



# 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 2018

<b>VOS NOTIFICATIONS AU CRPV</b> .....	<b>1</b>
<b>Ulcération anale sous nicorandil</b> .....	<b>1</b>
<b>VOS QUESTIONS AU CRPV</b> .....	<b>3</b>
<b>Risque infectieux et Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)</b> .....	<b>3</b>
<b>INFORMATION ANSM</b> .....	<b>5</b>
<b>Esmya® (ulipristal) et risque d'atteinte hépatique sévère. Résultats de la réévaluation européenne du rapport bénéfice /risque (B/R) et précisions de l'ANSM</b> .....	<b>5</b>

#### VOS NOTIFICATIONS AU CRPV

##### Ulcération anale sous nicorandil

Le CRPV de Rennes a récemment reçu le cas d'une patiente de 92 ans, avec pour principal antécédent une leucémie lymphoïde chronique, pour laquelle elle est traitée par imatinib (Glivec®). La patiente est par ailleurs traitée au long cours par nicorandil 10 mg 2 fois par jour, dont l'indication n'est pas précisée.

La patiente est hospitalisée suite à une chute. La mise en évidence de micro-lacunes au scanner cérébral motive l'introduction d'un traitement anticoagulant par tinzaparine; la patiente développe alors des rectorragies. Une coloscopie courte est réalisée, mettant en évidence une ulcération de 15-20 mm de diamètre au niveau de la face antéro-gauche du canal anal. Il est initialement conclu à une néoplasie ano-rectale ; un transfert en soins palliatifs est évoqué à l'issue de l'hospitalisation.

La patiente est transférée ; le nicorandil est arrêté à l'entrée. Environ un mois et demi plus tard, au cours d'une consultation proctologique de suivi, il est constaté que l'ulcération anale n'est plus visible. Au toucher ano-rectal, il existe une zone cicatricielle antérieure pouvant correspondre à cette ulcération en voie de cicatrisation. Il est donc conclu à une cause iatrogène, beaucoup plus probable qu'une cause néoplasique compte-tenu de l'évolution favorable.

Ce cas nous permet d'actualiser le point fait par le CRPV de Rennes dans sa lettre n°4 en 2011 pour communiquer de nouveau sur ce risque restant méconnu.

#### QUELQUES RAPPELS SUR LE NICORANDIL

En Europe, le nicorandil (Ikorel®, Adancor® et génériques) est actuellement indiqué dans le **traitement symptomatique des patients atteints d'angor stable, insuffisamment contrôlés ou présentant une contre-indication ou une intolérance aux traitements anti-angineux de première intention** (tels que bêtabloquants et/ou antagonistes calciques). C'est un **ester du nicotinamide** aux **propriétés vasodilatatrices**, doté d'un double mécanisme d'action (à la fois activateur des canaux potassiques et donneur de monoxyde d'azote-NO). Il est largement prescrit au Japon (qui en détient le brevet) et en Asie, mais n'est pas commercialisé aux États-Unis.

#### ULCERATIONS SOUS NICORANDIL - HISTORIQUE

Le nicorandil est **commercialisé en France depuis 1994**. Les **premiers cas** d'ulcères buccaux sous nicorandil ont été publiés en **1997 et 1998**. Les ulcérations anales ont été décrites pour la première fois en 2002 ; au cours des années 2000 ont été mis en évidence des ulcérations gastro-intestinales et des perforations intestinales, des ulcères cutanés et des ulcérations oculaires et génitales.

Au vu du nombre de cas publiés et signalés au système de pharmacovigilance français, une **enquête nationale de pharmacovigilance** a été menée. Ses résultats ont conduit l'**ANSM à informer les professionnels de santé sur le risque d'ulcération en 2012** et à déclencher la **réévaluation du rapport bénéfice/risque** des spécialités à base de nicorandil en France : compte-tenu des données de sécurité et d'efficacité clinique, une **restriction de son**

indication au traitement de seconde intention a été recommandée par la commission de suivi bénéfique/risque. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a suivi les recommandations françaises et demandé en 2015 l'harmonisation des résumés des caractéristiques des produits (RCP) de toutes les spécialités de nicorandil, afin d'ajouter ou de renforcer les informations relatives au risque d'ulcérations, de restreindre leur indication au traitement de seconde intention et de modifier la posologie et les contre-indications.

## CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES

Les ulcères induits par le nicorandil sont profonds, à bord net et fond propre, sans œdème, douloureux, persistants, s'aggravant progressivement et conduisant parfois à la formation de fistules ou d'abcès. L'histologie est non spécifique, montrant le plus souvent un tissu inflammatoire et nécrotique avec parfois la présence de foyers de nécrose sous-cutanée [1].

