



LETTRE D'INFORMATION

PHARMACOVIGILANCE DE BRETAGNE

RENNES BREST

PHARMACOVIGILANCE – PHARMACOEPIDEMIOLOGIE – INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

N°3 JUILLET-AOÛT-SEPTEMBRE 2022

INFORMATIONS ANSM.....	1
Topiramate : risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés in utero et rappel des règles d'utilisation chez les femmes.....	1
INFORMATIONS ANSES – NUTRIVIGILANCE.....	3
Curcuma ou curcumine dans les compléments alimentaires : des cas d'effets indésirables hépatiques.....	3
INFORMATIONS DE VOS CRPV.....	5
Metformine, produits de contraste iodés et risque accru d'acidose lactique.....	5

INFORMATIONS ANSM

Topiramate : risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés in utero et rappel des règles d'utilisation chez les femmes

CONTEXTE

Le 29 juin 2022, l'ANSM [1] a relayé les résultats d'une étude publiée dans le **JAMA Neurology** en 2022 [2] portant sur le risque de troubles neurodéveloppementaux chez les **enfants exposés** aux antiépileptiques pendant la grossesse, étude qui a mis en évidence, **sous topiramate**, une **augmentation du risque** i) de survenue de **troubles du spectre autistique** (multiplié par 2,77) ii) de **déficience intellectuelle** (multiplié par 3,47), par rapport à des enfants de mères épileptiques non exposées aux antiépileptiques.

S'agissant d'une nouvelle information majeure de sécurité, l'ANSM a demandé à ce que ces données et leurs conséquences potentielles sur l'utilisation de ce médicament soient **évaluées au niveau européen**.

Dans l'attente des conclusions de cette évaluation, l'ANSM **demande** aux professionnels de santé et aux patientes de **prendre en compte** dès à présent **ce risque** lors de toute prescription de topiramate chez **une femme en âge d'avoir des enfants ainsi qu'en cas de grossesse**.

Ainsi, dans cette population, le topiramate :

- ✓ **Ne doit pas être utilisé dans l'épilepsie sauf en cas de nécessité absolue.**
- ✓ **Ne doit pas être utilisé dans la migraine.**
- ✓ **Ne doit pas être utilisé dans toute autre situation** hors de l'autorisation de mise sur le marché.

TOPIRAMATE – RAPPORT ANSM

Le topiramate est un médicament de la classe des antiépileptiques (AE). Il possède une AMM

dans la migraine, dans l'épilepsie partielle et l'épilepsie généralisée tonico-clonique en monothérapie ou en association à d'autres antiépileptiques.

En 2019, l'ANSM a publié un **rapport sur l'état des connaissances sur le risque de malformations et de troubles neuro-développementaux des AE au cours de la grossesse** [3]. Voici quelques données sur le **topiramate** quant à son potentiel tératogène bien identifié :

- Son potentiel **tératogène** est connu avec i) un risque accru (multiplié par 3 par rapport à des femmes épileptiques non traitées) de malformations congénitales (fente labio-palatine, hypospadias notamment) ; ii) une prévalence accrue de petit poids de naissance pour l'âge gestationnel (<2500g).
- Le topiramate est contre-indiqué pendant la grossesse dans l'indication prophylaxie de la migraine.
- Une **visite pré-conceptionnelle** est recommandée chez la femme épileptique qui planifie une grossesse pour envisager d'autres thérapeutiques.



Figure 1 : Synthèse du risque de malformations sous AE (d'après [3])

Le rapport de l'ANSM [3] indiquait alors, pour ce qui est du risque de troubles neurodéveloppementaux : « À ce jour, les données cliniques concernant l'impact neuro-développemental d'une exposition prénatale au topiramate sont limitées. Dans l'étude conduite par l'ANSM et la CNAM en 2018, l'exposition au topiramate apparaît associée à un risque de recours à un orthophoniste augmenté de 1,4 fois, mais cette association est isolée et ne persiste pas lorsque l'analyse est restreinte aux enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée. Une étude sur un effectif limité (n = 27) ne met pas en évidence de sur-risque chez les enfants exposés in utero au topiramate, après évaluation des QI et de paramètres comportementaux à un âge moyen de 6 ans (Bromley et al., 2016) par rapport à des enfants non exposés (n = 55). Néanmoins, l'étude de Rihtman et al., 2012 conduite chez 9 enfants (de 3 à 7 ans) exposés in utero au topiramate, montre en particulier, un risque accru de difficultés d'ordre visuo-spatial et du contrôle moteur ainsi que des troubles des apprentissages chez une proportion importante d'enfants (5/9 ; 56%). Cette étude, malgré ses faiblesses méthodologiques (faible nombre d'enfants exposés, l'absence de prise en compte de facteurs de confusion potentiels, évaluation sans insu, etc.) ainsi que les cas de notifications spontanées rapportés et les quelques données expérimentales de neurotoxicité potentielle du topiramate constituent un signal fort qui doit être considéré dans le choix du traitement et doit être pris en compte pour le suivi de l'enfant en cas d'exposition pendant la grossesse ».

