



LETTRE D'INFORMATION

PHARMACOVIGILANCE DE BRETAGNE

R E N N E S B R E S T

PHARMACOVIGILANCE – PHARMACOEPIDEMIOLOGIE – INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

N°3 JUILLET-AOUT-SEPTEMBRE 2017

VOS QUESTIONS AU CRPV	1
Pourquoi le RCP 2016 de l'oxaliplatine (Eloxatine® et génériques) propose-t-il un ECG avant et après administration ?	1
A PROPOS D'UN CAS D'INTERET (NOTIFIE AU CRPV DE BORDEAUX).....	3
Pneumopathie inflammatoire avec cristaux pulmonaires de Kayexalate®	3
INFORMATIONS ANSM.....	4
Contre-indication des médicaments à base de valproate utilisés en psychiatrie chez la femme enceinte et la femme en âge de procréer sans contraception efficace.	4

VOS QUESTIONS AU CRPV

Pourquoi le RCP 2016 de l'oxaliplatine (Eloxatine® et génériques) propose-t-il un ECG avant et après administration ?

En effet, la monographie fait désormais apparaître un nouvel effet indésirable « allongement de l'intervalle du QT » et une précaution d'emploi préconisant la réalisation d'un ECG avant et après traitement. Sur quelles bases les autorités de santé ont-elles modifié ces informations ?

RAPPELS SUR L'OXALIPLATINE

L'oxaliplatine est un agent antinéoplasique comprenant un atome de platine complexé avec un hexane et un oxalate. Il fait partie de la **famille des sels de platine** tout comme le carboplatine et le cisplatine.

L'oxaliplatine est utilisée **en association** avec d'autres cytotoxiques (dont le 5-Fluorouracile (5-FU)) dans la prise en charge du **cancer colo-rectal** en situation adjuvante et métastatique.

L'oxaliplatine s'est aussi montrée efficace, *in vitro* et *in vivo*, dans différentes lignées résistant au cisplatine. Une action cytotoxique synergique avec le 5-fluorouracile (5-FU) a été mise en évidence *in vitro* et *in vivo* [1].

Parmi les effets indésirables de l'oxaliplatine, les réactions d'hypersensibilité, les neutropénies et la neurotoxicité (notamment les neuropathies périphériques) sont très fréquemment rapportées [2].

ETUDES ANIMALES – TROUBLES CARDIAQUES

Les **études précliniques chez le singe et le chien** ont montré une **cardiotoxicité** de l'oxaliplatine après administration de

fortes doses. Chez le chien il a été observé des **fibrillations ventriculaires** et des **décès** après administration de doses uniques supérieures à 7,5 mg/kg (150 mg/m²). Les cœurs des chiens étaient inhabituellement fermes mais normaux sur le plan histologique. Ces résultats suggèrent une possible cardiotoxicité de l'oxaliplatine après administration de fortes doses ou d'une dose cumulée importante [3-5].

DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE

La base nationale de pharmacovigilance (**BNPV**) ne recense **pas de cas d'allongement du QT, ni de torsade de pointe (TdP)** avec l'oxaliplatine. Cependant, **des cas d'arythmie cardiaque sont rapportés**. De très exceptionnelles observations de modifications de l'ECG sont recensés (segment ST sus-décalé notamment).

D'**exceptionnels cas d'allongement de l'intervalle QT** sont retrouvés dans la base de pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé (**Vigilyze**). Ces cas sont très **peu détaillés** (antécédents non rapportés, pas de description des cas cliniques avec un seul cas possédant un taux d'informativité satisfaisant (≥ 70%). **Dans tous ces cas, le 5-FU est co-suspecté** avec l'oxaliplatine.

Trois cas d'allongement de l'intervalle QT sont à ce jour rapportés [2, 6-7].

✓ Le **premier** concerne une femme de 44 ans traitée par oxaliplatine, 5-FU et acide folinique pour un adénocarcinome de l'appendice. Lors de la **11^{ème} cure** elle présente, **30 minutes après le début de la perfusion d'oxaliplatine**, des palpitations, des vertiges et une syncope accompagnée d'une hypotension et d'une bradycardie, sans anomalies électrolytiques. La perfusion d'oxaliplatine est alors arrêtée. Son ECG montre un **allongement du QTc à 516ms** alors que l'enregistrement avant la perfusion était à 426 ms. Les **symptômes cèdent rapidement dans l'heure qui suit** [6].