En 2017, Babic et al. ont publié les résultats d'une analyse des cas d'ulcérations sous nicorandil enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance française (BNPV) sur une période de 10 ans (2005 à 2014), ainsi qu'une revue des cas publiés dans la littérature [2]. Cent-quarante-huit cas ont été identifiés dans la BNPV ; durant la même période, 199 autres cas ont été publiés. Les ulcérations muqueuses étaient plus fréquemment rapportées (principalement buccales (BNPV) et anales (littérature)) ; les ulcérations cutanées les plus décrites touchaient les membres inférieurs (données BNPV) et l'appareil génital (données littérature).

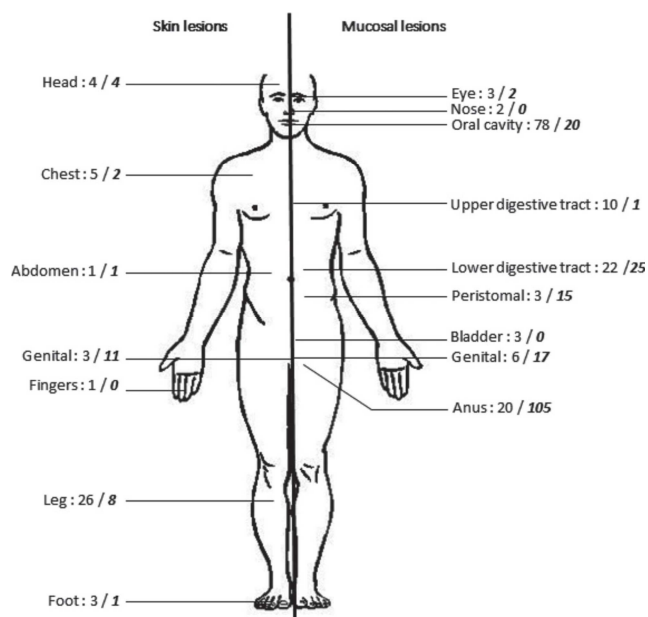


Figure 1 : distribution des ulcérations cutanées et muqueuses sous nicorandil (nombre de cas BNPV/ nombre de cas dans la littérature) – d'après Babic et al. [2].

## DELAI DE SURVENUE

Le délai de survenue moyen des ulcérations dans les cas BNPV et dans les cas de la littérature était de 41 mois (2 jours à 19 ans) [2]. Ce long délai de survenue explique probablement la difficulté à faire le lien entre la prise de nicorandil et l'ulcération (délai moyen entre l'objectivation de la lésion et l'établissement du lien avec le médicament et son arrêt : près de 8 mois dans les cas de la BNPV) ; la mise en évidence des lésions n'a conduit à

l'arrêt immédiat du nicorandil que dans 10% des cas. Dans plus de 20% des cas, le médicament a été poursuivi plus d'un an après l'apparition des lésions. Les auteurs soulignent également que le délai de diagnostic d'ulcération iatrogène est resté stable tout au long de la période d'étude, et que la communication de l'ANSM en 2012 n'a pas eu d'impact sur celui-ci.

## COMPLICATIONS

Dans environ 50% des cas BNPV, l'ulcération s'est accompagnée de complications, majoritairement à type de retard de cicatrisation, hémorragie et anorexie. Douze cas de fistulisation (principalement anale et colrectale, mais aussi endovésicale, rectovaginale et pharyngée) ont été rapportés, ainsi que 8 cas de perforation, principalement colique.

## FACTEURS FAVORISANTS

- Dans 25% des cas BNPV et 8,5% des cas publiés, les ulcérations touchaient préférentiellement des sites « vulnérables » telles que des zones cicatricielles ou de traumatisme [2] ; des cas ont ainsi été décrits après une circoncision, une hémorroïdectomie, une colostomie ou une chirurgie de la cataracte par exemple. Par ailleurs, selon la monographie des spécialités de nicorandil, les patients souffrant de maladie diverticulaire présentent un risque particulier de formation de fistule ou de perforation intestinale.
- Influence de la posologie et de la dose cumulée : dans la série de cas BNPV, les cas graves ont été significativement plus fréquents chez les patients traités à la posologie de 40 mg/j ou plus (la dose maximale de l'AMM étant de 40 mg x2/j) [2] ; la dose cumulée moyenne reçue par les patients était supérieure dans les cas graves (56,5 g) par rapport au cas non graves (20,4 g), les doses cumulées plus importantes étant probablement le reflet du retard au diagnostic d'ulcération iatrogène. Le délai de survenue et le délai de régression des lésions après l'arrêt du médicament ne paraissent en revanche pas influencés par la dose quotidienne ou cumulée.
- Traitements concomitants : les patients traités de façon concomitante par de l'acide acétylsalicylique ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) présentent un risque accru de complications sévères telles que des hémorragies gastro-intestinales. La prudence est donc de rigueur quand ces traitements doivent être associés au nicorandil. Dans les cas BNPV recensés par Babic et al., la présence d'un traitement concomitant par aspirine, anti vitamines K (AVK), corticoïdes ou AINS a été significativement associée à un retard de cicatrisation et à la survenue de complications [2].

