



# LETTRE D'INFORMATION

## PHARMACOVIGILANCE DE BRETAGNE

R E N N E S    B R E S T

PHARMACOVIGILANCE – PHARMACOEPIDEMIOLOGIE – INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

### N°2 AVRIL-MAI-JUIN 2017

VOS NOTIFICATIONS AU CRPV .....	1
Donépézil et hypersexualité .....	1
POINT PHARMACO-EPIDEMIOLOGIQUE .....	3
Fluconazole et risque d'avortement spontané .....	3
INFORMATIONS ANSM.....	4
Préviscan® (fluindione) et risque d'effets indésirables immuno-allergiques.....	4

#### VOS NOTIFICATIONS AU CRPV

##### Donépézil et hypersexualité

*Il nous a été récemment rapporté le cas d'un patient de 71 ans ayant pour principal antécédent une maladie d'Alzheimer. Six jours après qu'il ait débuté un traitement par donépézil (introduit à la posologie de 5 mg/j puis augmenté à 10 mg/j), son épouse a constaté une augmentation de la libido, le patient sollicitant des rapports sexuels de façon inhabituellement fréquente et inappropriée. Le patient a par ailleurs présenté une incontinence urinaire, une insomnie et une rhinorrhée au cours du traitement. Le donépézil a été arrêté au bout de 3 mois. Au cours d'une consultation de suivi, quelques semaines plus tard, l'épouse du patient a rapporté une disparition complète des comportements sexuels inhabituels. Le patient ne prenait pas d'autre médicament.*

#### QUELQUES RAPPELS SUR LE DONEPEZIL

Le **donépézil** (Aricept® et génériques) est un **inhibiteur d'acétylcholinestérase** indiqué dans le **traitement de la maladie d'Alzheimer**. La Haute Autorité de Santé (HAS) a émis en octobre 2016 un **avis favorable au déremboursement** de ce médicament, ainsi que de la rivastigmine (Exelon® et génériques), de la galantamine (Reminyl® et génériques) (autres inhibiteurs d'acétylcholinestérase), et de la mémantine (antagoniste des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), commercialisée sous le nom d'Ebixa® et de ses génériques). En effet, selon la Commission de Transparence de la HAS, ces médicaments n'ont **plus de place dans le traitement de la maladie d'Alzheimer** en raison d'un **intérêt clinique insuffisant**, de leur **profil de tolérance défavorable** et d'un risque d'interactions médicamenteuses.

#### DONEPEZIL ET HYPERSEXUALITE

En Europe, l'**hypersexualité** n'est **pas mentionnée** dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du donépézil.

A noter cependant que la **monographie américaine cite l'augmentation de la libido** comme fréquente parmi les effets indésirables du médicament.

Il existe **dans la littérature 5 cas** rapportés d'hypersexualité, augmentation de la libido ou comportements sexuels inappropriés sous donépézil [1-4]. Les patients (3 femmes et 2 hommes), âgés de 71 à 85 ans, étaient traités par donépézil pour une maladie d'Alzheimer (2 cas), une démence mixte (1 cas), une démence non spécifiée (1 cas) et des troubles cognitifs (1 cas). Chez 4 patients, les **troubles sexuels** sont **apparus 4 à 8 jours après l'introduction** du donépézil à la posologie de 5 mg/j. Le 5<sup>ème</sup> patient a développé une hypersexualité **deux semaines après l'augmentation de la posologie** du donépézil à 10 mg/j. Chez les 5 patients, l'hypersexualité a **régressé en quelques jours à l'arrêt** du donépézil. Dans **deux cas**, une tentative de **réintroduction** du médicament s'est soldée par la **récidive** des symptômes.

La **Base Nationale de Pharmacovigilance** recense par ailleurs de **très exceptionnels cas** d'hypersexualité sous donépétil chez des patientes entre 85 et 88 ans. Les **troubles** ont été **rapportés 1 à 3 mois après l'introduction du médicament**, à la posologie de 10 mg/j. Une **régression très rapide** a été constatée **à l'arrêt**. Dans ces cas, le donépétil a été **réintroduit**, conduisant à la **réapparition** de l'hypersexualité.

Enfin, une **analyse de disproportionnalité** réalisée par la **base de pharmacovigilance mondiale Vigilyze**, gérée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), identifie l'**hypersexualité** comme **effet indésirable rapporté plus fréquemment qu'attendu avec le donépétil**, ce qui peut suggérer un signal de pharmacovigilance.