✓ Le **deuxième cas** est celui d'un homme de 72 ans traité pour un cancer gastrique et qui a présenté **plusieurs épisodes de syncope après 2 cycles** de chimiothérapie à base d'**oxaliplatine et de 5-FU**. Sept jours après son retour à domicile post-chimiothérapie, le patient consulte. L'ECG montre un bloc atrio-ventriculaire et un **allongement du QTc à 680 ms**. Au cours du monitoring cardiaque, il est observé un **épisode de TdP**. L'ECG réalisé avant le début de la chimiothérapie montrait un QTc à 467 ms. Taux sanguins en calcium, sodium et potassium normaux. Après **l'arrêt de l'oxaliplatine**, le **QTc revient à la normale** [2]. Dans ce cas les auteurs se sont aussi **interrogés sur la responsabilité du 5-FU**. La cardiotoxicité du 5-FU est connue et se présente plutôt sous forme d'accidents coronariens. Cependant, **dans de rares cas**, il a été rapporté un infarctus du myocarde, une **arythmie**, une tachycardie ventriculaire, une insuffisance cardiaque, un choc cardiogénique et un **prolongement du QT avec TdP** [7]. Dans cette observation, il n'est **pas exclu une association synergique entre oxaliplatine et 5-FU** dans la survenue de la cardiotoxicité [2].

✓ Le **troisième cas** concerne une femme de 67 ans, aux antécédents de cardiomyopathie dilatée et d'insuffisance cardiaque congestive, traitée pour un cancer rectal métastatique par au total 21 cures de **chimiothérapie** associant **oxaliplatine, 5-FU** et acide folinique. **Au cours de la 21^{ème} cure, très rapidement après le début de la perfusion d'oxaliplatine**, elle présente une oppression thoracique, une hypotension et des sueurs froides. L'ECG montre une dépression du segment ST et un allongement du QTc à 628 ms. La patiente perd soudain connaissance, pouls inexistant. Le monitoring cardiaque montre alors une **tachycardie ventriculaire et des TdP**. Après les soins de réanimation, **le QTc est mesuré à 459 ms** et à 397 ms 4 jours après cet épisode. Taux d'électrolytes dans les normes [8].

En **décembre 2015**, l'**oxaliplatine** a été **inscrite** sur le **site nord-américain Credible Meds** comme une **molécule à risque connu de donner des TdP** [9].

Le **mécanisme** de l'allongement du QTc sous oxaliplatine n'est **pas élucidé**.

Bien que l'oxaliplatine soit capable d'inhiber des canaux potassiques localement sur des fibres nerveuses périphériques, elle ne semble **pas interagir en tant qu'inhibiteur des canaux potassiques hERG** (human ether-a-go-go-related gene), au contraire de beaucoup d'autres médicaments réputés pour allonger l'intervalle QTc [2]. Un autre sel de platine, le cisplatine, augmente au contraire l'expression des canaux hERG dans les cellules cancéreuses gastriques pour en induire l'apoptose. Pour certains, ceci conforte l'hypothèse que la famille des sels de platine ne peut pas induire une inhibition des canaux hERG [10].

L'oxaliplatine **modifie la cinétique des canaux sodiques voltage-dépendants**. Ceci a été mis en évidence dans les neuropathies périphériques sous oxaliplatine où se produit une chélation rapide du calcium intracellulaire par l'oxalate, entraînant une inhibition des canaux sodiques calcium-dépendants. De tels changements de cinétique des canaux sodiques pourraient **prédisposer les patients sous oxaliplatine à la survenue d'un allongement du QT ou à une TdP**, les canaux sodiques étant indispensables à la conduction de l'activité électrique dans les myocytes cardiaques et les cellules du système de His-Purkinje [2, 6-7].

A noter que dans le troisième cas décrit ci-dessus [8], les auteurs suggéraient que cette canalopathie impactant les canaux sodiques surviendrait avec une dose cumulative élevée en oxaliplatine.