## PRISE EN CHARGE ET EVOLUTION

Dans plusieurs cas rapportés et publiés, avant que le diagnostic d'ulcérations induites par le nicorandil n'ait été posé, les patients ont été traités de façon extensive (antibiotiques, greffes cutanées, chirurgie digestive...) sans efficacité [2]. Selon Babic et al., la prise en charge chirurgicale classique des ulcères cutanéomuqueux apparaît en effet peu appropriée et potentiellement

**dangereuse** dans le cas des ulcères sous nicorandil, principalement prescrit chez des patients âgés présentant des facteurs de risque cardiovasculaire.

Comme le mentionnent les monographies des spécialités de nicorandil, le **seul traitement efficace** des ulcérations est l'**arrêt du médicament**. Dans la majorité des cas, les lésions **cicatrisent en 2 à 3 mois** lorsque le nicorandil est stoppé, **sans aucune autre intervention nécessaire** [2].

De très rares cas décrivent des évolutions fatales, notamment suite à une perforation intestinale.

## PHYSIOPATHOLOGIE

Le **mécanisme** responsable des ulcérations sous nicorandil n'est toujours **pas totalement élucidé**.

**Plusieurs hypothèses** ont été évoquées : syndrome de vol vasculaire, hypersensibilité ou **accumulation de métabolites toxiques** [1-2]. Babic et al. soutiennent cette dernière hypothèse : le nicorandil est métabolisé en nicotinamide et en acide nicotinique ; le nicotinamide induirait une prolifération épithéliale en augmentant le flux sanguin local, notamment au niveau de sites fragilisés par d'anciennes lésions, et l'acide nicotinique provoquerait l'ulcération du tissu épithélial formé. Selon Trechot et al., cette hypothèse expliquerait pourquoi toute tentative de « remise à plat » chirurgicale est vouée à l'échec puisqu'elle favorise, dans les zones péri-lésionnelles, l'ulcération par l'acide nicotinique [1].

## AU TOTAL

- ✓ Le nicorandil est susceptible d'induire des ulcérations cutanées et muqueuses, survenant le plus souvent après plusieurs mois, voire années de traitement.
- ✓ Les ulcérations sous nicorandil peuvent apparaître préférentiellement au niveau de sites préalablement lésés ou traumatisés. Les traitements concomitants par AINS et aspirine peuvent favoriser la survenue de complications hémorragiques gastro-intestinales.
- ✓ Le diagnostic d'ulcération liée au nicorandil impose l'arrêt immédiat du médicament, cette mesure semblant la seule efficace permettant d'éviter la survenue de complications et de favoriser la cicatrisation des lésions.

1. Trechot P. Les ulcères induits par le nicorandil sont des ulcères chimiques. *Rev Med Int* 2015; 36: 63-64

2. Babic Vet al. Nicorandil-induced ulcerations: a 10-year observational study of all cases spontaneously reported to the French pharmacovigilance network. *Int Wound J* 2018. doi: 10.1111/iwj.12845. [Epub ahead of print].

## VOS QUESTIONS AU CRPV

### Risque infectieux et Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

#### AINS, INFECTION DE LA PEAU ET DES TISSUS MOUS, VARICELLE ET PEDIATRIE

En 2002, une enquête de pharmacovigilance réalisée par les CRPV d'Angers et de Tours avait porté sur le risque d'infection de la peau et des tissus mous (IPTM) associé aux AINS utilisés en pédiatrie lors d'une varicelle. A partir des cas notifiés et des quelques études épidémiologiques disponibles, ce rapport avait conclu qu' « *il semble donc raisonnable de fortement déconseiller les AINS au cours de varicelle chez l'enfant* ». En effet, les données suggéraient que la **prise d'un AINS (en particulier l'ibuprofène) en présence d'une surinfection cutanée de la varicelle pouvait favoriser la survenue d'une fasciite nécrosante**. Les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) des AINS ont été **modifiés en 2004** pour mentionner ce risque.