- Source de données : Registres nationaux administratifs et de santé.
- Période d'étude : Données de 1997 à 2017.
- Population d'étude : 4,5 millions de couples mère-enfant.
- Exposition médicamenteuse : Etude de l'exposition aux antiépileptiques entre la date des dernières règles et la naissance, à partir des prescriptions médicamenteuses (codes ATC N03A, N05BA09 et S01EC01).
- Evènements observés : Troubles neurodéveloppementaux = troubles autistiques, déficience intellectuelle, troubles du développement.
- Analyse statistique : Incidence de l'évènement dans la population de femmes épileptiques exposées en comparaison à la population de femmes épileptiques non exposées – Ajustement sur plusieurs facteurs de confusion : sexe, année de naissance et caractéristiques maternelles : pays de naissance, année de naissance, parité, statut marital, niveau d'éducation, prise d'antidépresseurs et d'opioïdes, dépression, anxiété, troubles de la personnalité, hospitalisation dans l'année précédant la grossesse.

Résultats

Cette étude met en évidence un risque ajusté significatif multiplié par 2,13 (IC95%, 1,13-4,01) de troubles neurodéveloppementaux (tous confondus) avec le topiramate, assez proche de celui du valproate à 2,44 (IC95%, 1,94-3,07) (cf. Figure 3).

Les risques ajustés pour les troubles du spectre autistique et la déficience intellectuelle après exposition au topiramate étaient respectivement de 2,8 (IC95 %, 1,4-5,7) et 3,5 (IC95 %, 1,4-8,6) ; après exposition au valproate, ils étaient respectivement de 2,4 (IC95 %, 1,7-3,3) et 2,5 (IC95 %, 1,7-3,7).

Cette étude permet donc de confirmer le risque de topiramate pendant la grossesse, proche de celui reconnu pour le valproate.

Pour rappel, **le valproate et ses dérivés sont formellement contre-indiqués** pendant la grossesse dans la prise en charge des troubles bipolaires et ne doivent pas être utilisés chez les femmes enceintes épileptiques, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique [4].

Données trop limitées pour permettre une conclusion définitive (Pas de signal en terme de QI, évalué jusqu'à l'âge de 6 ans)	Données insuffisantes pour pouvoir conclure	Risque non exclu, à considérer	Risque avéré
Lamotrigine	Eslicarbazépine, éthosuximide, felbamate, gabapentine, lacosamide, lévétiracetam, oxcarbazépine, pérampandol, prégabaline, rétigabine, rufinamide, tiagabine, vigabatrin, zonisamide	Topiramate, Carbamazépine, Phénobarbital, Primidone, (fos)phénytoïne	Valproate

Figure 2 : Synthèse du risque de troubles neurodéveloppementaux sous AE (d'après [3])

ETUDE DU JAMA NEUROLOGY 2022 [2]

Méthodologie

- Schéma d'étude : Etude de cohorte multicentrique (Finlande, Norvège, Suède, Danemark, Islande) historique de type exposé/non exposé.

A Children of women with epilepsy

Exposure	8-y Incidence, %	No. with ND	aHR (95% CI)
Unexposed, n = 21634	2.4	443	1 [Reference]
Pregabalin, n = 91	NA	<5	NA
Gabapentin, n = 110	NA	<5	NA
Phenobarbital, n = 45	NA	<5	NA
Lamotrigine, n = 5073	1.8	81	0.83 (0.65-1.06)
Clonazepam, n = 318	4.5	15	1.00 (0.58-1.04)
Levetiracetam, n = 1004	2.1	10	1.06 (0.56-2.02)
Oxcarbazepine, n = 1429	2.0	a	0.97 (0.68-1.37)
Carbamazepine, n = 2609	1.9	65	0.92 (0.68-1.25)
Topiramate, n = 246	5.1	10	2.13 (1.13-4.01)
Valproate, n = 1884	6.5	152	2.44 (1.94-3.07)
Lamotrigine + levetiracetam, n = a	1.6	a	0.91 (0.34-2.48)
Valproate + lamotrigine, n = 312	5.5	a	1.65 (0.95-2.85)
Lamotrigine + oxcarbazepine, n = a	4.3	a	2.07 (0.96-4.49)
Lamotrigine + topiramate, n = 123	7.5	a	2.35 (1.13-4.87)
Levetiracetam + carbamazepine, n = a	5.7	a	3.46 (1.46-8.18)

aHR (95% CI)