QUID DES AUTRES SELS DE PLATINE ?

Le **cisplatine** et le **carboplatine** ne sont connus **ni comme médicaments torsadogènes ni médicament à risque d'allonger l'intervalle QT**.

Aucun cas n'est rapporté dans la BNPV ou dans la littérature pour le **carboplatine**.

Pour le cisplatine, une seule observation décrivant un syndrome du QT long chez un patient est enregistrée dans la BNPV mais **d'autres médicaments potentiellement inducteurs** d'allongement du QT sont aussi suspectés (5-FU, métoclopramide). **Deux articles** décrivent la survenue d'une **bradycardie associée à un allongement du QT sous cisplatine** [11-12]. Dans un de ces articles [11], les auteurs font l'hypothèse que le cisplatine pourrait interférer avec la régulation des potentiels d'action dans les canaux sodiques des myocytes, de façon similaire à ce qui est observé dans les formes congénitales du QT long [10].

1. Résumé des caractéristiques ELOXATINE® disponible sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61941057&typedoc=R>.

2. Kim HJ et al. Oxaliplatin-induced torsades de pointes and long QT syndrome in a patient with gastric cancer. Acta Oncol. 2013 Aug;52(6):1223-4.

3. Summary Assessment Report for EU PSUR Work Sharing (Oxaliplatin). http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Pharmacovigilance_Legislation/PSUR/Summary_AR/oxaliplatin_PSUR_SAR.pdf

4. MHRA Public Assessment report (UK). <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websitesources/con014212.pdf>.

5. FDA pharmacology review (2002). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-492_Eloxatin_pharmr_P1.pdf. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-492_Eloxatin_pharmr_P2.pdf.

6. Woei Chung L et al. Oxaliplatin-induced long QT syndrome in a patient with appendiceal adenocarcinoma. *Acta Oncol* 2009; 48(1): 156-7.

7. Sorrentino MF et al. 5-fluorouracil induced cardiotoxicity: Review of the literature. *Cardiol J* 2012; 19 (5): 453-458.

8. Chang RY et al. Oxaliplatin-induced acquired long QT syndrome with torsades de pointes and myocardial injury in a patient with dilated cardiomyopathy and rectal cancer. *J Chin Med Assoc* 2013; 76(8): 466-9.

9. <https://crediblemeds.org/>.

10. Hancox JC et al. QT interval prolongation and torsades de pointes with oxaliplatin. *Ther Adv Drug Saf* 2016; 7(6): 261-263.

11. Schlumbrecht MP et al. Cisplatin-induced bradycardia and the importance of the QT interval. *J Oncol Pharm Practice* 2014; 0 (0) 1-4. DOI: 10.1177/1078155214522314.

12. Kucharz J et al. Bradycardia as a rare symptom of cisplatin cardiotoxicity: a case report. *Oncol Lett* 2016 ; 11: 2297-2299.

A PROPOS D'UN CAS D'INTERET (NOTIFIE AU CRPV DE BORDEAUX)

Pneumopathie inflammatoire avec cristaux pulmonaires de Kayexalate®

Homme de 56 ans atteint d'insuffisance rénale chronique. Prise de Kayexalate® (polystyrène sulfonate de sodium) depuis plusieurs années, parfois à posologie élevée, dilué dans du soda. Bilan pour toux chronique et bronchites à répétition. Scanner retrouvant une masse hilare gauche obstruant partiellement la bronche linguale fortement évocatrice d'une lésion tumorale. Endoscopie bronchique avec lavage broncho alvéolaire et 2 biopsies pulmonaires : pas de cellule tumorale mais doute sur une néoplasie. Réalisation d'une lobectomie supérieure gauche et d'un curage ganglionnaire. A l'examen anatomopathologique : lésion pseudo-tumorale fibro-inflammatoire à corps étrangers autour de structures exogènes dont l'aspect morphologique est celui de cristaux de Kayexalate®. Evolution favorable.