#### POINT « AINS ET RISQUE INFECTIEUX » 2002-2016

##### Contexte

Récemment, la présentation de **plusieurs cas marquants** décrivant la survenue d'une **infection bactérienne grave, quelquefois d'évolution fatale**, chez des **patients ayant pris un AINS** pour une **fièvre** et/ou une **douleur secondaires** à une **infection bactérienne débutante**, a conduit l'**ANSM** à demander aux CRPV rapporteurs

d'actualiser le **point sur le rôle potentiel des AINS dans la survenue d'une infection bactérienne grave** [1].

##### Matériel et méthode

Ce travail a consisté en l'**analyse des cas** issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance (**BNPV**) de **2002 à 2016 complétée** d'une revue de la **littérature**.

Les **AINS** concernés étaient ceux ayant une **indication dans la fièvre et/ou la douleur non rhumatologique** : ibuprofène, kétoprofène, diclofénac, acide niflumique, acide tiaprofénique, flurbiprofène, naproxène, acide méfénamique, alminoprofène, fénoprofène, dexkétoprofène.

##### Résultats – données de la BNPV

Parmi les **547 cas retenus** dans la BNPV pour l'analyse (cas évoquant une infection bactérienne), 62% concernaient des adultes et 38% des enfants. L'**ibuprofène** était l'**AINS le plus représenté** (66% des cas), suivi du kétoprofène (17%), du diclofénac et de l'acide tiaprofénique (5% chacun). Parmi ces cas, **36 décès** étaient retrouvés dont 6 concernaient des enfants. Ces décès étaient consécutifs à un **choc septique** (n=16), une **fasciite nécrosante** (n=5), une cellulite ou une dermohypodermite (n=5), une méningite (n=3), une septicémie (n=2), une infection non spécifiée (n=3), une pyélonéphrite (n=1) et un purpura fulminans (n=1). **Après analyse, 22 décès** sont survenus au **décours de la prise d'un AINS** pour de la fièvre ou une

douleur constituant les 1<sup>ers</sup> signes de la symptomatologie. Ces **22 décès** sont **rapportés avec l'ibuprofène, et 1** avec le kétoprofène. Il s'agit de **16 adultes** (âgés de 29 à 83 ans dont 12 < 65 ans) et de **6 enfants** (6 mois à 7 ans). Pour **2 des 6 enfants le motif était une varicelle fébrile**. Dans **11 cas**, les prélèvements bactériologiques ont mis en évidence la présence d'un **streptocoque** (streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (SBHA), Streptococcus constellatus).

### Résultats – données de la littérature

#### ✓ **AINS et IPTM :**

- L'étude de **Mickaeloff et al.** [2] est une étude cas-témoins nichée dans 2 cohortes issues de la base de données britannique GPRD (General Practice Research Database). Elle a conclu que la **prescription d'AINS au cours de la varicelle chez l'enfant augmentait le risque d'IPTM** (odds ratio ajusté-**ORa : 4,9** [2,1-11,4]), et que la prescription d'AINS **au cours du zona chez l'adulte** (3 à 30 j avant la date index) **augmentait le risque d'IPTM (ORa : 1,6** [1,1-2,4]). Le biais majeur de cette étude est l'analyse de données de prescription et non pas de consommation.

- L'étude de **Dubos et al.** [3] est une cohorte prospective multicentrique de cas de varicelle pédiatrique. Elle a conclu que seule la **prise d'AINS est associée** de façon indépendante à la **survenue d'une IPTM (ORa : 4,8** [1,6-14,4]). La publication ne détaille pas les modalités de mesure de l'exposition à un AINS.

#### ✓ **AINS et infections invasives à SBHA et sepsis :**

- L'étude de **Factor et al.** [4] est une étude cas-témoins pédiatrique (USA) dont l'objectif était de rechercher les facteurs de risque (FDR) d'infection invasive à streptocoque hémolytique du groupe A (IISA). Elle a montré que la **consommation récente d'AINS** était associée à une **augmentation du risque d'IISA** chez l'enfant **OR : 10,64** [2,08-54,61]. Les biais évoqués sont un biais protopathique, les témoins n'ayant pas d'infection, et le biais de mémorisation (interrogatoire des parents).

- L'étude de **Lamagni et al.** [5] est une étude populationnelle rétrospective portant sur la surveillance des IISA en Angleterre. Elle a conclu que les **AINS** constituaient, parmi d'autres, un **FDR de choc toxique (OR : 3** [1,3-6,93]).