Il est intéressant de constater qu'**aucun cas** d'hypersexualité n'est rapporté **avec la rivastigmine et la galantamine, autres inhibiteurs d'acétylcholinestérase** utilisés dans la maladie d'Alzheimer. En ce qui concerne la **mémantine (antagoniste des récepteurs NMDA)**, nous n'avons identifié qu'**un cas rapporté très succinct**, publié sous forme d'abstract [5].

## PHYSIOPATHOLOGIE

Les **mécanismes** impliqués dans l'hypersexualité sous donépétil ne sont **pas élucidés**. Le donépétil augmente la concentration d'acétylcholine dans la fente synaptique en inhibant de façon spécifique et réversible l'acétylcholinestérase, enzyme qui dégrade l'acétylcholine. Notre patient a présenté, en plus de l'hypersexualité, des effets indésirables connus à type d'incontinence urinaire et rhinorrhée, qui peuvent être expliqués par les effets cholinergiques du médicament.

**Selon certains** auteurs, l'hypersexualité pourrait être **directement liée à l'augmentation de la transmission cholinergique au niveau cérébral**, induite par le donépétil [4] ; certains ont en effet rapporté un rôle de la stimulation cholinergique dans les comportements sexuels chez les mammifères [6].

**D'autres** avancent un **mécanisme similaire** à celui qui est décrit dans les cas d'hypersexualité sous **agonistes dopaminergiques** [2]. Au cours d'une étude chez l'Animal, les inhibiteurs d'acétylcholinestérase ont provoqué une modification de la balance acétylcholine-monoamines, avec une augmentation de dopamine et de noradrénaline dans plusieurs régions cérébrales. Cette élévation des monoamines pourrait être à l'origine des troubles de la libido [2].

Toutefois, l'hypersexualité **ne semble pas être un effet de classe des inhibiteurs d'acétylcholinestérase**, puisqu'elle n'est pas décrite avec la rivastigmine et la galantamine. En outre, dans l'un des cas publiés d'hypersexualité sous donépétil, le patient a par la suite été traité par galantamine sans récurrence des symptômes [4].

La **rivastigmine et la galantamine** présentent un **mécanisme d'action légèrement différent** de celui du donépétil : la rivastigmine inhibe l'acétylcholinestérase, mais également la butyrylcholinestérase ; la galantamine

inhibe spécifiquement l'acétylcholinestérase comme le donépétil, mais elle potentialise également l'action intrinsèque de l'acétylcholine sur les récepteurs nicotiques, en se liant probablement à un site allostérique du récepteur. Ces **propriétés légèrement différentes** ne **permettent cependant pas d'expliquer pourquoi le donépétil est seul décrit pour causer des hypersexualités**.

Le **donépétil** présente une **spécificité par rapport aux autres inhibiteurs d'acétylcholinestérase** ; il est en effet un **agoniste des récepteurs sigma-1** [7] ; il a été avancé que cette propriété participait aux effets neuroprotecteurs du médicament. Le rôle joué par les récepteurs sigma-1 dans la sexualité n'est pas déterminé.

A noter que la **maladie d'Alzheimer elle-même** est parfois **susceptible d'entraîner des hypersexualités** et que, **paradoxalement**, le **donépétil et la rivastigmine** ont déjà été **décrits comme bénéfiques dans le traitement de ces troubles** dans des cas rapportés isolés [8].

### Au total :

Au total, l'**hypersexualité** n'est **pas mentionnée dans le RCP du donépétil**. La maladie d'Alzheimer elle-même peut induire des troubles sexuels de ce type. Toutefois, dans les **quelques cas** rapportés sous donépétil, la **chronologie d'apparition** des comportements sexuels inappropriés après l'introduction du médicament, la **régression rapide à l'arrêt** et la **réintroduction positive** dans certains cas sont **fortement en faveur de l'imputabilité du donépétil**. Le **mécanisme de survenue** de l'hypersexualité sous donépétil n'est **pas élucidé** ; il ne semble **pas s'agir d'un effet de classe** puisque cet effet n'est pas décrit avec les autres inhibiteurs d'acétylcholinestérase indiqués dans la maladie d'Alzheimer. **En cas d'apparition d'une augmentation de la libido chez un patient traité par donépétil, l'étiologie médicamenteuse devrait être considérée comme une possibilité.**