RAPPELS SUR LE KAYEXALATE®

Le Kayexalate® (polystyrène sulfonate de sodium, PSS) est indiqué dans le **traitement de l'hyperkaliémie** et est fréquemment utilisé notamment chez les patients insuffisants rénaux [1]. Le PSS est une résine échangeuse de cations qui permet l'échange entre les ions sodium et potassium au niveau du tractus gastro-intestinal, spécialement dans le colon, augmentant ainsi l'excrétion fécale des ions potassium. Le PSS peut être **administré par voie orale mis en suspension dans un peu d'eau** ; comme l'indique la monographie du Kayexalate®, « l'adjonction éventuelle de sucre vanillé ou de sirop doit être laissée à l'appréciation de chaque patient ; la mise en suspension dans un jus de fruit est à proscrire en raison de leur teneur élevée en potassium ».

PROFIL D'EFFETS INDESIRABLES

Les **effets indésirables** (EI) **classiquement observés** sont des **troubles électrolytiques** (hypokaliémie, hypocalcémie, rétention hydrosodée, hypomagnésémie), une **constipation**, des **troubles digestifs mineurs** après administration orale (irritation gastrique, nausées, vomissements, anorexie, parfois diarrhées).

De **rares observations** rapportent des **complications digestives plus sévères, potentiellement fatales**, pouvant aller jusqu'à la **nécrose et la perforation de la muqueuse colique**. Dans la majorité des cas, ces complications surviennent lorsque la prise de PSS est associée à celle de sorbitol. En effet, pour prévenir la constipation et l'obstruction intestinale potentiellement induite par le PSS, la prise de sorbitol, laxatif osmotique avait été encouragée, ce n'est plus le cas aujourd'hui [2]. De récents rapports suggèrent que le PSS peut également être impliqué indépendamment du sorbitol. Ainsi, en 2013, une revue de la littérature recensait 58 cas d'atteintes digestives sous PSS incluant 44 cas d'atteintes

coliques dont 36 cas de nécrose transmurale digestive. Sur ces 58 cas, 17 n'impliquaient que le PSS. Le **mécanisme exact** de ces atteintes n'est **pas clairement élucidé, mais dans la très grande majorité des cas** (que le sorbitol soit présent ou non), des **cristaux caractéristiques de PSS** sont retrouvés [3, 4]. Ces cristaux **bleu-violet** sont de **forme polygonale, réfractiles, basophiles, en écailles de poisson**, colorés en rouge par le PAS (Periodic Acid Schiff) et par le Ziehl [5].

ATTEINTES PULMONAIRES PAR INHALATION DE CRISTAUX DE PSS

La **monographie** du Kayexalate® indique que de **rares cas de bronchite aiguë et/ou bronchopneumonie après inhalation de particules** de PSS ont été rapportés.

Quelques **cas isolés d'inhalation de PSS**, chez des **patients atteints de maladies chroniques et affaiblis**, tous **d'évolution fatale**, sont retrouvés dans la littérature [1, 6-11]. A l'exception d'une observation où la patiente a été retrouvée décédée dans sa chambre d'hôpital le lendemain de l'administration de PSS, les patients ont vu **leur état se dégrader brutalement et soudainement après une administration orale de PSS**, avec apparition de **troubles respiratoires** (bronchopneumopathie, désaturation, hypoxémie), **puis cardiaques** (bradycardie par exemple). Une seule de ces observations mentionne précisément la survenue de vomissements dans les suites de la prise orale de PSS avant que n'apparaissent détresse respiratoire et hypoxémie.

Le **diagnostic d'inhalation au PSS** est souvent posé en **post-mortem** avec mise en évidence à **l'autopsie** d'une congestion pulmonaire, d'un œdème, d'une consolidation focale. **L'examen histopathologique** révèle la présence des **cristaux caractéristiques de PSS**, confirmée par analyse en microspectrophotométrie dans certains cas.