- L'étude de **Legras et al.** [6] est une étude cas-témoins chez l'adulte portant sur tout type de choc septique ou sepsis grave. La **consommation d'AINS** (aigüe ou chronique y compris d'aspirine à dose > 350 mg/jour) n'est **pas associée à une augmentation du risque de sepsis** (OR 0,93 [0,52-1,64]). La **prise ponctuelle d'AINS dans les 2 jours précédant le début des signes** infectieux était **présente** chez 20% des cas et 16% des témoins (OR 1,4 [0,69-2,92]). Chez les cas, le **délai entre les premiers signes cliniques et le début de l'antibiothérapie** était **plus long lorsqu'un AINS** avait été **utilisé**, médiane 6 jours [3-7 jours] vs 3 jours [2-3 jours] pour les patients n'ayant pas consommé d'AINS p=0,02. Cependant, cette étude a pris en compte tous les types de sepsis (site initial différent et germes différents). De plus, il existe un probable manque de puissance, le nombre de sujets nécessaire ayant été sous-estimé en raison d'une exposition chez les témoins plus faible que prévu.

#### ✓ **AINS et complications suppuratives des pneumonies communautaires :**

- **François et al.** [7] ont montré une **corrélation significative** (r=0,94 ; p<0,001) entre l'**augmentation du nombre annuel de pneumonies compliquées** et l'**augmentation des ventes annuelles des spécialités pédiatriques d'ibuprofène**. Dans cette étude, comme dans celle de Byington et al. [8], la possibilité d'un biais protopathique ne permet pas de conclusion définitive sur le rôle de l'ibuprofène. Néanmoins les auteurs remarquent que les glucocorticoïdes et l'aspirine, susceptibles d'être entachés du même biais, ne montrent pas de corrélation significative.

Globalement, il ressort de ces études [7-11] que l'**ibuprofène** semble **retarder la prise en charge** des pneumonies communautaires et de ce fait **favoriser une évolution** sur un **mode plus sévère**.

#### ✓ **Etudes expérimentales :**

Les études expérimentales chez la souris soutiennent l'hypothèse d'un **effet propre des AINS** quand ils sont donnés lors d'un épisode infectieux bactérien : **augmentation de la mortalité par infection à SBHA** et **diminution de l'efficacité des antibiotiques** [12-13].

### Conclusions

Au total, les **études épidémiologiques** réalisées depuis 2002 **confirment le risque des AINS chez l'enfant en cas de varicelle et tendent à montrer** que les **AINS majorent le risque de survenue :**

- d'**IPTM** bactérienne chez l'**adulte en cas de zona** ;

- d'**IISA** chez l'**enfant** ;

- de **complications suppuratives pleuropulmonaires en cas de pneumonie** communautaire chez l'**adulte** et chez l'**enfant**.

Les **études expérimentales corroborent** les résultats des études épidémiologiques ayant évalué le risque d'IPTM ou d'IISA.

Les **hypothèses physiopathologiques évoquées** sont les suivantes : i) les AINS, en masquant les signes d'une infection bactérienne débutante, **retarderaient le diagnostic et le traitement**, favorisant ainsi l'évolution vers une forme plus grave ; ii) en cas d'infection à **SBHA**, les AINS **augmenteraient le risque de dissémination et diminueraient l'effet de l'antibiothérapie**, soit par effet inhibiteur de la fonction leucocytaire, soit en favorisant une production accrue de cytokines pro inflammatoires (IL1, IL6, TNF $\alpha$ ).

### **AVIS DES SOCIÉTÉS SAVANTES FRANÇAISES**

Suite au point de 2016, plusieurs sociétés savantes ont fait état du risque infectieux des AINS :

✓ La **Société Française** d'OtoRhinoLaryngologie (ORL) et de Chirurgie Cervico-Faciale a publié en 2017 des recommandations de Pratiques Cliniques sur AINS et infections ORL pédiatriques [14]. Il y est recommandé de **ne pas prescrire un AINS chez l'enfant au cours des infections suivantes : varicelle en cours, infection ORL bactérienne sévère ou compliquée, toute infection bactérienne sévère** associée à l'infection ORL, **en particulier pleuro-pulmonaire, cutanée ou des tissus mous**.

✓ La **Société de Pneumologie** de Langue Française indique depuis janvier 2017 qu'il convient de

## proscrire les AINS en cas d'infection respiratoire basse [15].

- ✓ Dans l'ECN **PILLY** (26<sup>ème</sup> édition, 2018, ouvrage de référence français en Infectiologie sous l'égide du Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales), il est mentionné, à la rubrique « Angines et de l'adulte et de l'enfant et rhinopharyngite de l'enfant », que **devant toute angine**, il faut **proscrire les AINS**. A noter que dans ce **même ouvrage**, pour les « Infections à herpes virus du sujet immunocompétent », « les **AINS** sont **contre-indiqués chez l'enfant atteint de varicelle** » [16].