1. Chemali Z. Donepezil and hypersexuality: a report of two cases. *Prim Psychiatry* 2003; 10: 78–9.
2. Lo Coco D et al. Inappropriate sexual behaviors associated with donepezil treatment a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 221–2.
3. Luong E et al. Donepezil: a case of inappropriate sexual behaviours in dementia. *J Pharm Pract Res* 2016; 46: 342–345.
4. Segrec N et al. Increased libido associated with donepezil treatment: a case report. *Psychogeriatrics* 2016; 16: 70–2.
5. Kim J. Libidinal increase induced by memantine. 2010 International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders: abstr. P3-333, 10 Jul 2010. Available from: URL: <http://www.alz.org/icad> - South Korea.
6. Floody OR. Role of acetylcholine in control of sexual behavior of male and female mammals. *Pharmacol Biochem Behav* 2014; 120: 50–6.
7. Ishikawa M et al. High occupancy of sigma1 receptors in the human brain after single oral administration of donepezil: a positron emission tomography study using [<sup>11</sup>C]SA4503. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12: 1127–31
8. Canevelli M et al. Rivastigmine in the treatment of hypersexuality in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2013; 27: 287–8.

## Fluconazole et risque d'avortement spontané

En 2016, une étude danoise a étudié l'association entre l'utilisation du fluconazole per os au cours de la grossesse et le risque d'avortement spontané et de mort-nés, sur la période 1997-2013 [1].

### BACKGROUND

Le risque de candidose vaginale est accru au cours de la grossesse et concerne près de 10 % des femmes enceintes américaines [2]. Le traitement de **1<sup>ère</sup> ligne** repose sur l'administration **intra-vaginale d'azolés**. Le **fluconazole per os** est quant à lui indiqué dans les **récidives, les symptômes sévères ou après échec du traitement par voie vaginale** [3] mais pouvait selon des considérations personnelles de la patiente et du médecin, décrites dans les années 1980, être prescrit en **1<sup>ère</sup> ligne** [4].

Des cas **d'atteintes squelettiques et craniofaciales de nouveau-nés après haute dose de fluconazole** ont été décrits dans la littérature, soulevant un questionnement quant au profil de sécurité du fluconazole pendant la grossesse [5–8]. Des études de cohorte évaluant le **potentiel effet tératogène et les atteintes à la naissance** liés à la prise de **fluconazole faible dose** n'ont **pas démontré d'association** significative [9–14] ; seules deux études ont évalué le risque d'avortement spontané et de mort-nés : les études n'ont pas révélé d'association avec la prise de fluconazole mais les résultats souffraient d'un potentiel manque de puissance [11,13].

### METHODOLOGIE

Dans l'étude de Mølgaard-Nielsen et al. [1], les auteurs ont utilisé divers registres danois (Medical Birth Register, National Patient Register) pour **identifier l'ensemble des grossesses d'enfant unique avec issue de type mort-né, avortement spontané et autres motifs d'avortement entre 1997 et 2013**. Seules les **issues de grossesses survenant après 7 semaines de grossesse** ont été prises en compte.

**L'exposition**, via l'identification du National Prescription Register, reposait sur la **prise de fluconazole per os**. Deux catégories de doses ont été prises en compte : 150-300 mg (traitement standard de la candidose vaginale), 350-5600 mg (traitement des infections fongiques compliquées et récurrences de candidose vaginale). Un score de propension a été appliqué pour minimiser le biais d'indication. La **comparaison a été réalisée avec une cohorte de femmes enceintes, non exposées**.

Le critère de jugement concernait d'une part les **avortements spontanés** définis comme survenant entre la **7<sup>ème</sup> et 22<sup>ème</sup> semaine de gestation**, et d'autre part les **mort-nés**, définis comme survenant après la **23<sup>ème</sup> semaine de gestation**.

Différentes **analyses de sensibilité** ont été réalisées pour étudier la potentielle confusion liée à l'indication, en **comparant les femmes enceintes traitées par fluconazole per os aux femmes traitées par azolés par voie vaginale**, mais également **aux femmes exposées au pivmecillinam** (traitement des infections urinaires), et aux **femmes exposées au fluconazole l'année précédant leur grossesse**. Une **analyse de l'effet dose** a également été réalisée. Un **potentiel effet classe** a été soulevé avec une comparaison de femmes enceintes traitées par **itraconazole**.

### RESULTATS

Près **d'1 400 000 grossesses** ont été éligibles pour l'analyse parmi lesquelles sont dénombrés **3315 cas d'avortements spontanés** (entre semaine 7 et 22 de grossesse) de grossesses exposées (vs 13 246 cas chez des grossesses non exposées) et **5282 cas de mort-nés** de grossesses exposées (vs 21 506 cas de grossesses non exposées).