Mukhopadhyay and Katzenstein ont publié une étude visant à mettre en évidence les **caractéristiques cliniques et histologiques de maladies pulmonaires consécutives à l'inhalation d'aliments ou de substances particulaires** et diagnostiquées au moment d'une biopsie ou d'une lobectomie [12]. Les pneumopathies d'inhalation peuvent provoquer une réaction granulomateuse et suppurative au niveau pulmonaire. Ce type de **pneumopathie d'inhalation** est fréquent chez les patients affaiblis où elle est alors fatale et mise en évidence au moment de l'autopsie (cas des observations que nous venons de citer ci-dessus). Elle est beaucoup **plus rarement retrouvée chez un patient en relative bonne santé au décours de l'exploration d'une pneumopathie persistante, d'une dyspnée ou d'une toux ayant du mal à guérir par la réalisation d'une lobectomie ou d'une biopsie.**

Les auteurs ont analysé **59 cas de ce type**. Le ratio homme femme était de 2:1, l'âge au diagnostic en moyenne de 57 ans (26-85 ans). La radiographie pulmonaire, réalisée chez 34/59 patients, montrait **systématiquement la présence de nodules ou d'infiltrats**, dans la moitié des cas présents de manière unilatérale. Treize des 17 lésions unilatérales étaient des nodules isolés dont la plupart ont été excisés devant la crainte de néoplasmes. Sur le plan histologique, 52 des 59 cas de pneumopathies d'inhalation présentaient les **caractéristiques d'une pneumopathie organisée**. Dans l'ensemble de ces observations, la **présence de substances étrangères** était retrouvée, généralement au niveau des cavités aériennes et fréquemment entourées de cellules géantes multi nucléées ou de neutrophiles. Dans les plus rares cas où elles étaient retrouvées dans l'interstitium pulmonaire, la fibrose était plus marquée que l'inflammation. Parmi ces substances figuraient **par ordre de fréquence** de la **matière végétale**, puis une substance fortement polarisable compatible avec de la **cellulose microcristalline ou du talc**, puis de la **crospovidone**. La cellulose, le talc et la crospovidone sont des excipients rentrant dans la composition de médicaments sous forme de comprimés et ont par le passé déjà été retrouvés dans les artères pulmonaires et l'interstitium péri artériel de patients toxicomanes s'injectant des drogues par voie intraveineuse. L'inhalation de talc a été rarement rapportée, le plus souvent chez des enfants chez qui était appliquée de la poudre de talc ; jusqu'à cette publication, aucune inhalation de composants de médicaments administrés per os n'avait spécifiquement été rapportée. La **substance médicamenteuse la moins fréquemment retrouvée était le PSS (2 cas)** avec les **caractéristiques d'une pneumopathie organisée** et la présence de **cellules géantes multi nucléées** ainsi que des **cristaux caractéristiques de PSS**.

Des **facteurs prédisposant d'inhalation** étaient identifiés **chez 32 des 59 patients**, dont des **causes œsophagiennes** (11 cas : carcinomes, hernies hiatales, dilatations œsophagiennes, trouble moteurs œsophagiens), des **causes gastriques** (8 cas : chirurgie, carcinome, sténose du défilé gastrique), **l'utilisation de médicaments** (10 cas : drogues dont la cocaïne, ou encore opioïdes comme la méthadone, l'hydromorphone, l'hydrocodone) et des **facteurs neurologiques** (6 cas : convulsion, narcolepsie, aphasie, sclérose en plaque par exemple).

L'observation rapportée par le CRPV de Bordeaux se **rapproche des cas décrits par Mukhopadhyay and Katzenstein** dans le sens où c'est à l'occasion d'un **bilan pour toux chronique et bronchites à répétition que la pneumopathie d'inhalation a été mise en évidence**. Dans cette étude, 2 cas impliquant le PSS étaient retrouvés. Dans un peu plus de la moitié des cas rapportés dans cette même étude, différents facteurs de risque de pneumopathie d'inhalation étaient identifiés chez les patients. **Dans le cas rapporté par Bordeaux, le facteur favorisant l'inhalation aurait pu être la mise en suspension dans une boisson gazeuse**. La **monographie actuelle du Kayexalate® recommande sa mise en suspension dans de l'eau** et proscrit la mise en suspension dans un jus de fruit.

[1] Gonzalez-Cuyar LF et al. Sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) aspiration. *Diagn Pathol* 2008; 3: 27 doi:10.1186/1746-1596-3-27.

[2] Grenier MF. Le polystyrène sulfonate de sodium dans une solution de sorbitol et les nécroses intestinales : faut-il s'en inquiéter ? *Pharmactuel* 2012; 45(1) ; 66-68.