Les CRPV bretons ont participé sous la coordination de l'OMEDIT Bretagne à la rédaction d'une plaquette d'information sur l'automédication et les AINS. Le risque infectieux y est présenté. Cette plaquette, destinée aux patients, sera prochainement distribuée dans les

pharmacies d'officine de la région. Un e-learning sera également proposé.

### EN PRATIQUE

Il est **fortement déconseillé d'utiliser les AINS en cas de varicelle chez l'enfant**. D'autre part, il paraît **nécessaire d'informer les professionnels de santé et les patients du risque de complication bactérienne sévère** lors la **prise d'AINS** pour une **fièvre ou une douleur**, chez **l'adulte et l'enfant**, lors d'une **infection débutante**, plus particulièrement à **streptocoque A (pathologie cutanée, angine, ...)** ou à **pneumocoque (pneumopathie, toux fébrile...)**.

L'analyse des cas de la BNPV et de la littérature sur le sujet se poursuit actuellement au niveau national.

1. [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/daf518b6d9288723d3e192a9b513415c.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/daf518b6d9288723d3e192a9b513415c.pdf).

2. Mikaeloff Yet al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 65(2): 203-9.

3. Dubos F et al. Bacterial skin infections in children hospitalized with varicella: a possible negative impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs? *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 26-30.

4. Factor SH, Levine OS, Harrison LH, et al. Risk factors for pediatric invasive group A streptococcal disease. *Emerg Inf Dis* 2005; 11(7): 1062-6.

5. Lamagni TL et al. Increase in invasive group A streptococcal infections in England, Wales and Northern Ireland, 2008-9. *Euro Surveill* 2009; 14(5) pii:19110.

6. Legras A et al. A multicentre case-control study of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as a risk factor for severe sepsis and septic shock. *Critical Care* 2009; 13 (2): R43.

7. François P et al. Prevalence and risk factors of suppurative complications in children with pneumonia. *Acta Paediatrica* 2010; 99: 861-6.

8. Byington CL et al. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric para pneumonic empyema: risk factors and microbiological association. *Clin Inf Dis* 2002; 34: 434-40.

9. Voiriot Get al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs may affect the presentation and course of community-acquired pneumonia. *Chest* 2011; 139(2): 387-94.

10. Messika J et al. Risks of anti-inflammatory drugs in undiagnosed intensive care unit pneumococcal pneumonia: younger and more severely affected patients. *J Critical Care* 2014; 29: 733-8.

11. Elemraid MA et al. Risk factors for the development of pleural empyema in children. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50: 721-6.

12. Weng TC et al. Ibuprofen worsens Streptococcus pyogenes soft tissue infections in mice. *J Microbiol Immunol Inf* 2011; 44: 418-23.

13. Hamilton SM et al. Effects of selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs on antibiotic efficacy of experimental group A streptococcal myonecrosis. *J Inf Dis* 2014; 209: 1429-35.

14. <https://www.orfrance.org/wp-content/uploads/2017/06/AINS-et-infections-ORL-pediatriques.pdf>.

15. <https://splf.fr/anti-inflammatoires-non-steroidiens-et-pleuresies-purulentes-il-faut-limiter-voire-proscrire-leur-prescription/>.

16. <http://www.infectiologie.com/fr/ecnpilly-edition-2018-disponible-en-librairie.html>.

## INFORMATION ANSM

### Esmya® (ulipristal) et risque d'atteinte hépatique sévère. Résultats de la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque (B/R) et précisions de l'ANSM

#### RAPPELS SUR L'ULIPRISTAL

L'acétate d'**ulipristal (UPA)** est un **modulateur synthétique sélectif des récepteurs de la progestérone**, actif par voie orale, se liant avec une forte affinité aux récepteurs de la progestérone humaine. Il est caractérisé par un effet antagoniste partiel de la progestérone sur des tissus spécifiques (utérus, col de l'utérus, ovaires, hypothalamus).

L'UPA est commercialisé en France depuis août 2013 sous le nom d'**Esmya®** dans le **traitement préopératoire et le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer, par cycle de traitement de 3 mois à 5mg/j, renouvelable** après pause de quelques semaines.

L'UPA est **aussi utilisé en contraception d'urgence en prise unique** de 30mg (EllaOne®).

hépatique (dont **2 cas** rapportés en **France**) chez des patientes traitées par **Esmya®** (UPA 5 mg).

- **Réévaluation du rapport B/R** de cette spécialité **demandée par l'agence européenne du médicament (EMA)**.

- ✓ **Fin janvier 2018** : survenue d'un **4<sup>ème</sup> cas de transplantation hépatique avec décès** de la patiente par sepsis.