L'analyse principale révèle un **sur-risque d'avortement spontané chez les grossesses exposées (HR ajusté 1,48, IC95% [1,23-1,77])** comparativement aux grossesses non exposées. En revanche, **aucune association n'a été identifiée pour les mort-nés (HR ajusté 1,32 [0,82-2,14])**.

L'analyse de l'effet dose indique, pour le critère avortement spontané, un sur-risque identifié à la dose de 150-300 mg (HR ajusté 1,47 [1,22-1,77]) mais pas à dose supérieure (HR ajusté 1,55 [0,94-2,58]) ; pour le critère des mort-nés, aucune association n'est identifiée pour la faible dose (HR ajusté 0,99 [0,56-1,74]), contrairement à plus forte dose (HR ajusté 4,10 [1,89-8,90]). On retiendra cependant un **faible nombre de grossesses exposées dans les deux cas, nous poussant à rester très prudents quant aux conclusions d'un réel effet dose**.

Les **analyses de sensibilité** où les grossesses exposées au fluconazole *per os* ont été comparées à des grossesses exposées à d'autres traitements spécifiques, montrent des **résultats cohérents avec l'analyse principale**.

### FORCES & LIMITES

Parmi les **forces** de cette étude, on retient une étude populationnelle utilisant des données de registre, réalisée sur une longue période (**puissance statistique et exhaustivité**). Par ailleurs, on suppose une **bonne compliance des patientes** liée au fait que la durée de prescription est courte. La **multiplication des différentes analyses** et en particulier les analyses de sensibilité comparant versus un autre traitement indiquent une **robustesse du résultat** issu de l'analyse principale.

Le **biais d'immortalité est minimisé**, considérant que seules les **issues de grossesses au-delà de 7 semaines de grossesse** ont été analysées (mais cependant, cette étude ne pourra apporter aucun complément d'information concernant les avortements précoces, survenant dans les 7 premières semaines de grossesse). Parmi les **limites**, les analyses de sensibilité ne permettent pas d'exclure une **confusion résiduelle liée à un potentiel biais d'indication** lié au fait que le traitement par le fluconazole *per os* est indiqué dans les récurrences et complications de candidose contrairement à la voie vaginale, et que le pivmecillinam est indiqué dans le traitement des infections urinaires.

#### **Au total,**

L'étude de Mølgaard-Nielsen a mis en évidence une **augmentation du risque d'avortement spontané chez les femmes enceintes exposées au fluconazole *per os*** comparativement aux femmes enceintes non exposées. Il n'a pas été identifié de sur-risque de mort-né.

Néanmoins, compte tenu d'un biais d'indication (qui demeure également dans les analyses de sensibilité), ces **résultats doivent être interprétés avec précaution et nécessitent des données complémentaires.**

D'ici l'obtention de ces données, cette étude incite les cliniciens à rester prudents lors de la prescription de fluconazole *per os* à des femmes enceintes.

[1] Mølgaard-Nielsen D et al. Association Between Use of Oral Fluconazole During Pregnancy and Risk of Spontaneous Abortion and Stillbirth. *JAMA* 2016; 315: 58–67.

[2] Cotch MF et al. Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy Candida colonization during pregnancy. Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 374–80.

[3] Eckert LO. Clinical practice. Acute vulvovaginitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1244–52.

[4] Tooley PJ. Patient and doctor preferences in the treatment of vaginal candidosis. *The Practitioner* 1985; 229: 655–60.

[5] Aleck KA and Bartley DL. Multiple malformation syndrome following fluconazole use in pregnancy: report of an additional patient. *Am J Med Genet* 1997; 72: 253–6.

[6] Lee Beet al. Congenital malformations in an infant born to a woman treated with fluconazole. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 1062–4.

[7] Lopez-Rangel E and Van Allen MI. Prenatal exposure to fluconazole: an identifiable dysmorphic phenotype. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005; 73: 919–23.

[8] Pursley TJ et al. Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 1996; 22: 336–40.

[9] Inman W et al. Safety of fluconazole in the treatment of vaginal candidiasis. A prescription-event monitoring study, with special reference to the outcome of pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 115–8.

[10] Jick SS. Pregnancy outcomes after maternal exposure to fluconazole. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 221–2.

[11] Mastroiaco P et al. Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1645–50.

[12] Mølgaard-Nielsen D et al. Use of oral fluconazole during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2013; 369: 830–9.