[3] Lardé J. Perforation colique après administration per os de Kayexalate® (polystyrène sulfonate de sodium). *Anesth Réanim* 2016; 2: 230-233.

[4] Harel Z. Gastrointestinal Adverse Events with Sodium Polystyrene Sulfonate (Kayexalate) Use: A Systematic Review. *Am J Med* 2013; 126, 264.e9-264.e24.

[5] Romano RC. Inflammatory Pseudotumor Containing Kayexalate Crystals: A Case Report and Review of the Literature. *Intern J Surg Pathol* 2014; 22(5): 464-469.

[6] Oi RH. The microscopic appearance of a sodium-potassium exchange resin in histologic sections. *Am J Clin Pathol* 1978; 69: 359-361.

[7] Haupt HM and Hutchins GM. Sodium polystyrene sulfonate pneumonitis. *Arch Intern Med* 1982; 142: 379-381.

[8] Fenton JJ et al. Sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) aspiration: histologic appearance and infrared microspectrophotometric analysis of two cases. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120: 967-969.

[9] Idowu MO et al. Kayexalate (sodium polystyrene sulfonate) aspiration. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 125.

[10] Baiocchi A et al. Pulmonary disease due to Kayexalate aspiration. *Am J Med Sci* 2013; 345: 149.

[11] Duggal A et al. Refractory Hypoxemia Due to Sodium Polystyrene Sulfonate (Kayexalate) Aspiration. *AnnalsATS* 2014; 11 (6).

[12] Mukhopadhyay S and Katzenstein AL. Pulmonary Disease due to Aspiration of Food and Other Particulate Matter: A Clinicopathologic Study of 59 Cases Diagnosed on Biopsy or Resection Specimens. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 752-759.

INFORMATIONS ANSM

Contre-indication des médicaments à base de valproate utilisés en psychiatrie chez la femme enceinte et la femme en âge de procréer sans contraception efficace.

L'acide valproïque (VPA) est commercialisé en France sous les noms de **Dépakine®**, **Micropakine®** et de leurs génériques dans le traitement de l'épilepsie de l'adulte et de l'enfant. Le VPA est commercialisé depuis 1967. Les premiers résumés des caractéristiques des produits (RCP) et notices sont apparus en 1986, date de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du VPA sous le nom de **Dépakine®**. Le VPA est également indiqué dans le traitement des épisodes maniaques des troubles bipolaires et est commercialisé sous les spécialités **Dépakote®** (sous la forme divalproate de sodium) et **Dépakine®** (sous forme de valpromide qui est la prodrogue du VPA).

EXPOSITION *IN UTERO* A L'ACIDE VALPROÏQUE ASSOCIEE A UN RISQUE D'EFFETS DELETERES CHEZ L'ENFANT

Le **risque tératogène/malformatif** du VPA est connu depuis de nombreuses années avec un **risque de malformations congénitales d'environ 10% chez les enfants exposés *in utero* au VPA contre 2 à 3% dans la population générale** d'après la revue systématique et méta-analyse de Meador et al. publiée en 2008 [1]. Ce risque apparaît **mentionné dans le premier résumé des caractéristiques des produits datant de 1986.**

L'**impact** d'une exposition *in utero* au valproate **sur le développement neuro-développemental** de l'enfant a été **découvert plus tardivement**, suite à la publication d'études mettant en évidence une **diminution du quotient intellectuel d'environ 10 points par rapport à la population générale** [2], et une association significative à la **survenue de troubles du spectre de l'autisme** (HR après ajustement=2,9 [IC 95%, 1,7-4,9]) et à **l'autisme infantile** (HR après ajustement=5,2 [IC 95%, 2,7-10]) [3]. Ces troubles sont d'ores et déjà **cités dans le RCP des spécialités à base de VPA**, puisque la mention concernant les troubles neuro-développementaux date de 2006, suivie en 2010 de la mention à propos des troubles du spectre de l'autisme et en 2013 la mise à jour fait état d'une diminution du quotient intellectuel (QI) [4].