- ✓ **Février 2018** :

- **Discussion anticipée au PRAC (comité de pharmacovigilance européen)**. Le PRAC a décidé de prendre des **mesures transitoires** et a recommandé :

- De ne pas initier de traitements par **Esmya®** chez de nouvelles patientes.
- De ne pas débiter de nouveaux cycles de traitement (3 mois) chez des patientes précédemment traitées.
- D'effectuer un bilan hépatique au moins une fois par mois pour les patientes en cours de traitement et au plus tard 4 semaines après l'arrêt du traitement. En cas de transaminases

#### REEVALUATION DU RAPPORT B/R A L'EUROPE

- ✓ **Fin novembre 2017** :
  - Signalement de **4 cas d'atteintes hépatiques sévères**, dont **3** ayant abouti à une **transplantation**

supérieures à deux fois la normale, le médecin doit arrêter le traitement et suivre de manière étroite la patiente.

- Envoi d'un courrier d'information aux professionnels de santé et mise à jour de la fiche patiente destinée à reconnaître les premiers signes d'une atteinte hépatique grave.
- ✓ **Mars 2018** : décision de mettre en place un **groupe d'experts multidisciplinaires** ad-hoc (gynécologues, hépatologues...) **au sein de l'EMA**.
- ✓ **Mai 2018** : **conclusions du PRAC sur la réévaluation du rapport B/R** :
  - **Restriction de l'indication** d'Esmya® :
    - Dans l'indication du **traitement séquentiel** des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins, Esmya® devra être utilisé **seulement chez les femmes** en âge de procréer qui ne sont **pas éligibles à un traitement chirurgical**.
    - Dans l'indication du **traitement préopératoire** des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer, Esmya® reste indiqué **pour un seul cycle de traitement (jusqu'à 3 mois)**.
  - **Contre-indication chez les femmes présentant des atteintes hépatiques** sous-jacentes.
  - Exigences de **surveillance de la fonction hépatique** :
    - Un bilan hépatique doit être effectué **avant de commencer chaque cycle** de traitement. Le traitement ne devra **pas** être **instauré** en cas de **transaminases supérieures à 2N**.
    - Le **traitement** devra être **arrêté** en cas de **transaminases >3N**.
    - Le **suivi** de la fonction hépatique doit être réalisé **une fois par mois** pendant les **2 premiers cycles**, puis avant chaque cycle suivant.
    - Un bilan hépatique doit également être réalisé **2 à 4 semaines après l'arrêt** du traitement.
  - **Sensibilisation des patientes** afin qu'elles restent attentives aux signes et aux symptômes d'une atteinte hépatique. Si au cours du traitement, une patiente présente des signes ou des symptômes compatibles avec une atteinte hépatique, le traitement doit être interrompu. La patiente doit immédiatement faire l'objet d'investigations, avec notamment la réalisation de tests de la fonction hépatique.

#### QUID DE L'AUTRE SPECIALITE D'UPA (ELLAONE®) ?

Actuellement, **aucun cas d'atteinte hépatique** sévère n'a été rapporté au niveau national ou international avec cette spécialité utilisée en prise unique qui n'était pas incluse dans la procédure de réévaluation B/R à l'Europe.

#### DONNEES DE LA LITTERATURE

La revue de la littérature n'a retrouvé **aucun cas d'atteinte hépatique sous UPA**.

L'UPA fait partie de la **famille des modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone (SPRM)** comme la **mifépristone**, la **télapristone** ou encore l'**onapristone**.

Une recherche avec la mifépristone ne retrouve pas de cas d'hépatotoxicité ; néanmoins, il s'agit d'une molécule également utilisée en prise unique pour des interruptions de grossesse. Un essai clinique avec une utilisation au long cours de la mifépristone dans le fibrome utérin (5mg versus 10mg) n'identifie pas non plus de risque hépatique. Seule une légère augmentation des transaminases (<2N) a été observée chez 7,6% des patientes entre 6 et 9 mois de traitement [1]. Les résultats d'une seconde étude versus placebo ne montrent pas de différence statistiquement significative de fréquence des atteintes hépatiques entre le groupe traité par mifépristone 5mg/jour pour une durée de 3 à 12 mois par rapport au groupe placebo [2].

En revanche, le **développement clinique** de l'**onapristone** a été **interrompu en 1995 en raison d'une toxicité hépatique** survenue chez la **majorité des patientes** dans les **six premières semaines de traitement** [3].

Il en est **de même avec** la **télapristone**, pour laquelle l'**étude de phase III** a été **arrêtée à la suite d'augmentation des enzymes hépatiques** chez un certain nombre de patientes.

