours en moyenne). L'évolution était favorable à l'arrêt du traitement, dans un délai moyen de 5 jours (2-9 jours), dans les 2/3 des cas avec adjonction de G-CSF.**

Conclusion

La survenue d'une **neutropénie sous lévétiracétam est rare mais possible**. Les **cliniciens** doivent **être avertis** de ce risque, et **envisager**, devant un patient sous lévétiracétam qui présente une fièvre, de réaliser une numération formule sanguine, et **d'arrêter ce traitement en cas d'agranulocytose ou de pancytopenie**.

- Alzahrani T et al. Levetiracetam-induced pancytopenia. *Epilepsy and Behavior Case Reports* 2015; 4:45-47.
- Résumé des caractéristiques du produit du KEPPRA® disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000277/WC500041334.pdf.
- Elouni B et al. Levetiracetam-induced pancytopenia. *Ann Pharmacother* 2009;43: 985.
- Neutropénies sévères et agranulocytose d'origine médicamenteuse. *Prescrire* 2011;31:110-113.
- Andres E et al. Recognition and management of drug-induced blood cytopenias: the example of drug-induced acute neutropenia and agranulocytosis. *Exp Opin Drug Saf* 2008;7:481-489.
- Curtis BR. Drug-induced immune neutropenia/agranulocytosis. *Immunohematology* 2014; 30: 95-101.
- Pick AM. Nonchemotherapy Drug-Induced Neutropenia and Agranulocytosis: Could Medications be the Culprit? *J Pharm Pract* 2014;27: 447-452.
- Bunnel K and Pucci F. Levetiracetam-induced neutropenia following traumatic brain injury. *Brain Inj* 2015;29:115-7
- Taberner Bonastre MT et al. Neutropenia secondary to exposure to levetiracetam. *Tumori* 2015;101: e145-6.
- De Smedt T et al. Levetiracetam : part II, the clinical profile of a novel anticonvulsant drug. *CNS Drug Rev* 2007;13:57-78.
- Gallerani M et al. Pancytopenia associated with levetiracetam treatment. *Clin Drug Investig* 2009;29: 747-51.
- Aydogan H et al. Pancytopenia associated with levetiracetam treatment in Lafora's disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:175.

PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

Côtes d'Armor et Ile et Vilaine

Centre Régional de Pharmacovigilance, Pharmacovigilance 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

Déclaration aussi possible sur :

INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES

Finistère et Morbihan

Centre Régional de Pharmacovigilance

CHU La Cavale Blanche
Boulevard Tanguy Prigent
29609 BREST Cedex

Tel : 02.98.34.79.75 – Fax : 02.98.34.79.77

Courriel : crpv.brest@chu-brest.fr

Directeur de la publication : Madame Véronique ANATOLE-TOUZET, Directrice Générale du CHU Rennes

Comité de Rédaction : Romain BELLAY, Eric BELLISSANT, Karine BERQUET, Dominique CARHLANT-KOWALSKY, Rose-Marie DAVY-CHEVALIER, Loyal EL ARIDI, Corinne GUIHARD, Hélène JANTZEM, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Lucie-Marie SCAILTEUX, Louise TRIQUET.

Diffusion : Lettre envoyée aux professionnels de santé de Bretagne ISSN-Dépôt légal juin 2016.