MESURES DE MINIMISATION DU RISQUE

La sévérité potentielle de ces troubles neuro-développementaux, l'impossibilité de leur dépistage avant la naissance et les éléments actuellement disponibles ont conduit le Royaume-Uni à déclencher une **réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque (B/R) du VPA** chez la femme enceinte à la fin de l'année 2013. Les premières évaluations et discussions ont eu lieu lors de la réunion d'**avril 2014** du Comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) et **confirment ces risques, tout en confirmant un rapport B/R favorable**, tel que le rapporte le bulletin des vigilances de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) de juillet 2014 [5]. En **décembre 2014**, à l'issue de cette première réévaluation, il a été décidé d'effectuer, dans un 1^{er} temps, une **campagne d'information en direction des professionnels de santé et des patientes** sur les données disponibles et les conséquences sur l'utilisation du VPA.

Au regard des risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux décrits chez les enfants exposés pendant la grossesse, l'ANSM a présenté le **26 mai 2015** les **nouvelles conditions de prescription et de délivrance des médicaments contenant du VPA qui s'appliquent aux filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes.**

A compter du **31 décembre 2015**, ces spécialités **ne doivent pas être prescrites chez ces patientes**, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. Pour rappel, chez les patientes pour qui ces spécialités sont indispensables, seuls les spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie (selon l'indication) peuvent initier un traitement par VPA. Cette prescription initiale annuelle est subordonnée à la co-signature d'un accord de soins par le médecin spécialiste et par la patiente (ou son représentant légal). Le renouvellement peut toutefois être effectué par tout médecin.

Points essentiels

- ✓ Contre-indication de Dépakote® et Dépamide® chez la femme en âge de procréer sans contraception ou enceinte
- ✓ Prescription initiale annuelle de ces spécialités par un psychiatre
- ✓ Renouvellement de la prescription possible par un médecin généraliste
- ✓ Information indispensable des patientes pour recueillir leur accord de soins
- ✓ Test de grossesse mensuel obligatoire
- ✓ Proposer dans la mesure du possible une alternative thérapeutique (lithium, neuroleptiques atypiques...)
- ✓ Nouveau pictogramme apposé sur les boîtages :



En **novembre 2015**, la Haute Autorité de Santé (HAS), conjointement à l'ANSM, a proposé un document présentant la conduite à tenir chez les patientes déjà traitées par VPA ainsi que les **alternatives au VPA** chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie [6].

En **août 2016**, l'ANSM a présenté les premiers **résultats d'une étude** sur les données du Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) à propos de l'exposition au VPA et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014. L'**exposition au VPA** pendant la grossesse était en **constante diminution depuis 2007 avec une diminution de 42 % passant de 2 316 femmes exposées en 2007 à 1 333 femmes-exposées en 2014**. En revanche, cette baisse de l'exposition était **plus marquée** pour les spécialités indiquées **dans l'épilepsie** que pour celles indiquées **dans le trouble bipolaire** avec **respectivement une diminution de 56 % et 18 %**. Cette étude révélait malgré tout qu'en cas de grossesse, la plupart des femmes traitées pour trouble bipolaire arrêtaient leur traitement par VPA au cours du 1^{er} trimestre. Et il n'était pas identifié de patiente traitée pour bipolarité qui ne tolérait pas les alternatives thérapeutiques au VPA contrairement à ce qui est constaté pour les patientes traitées pour épilepsie. Compte tenu de ces éléments, une **nouvelle mesure** a été prise par l'ANSM : **depuis le 7 juillet 2017, Dépakote® et Dépamide®,** spécifiquement indiqués en deuxième intention dans les épisodes maniaques du trouble bipolaire, en cas de contre-

indication ou d'intolérance au lithium, sont désormais **contre-indiqués chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace** [7].

Documents d'informations disponibles sur le site de l'ANSM :

- Guide pour les patients et les prescripteurs
- Brochure d'information pour la patiente
- Formulaire d'accord de soins
- Carte patiente
- Alternatives au VPA

Une version pour les médicaments à base de valproate indiqués en psychiatrie (Dépakote® et Dépamide®) ; une autre pour les médicaments indiqués dans la prise en charge de l'épilepsie (Dépakine®, Dépakine Chrono 5005®), Micropakine® et génériques).