Des résultats similaires n'ont pas été observés au cours du développement clinique de l'UPA. Selon le laboratoire commercialisant l'Esmya®, avis approuvé par le rapporteur du PRAC, ces **différences observées dans les profils de sécurité des SPRM** mentionnés ci-dessus, pourraient être **liées à des différences dans leur profil métabolique et / ou leur structure chimique**, qui sont donc spécifiques à chaque composé et ne relevant pas d'un effet de classe.

#### PRECISIONS APORTEES PAR L'ANSM ET PAR LE COLLEGE NATIONAL DES GYNECOLOGUES OBSTETRICIENS FRANÇAIS (CNGOF)

**Suite aux décisions émises** dans le cadre de la réévaluation B/R **par l'EMA, l'ANSM a souhaité renforcer ce message** (communication du 01.08.18), en raison du risque hépatique qui ne peut, selon elle, être totalement maîtrisé par les mesures de réduction du risque. L'ANSM **recommande donc** que l'Esmya® soit utilisé après avoir **évalué au cas par cas le bénéfice-risque individuel** et après **discussion avec la patiente** de l'ensemble des **alternatives thérapeutiques** existantes. Dans certains cas, cette démarche amènera à ne prescrire Esmya® qu'en dernier recours dans le traitement des fibromes utérins [4].

Le CNGOF relayait le 28.06.18 les recommandations européennes, rappelait les indications du traitement peropératoire par Esmya® et les critères de non éligibilité à la chirurgie. Le CNGOF insistait aussi sur l'importance d'expliquer (bénéfices et risques) aux patientes les différentes alternatives médicamenteuses et chirurgicales et de tenir compte de leurs propres choix pour une décision thérapeutique éclairée et partagée de la prise en charge de leur fibrome. L'Esmya® restait pour le CNGOF incontournable dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge des fibromes. Le CNGOF recommandait par ailleurs de respecter la stricte indication du fibrome car les autres étiologies du saignement utérin, adénomyose, hémorragie fonctionnelle, ou autre indication comme l'endométriome, ne relèvent pas de cette thérapeutique.

[1] Carbonell JL et al. Safety and effectiveness of different dosage of mifepristone for the treatment of uterine fibroids: a double-blind randomized clinical trial. *Int J Womens Health* 2013; 5: 115-24.

[2] Esteve JLC et al. Mifepristone versus placebo to treat uterine myoma: a double-blind, randomized clinical trial. *Int J Womens Health* 2013; 5: 361-9.

[3] Robertson JF et al. Onapristone, a progesterone receptor antagonist, as first-line therapy in primary breast cancer. *Eur J Cancer* 1999; 35(2): 214-8.

[4] <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Esmya-ulipristal-l-ANSM-recommande-son-initiation-ou-sa-poursuite-uniquement-apres-discussion-des-alternatives-avec-les-patientes-Point-d-Information>

**Erratum** sur la lettre d'information n° 1 2018 consacrée aux angioedèmes bradykiniques (AE) médicamenteux.

La région Bretagne a désormais un centre de compétence des AE localisé à Brest, qui est à disposition des professionnels de santé pour toute question sur les AE bradykiniques.

[https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Clinics\\_Search.php?lng=FR&type\\_list=clinics\\_search\\_simple\\_shd&data\\_id=12136&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Angio-oedeme-hereditaire--Angio-oedeme-non-histaminique-hereditaire-&search=Clinics\\_Search\\_Simple&ChdId=12136&Clinics\\_Clinics\\_Search\\_diseaseGroup=Angio-oedeme-hereditaire&Clinics\\_Clinics\\_Search\\_diseaseType=Pat&Clinics\\_Clinics\\_Search\\_country=FR&Clinics\\_Clinics\\_Search\\_CnsType=n&Clinics\\_Clinics\\_Search\\_age=Both&Clinics\\_Clinics](https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Clinics_Search.php?lng=FR&type_list=clinics_search_simple_shd&data_id=12136&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Angio-oedeme-hereditaire--Angio-oedeme-non-histaminique-hereditaire-&search=Clinics_Search_Simple&ChdId=12136&Clinics_Clinics_Search_diseaseGroup=Angio-oedeme-hereditaire&Clinics_Clinics_Search_diseaseType=Pat&Clinics_Clinics_Search_country=FR&Clinics_Clinics_Search_CnsType=n&Clinics_Clinics_Search_age=Both&Clinics_Clinics)

**PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES**

**Côtes d'Armor et Ille et Vilaine**

Centre Régional de Pharmacovigilance, Pharmacologie-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](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, Layal EL ARIDI, Marion GIRARD, 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 2018.

Suivez-nous sur Twitter !



Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

@reseau\_crpv