[13] Nørgaard M et al. Maternal use of fluconazole and risk of congenital malformations: a Danish population-based cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 172–6.

[14] Wilton LV et al. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 882–9.

## INFORMATIONS ANSM

### Préviscan® (fluindione) et risque d'effets indésirables immuno-allergiques

Dans ses **lettres d'information n°1 de 2010 et 2013**, le **CRPV de Rennes avait alerté les professionnels de santé sur le risque d'effets indésirables (EI) immuno-allergiques de la fluindione**, en relayant notamment les **résultats d'une étude** initiée par le centre hospitalier de Saint-Malo sous l'égide de la Société de Néphrologie de l'Ouest (SNO) où étaient décrits **24 cas de néphropathie tubulo-interstitielle aigüe** sous Préviscan®.

Dans ce contexte, une **enquête de pharmacovigilance** conduite par le CRPV de Lyon avait été décidée par l'ANSM pour **évaluer l'incidence des EI non hémorragiques graves** des spécialités à base de fluindione, acénocoumarol et warfarine (Antivitamine K - **AVK**). Cette enquête avait **confirmé le risque rare mais grave d'EI immuno-allergiques** à savoir atteintes hématologiques et hépatiques mais surtout cutanées à type de **DRESS** (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) **et rénales (néphropathie tubulo-interstitielle aigüe)**. Ces cas étaient **plus fréquents avec la fluindione** par rapport aux autres AVK (résultats présentés lors du Comité Technique de Pharmacovigilance du 20.05.2014, mis en ligne sur le site de l'ANSM le 15.10.2014).

Le 19.06.2017, **l'ANSM a enfin communiqué sur ces données**, via un point d'information et une lettre adressée aux professionnels de santé. Il y est **indiqué que** :

- ✓ Les **risques** immuno-allergiques surviennent **majoritairement au cours des 6 premiers mois de traitement.**
- ✓ Lors de l'initiation d'un traitement anticoagulant oral, le choix de l'anticoagulant doit prendre en compte l'ensemble des bénéfices et des risques attendus. En particulier, le risque immuno-allergique doit être pris en compte. Les professionnels de santé sont invités à **privilégier la prescription d'AVK de la famille des coumariniques lors d'une initiation de traitement par AVK.**

- ✓ Chez les **patients ayant récemment débuté un traitement par fluindione** (< 6 mois) :
  - La **fonction rénale** doit être **surveillée régulièrement** au cours des 6 premiers mois de traitement ainsi que tout signe pouvant évoquer un effet indésirable immuno-allergique de type cutané, hépatique ou hématologique ;
  - Considérer le rôle potentiel de la fluindione en cas d'altération de la fonction rénale et/ou du bilan hépatique, d'apparition d'une neutropénie brutale ou de manifestations cutanées, surtout dans les mois qui suivent l'initiation du traitement ;
  - En cas de **confirmation de diagnostic d'atteinte immuno-allergique** : **arrêter rapidement et définitivement** le traitement par fluindione, envisager le remplacement par un autre anticoagulant et envisager la **mise en place d'une corticothérapie** à débiter dans les meilleurs délais.
- ✓ Pour les **patients traités par fluindione au long cours** (plus de 6 mois) et **bien équilibrés, les données de sécurité ne justifient pas de modifier le traitement.** En effet, toute période de changement de traitement anticoagulant constitue une situation à risque d'évènements hémorragiques et/ ou thromboemboliques potentiellement graves.

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/0ac9c7fee10bcdf8e1c8f3ad8f595ccb.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0ac9c7fee10bcdf8e1c8f3ad8f595ccb.pdf)

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Fluindione-Previscan-R-mises-en-garde-sur-le-risque-d-effets-indesirables-immuno-allergiques-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Previscan-fluindione-et-risque-immuno-allergique-Point-d-Information>

## PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

### Côtes d'Armor et Ille et Vilaine

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 : 02.99.28.24.2

Courriel : [pharmacovigilance@chu-rennes.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-rennes.fr)

Déclaration aussi possible sur :

INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES

### Finistère et Morbihan

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information  
sur le Médicament de Bretagne Occidentale

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](mailto:crpv.brest@chu-brest.fr)

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

**Comité de Rédaction** : Eric BELLISSANT, Dominique CARHLANT-KOWALSKY, Loyal EL ARIDI, Corinne GUIHARD, Hélène JANTZEM, Amandine LEMERCIER, Catherine MOUCHEL, 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 2017.