Les documents d'information disponibles pour les femmes et les professionnels de santé à la suite du renforcement des conditions de prescriptions associés aux spécialités contenant du VPA ont été actualisés en conséquence.

CONTRE-INDICATION DU VPA EN PSYCHIATRIE : CONDUITE A TENIR

Un **test de grossesse** doit être réalisé à l'initiation puis régulièrement au cours du traitement. Ainsi, une mention alertant sur cette contre-indication et un **pictogramme** en forme de rond barré, intégrant la silhouette d'une femme enceinte, figurent désormais sur les boîtes des médicaments concernés (Dépakote® et Dépamide®).

Les femmes en âge de procréer qui sont actuellement traitées par VPA pour un trouble bipolaire sont invitées à se rapprocher immédiatement de leur médecin.

L'ANSM rappelle que **d'autres options thérapeutiques**, médicamenteuses ou non, sont disponibles dans la prise en charge des troubles bipolaires [6]. Les **alternatives proposées par la HAS dans le traitement des épisodes aigus maniaques** ou mixtes, hypomaniaques, sont en première intention le lithium, qui devra lui aussi être arrêté en prévision ou en cas de grossesse et les antipsychotiques atypiques (olanzapine, rispéridone, aripiprazole, et quétiapine). D'autres traitements peuvent être envisagés en deuxième intention : la carbamazépine, mais qui présente également un risque tératogène, et

l'oxcarbazépine, mais qui ne possède pas d'AMM dans cette indication. Le **traitement prophylactique du trouble bipolaire** repose en première intention sur un médicament normothymique. D'autres traitements peuvent être utilisés en seconde intention ou à visée adjuvante tels que la lamotrigine, l'olanzapine ou l'aripiprazole [6]. A notre connaissance, à ce jour, les sociétés savantes n'ont pas émis de recommandations à propos de la prise en charge de la bipolarité chez femmes en âge de procréer suite aux mesures de minimisation du risque concernant les spécialités à base de VPA.

Cette contre-indication n'est pas effective à l'échelle européenne. Il s'agit d'une décision prise par l'ANSM, qui a réclamé en parallèle la mise en place d'une procédure européenne afin d'évaluer l'efficacité des mesures déjà mises en place et d'en proposer de nouvelles. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a organisé à cette fin une audition publique, qui a eu lieu à Londres le 26 septembre 2017. Les conclusions sont attendues avec impatience afin de connaître les engagements au niveau européen pour la mise en place d'outils consensuels permettant de réduire le risque d'exposition *in utero* au VPA.

1. Meador K et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: A systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008; 81(1): 1-13.
2. Bromley Ret al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cité 1 févr 2017]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/resserelle.univ-rennes1.fr/doi/10.1002/14651858.CD010236.pub2/abstract>
3. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16): 1696-703.
4. Inspection générale des affaires sociales. Enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) [Internet]. 2016 [cité 8 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.igas.gouv.fr/spip.php?article522>.
5. Dossier Valproate et dérivés - Site de l'ANSM [Internet]. 2013 [cité 28 août 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives(offset)/0).
6. HAS Haute Autorité de Santé, ANSM . Fiche mémo - Alternatives à l'acide valproïque chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie [Internet]. 2016 [cité 2 mai 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-12/fiche_memo_alternatives_acide_valproique_2015-12-08_15-24-53_177.pdf.
7. Contre-indication des médicaments à base de valproate utilisés en psychiatrie chez la femme enceinte et la femme en âge de procréer sans contraception efficace - Communiqué [Internet]. 2017 [cité 2 août 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Contre-indication-des-medicaments-a-base-de-valproate-utilises-en-psychiatrie-chez-la-femme-enceinte-et-la-femme-en-age-de-procreer-sans-contraception-efficace-Communiqué>

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

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

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

Comité de Rédaction : Amandine ALLAINMAT-LEMERCIER, Eric BELLISSANT, Dominique CARHLANT-KOWALSKY, Adeline DEGREMONT, Loyal EL ARIDI, Corinne GUIHARD, Hélène JANTZEM, 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 septembre 2017.