1. Actualité - Topiramate : risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés in utero et rappel des règles d'utilisation chez les femmes - ANSM (sante.fr)
2. Bjørk MH et al. Association of Prenatal Exposure to Antiepileptic Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability JAMA Neurol. 2022; 79(7): 672-681.
3. 20201029-rapport-antiepileptiques-grossesse-avril-2019-synthese-v2-pdf-2019-07-04.pdf
4. <https://cms.smartp.com/v/-1/407/895/3083911> (consulté le 30.09.2022)

Figure 3 : Association entre l'exposition prénatale aux médicaments anticonvulsifs et les troubles neurodéveloppementaux de l'enfant (d'après [2])

Infos ANSM à destination des professionnels de santé

Ne prescrivez pas de topiramate chez une patiente enceinte atteinte de migraine.

Ne prescrivez pas de topiramate chez une patiente enceinte atteinte d'épilepsie sauf si le bénéfice pour la mère l'emporte clairement sur les risques potentiels pour l'enfant à naître ; dans ce cas, informez-la pleinement sur les risques malformatifs et le risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux pour son futur enfant en cas de grossesse, de même que sur les risques d'une épilepsie incontrôlée pendant la grossesse ; une surveillance prénatale étroite devra être mise en œuvre. Chez les patientes enceintes déjà sous traitement par topiramate, un arrêt brutal doit être évité car il peut conduire à la recrudescence des crises, ce qui pourrait avoir de graves conséquences pour la femme et l'enfant à naître.

Chez les femmes en âge de procréer, envisagez des alternatives thérapeutiques en 1^{ère} intention.

Si le topiramate doit être prescrit à une femme en âge de procréer :

✓ Informez-la pleinement sur les risques malformatifs et le risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux pour son futur enfant en cas de grossesse, de même que sur les risques d'une épilepsie incontrôlée pendant la grossesse.

✓ Informez-la des risques d'un arrêt brutal du traitement et rappelez-lui la nécessité de vous contacter rapidement en cas de projet de grossesse ou de survenue d'une grossesse.

✓ Assurez-vous que celle-ci utilise une méthode de contraception hautement efficace. Pour rappel, le topiramate diminue l'efficacité des contraceptifs oestro-progestatifs.

INFORMATIONS ANSES – NUTRIVIGILANCE

Curcuma ou curcumine dans les compléments alimentaires : des cas d'effets indésirables hépatiques

Les compléments alimentaires (et notamment à base de plantes) ne relèvent pas de la compétence de la pharmacovigilance mais de celle de la nutrivigilance. Après avoir présenté rapidement ce dispositif, nous avons souhaité vous relayer un point d'information émis récemment par la nutrivigilance, soulignant le risque inhérent à la consommation de certains compléments alimentaires.

RAPPEL SUR LE DISPOSITIF DE NUTRIVIGILANCE ET SUR LES COMPLEMENTES ALIMENTAIRES

On entend par compléments alimentaires, « les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés... » (Directive 2002/46/CE du Parlement européen, transposée par le décret n°2006-352 du 20 mars 2006) [1].

Il existe de nombreux compléments alimentaires, à base de plantes, de vitamines et minéraux, ou d'autres concentrés de substances à but nutritionnel et physiologique (mélatonine, glucosamine...). Ils sont commercialisés sous forme de doses telles que les gélules, pastilles, comprimés, pilules, sachets de poudre ou encore en préparations liquides (ampoules, flacons munis de compte-gouttes) [1].

A la différence des médicaments, la commercialisation des compléments alimentaires **ne nécessite pas d'autorisation de mise sur le marché**. Ces produits font l'objet de **déclarations auprès de la Direction de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes** (DGCCRF) qui examine leur composition et réalise des contrôles à l'instar des autres catégories de denrées alimentaires. Le complément alimentaire n'est pas un médicament, il ne peut donc, par définition, revendiquer aucun effet thérapeutique. Par ailleurs, les allégations

nutritionnelles et de santé, susceptibles d'être indiquées sur les produits, sont strictement encadrées par la réglementation européenne. A ce jour, un nombre limité d'allégations de santé est autorisé, la liste peut être consultée sur le site de la Commission européenne. L'industriel est responsable de la conformité des compléments alimentaires mis sur le marché avec les dispositions réglementaires en vigueur, tant en matière de sécurité que d'information du consommateur [1].

La nutrivigilance est un dispositif qui a été créé avec pour objectif d'améliorer la sécurité des consommateurs en identifiant rapidement d'éventuels effets indésirables liés à la consommation de certains aliments comme les compléments alimentaires mais aussi les aliments ou boissons enrichis, les nouveaux aliments et nouveaux ingrédients (ex : produits à partir de nouvelles sources, avec de nouvelles substances ou technologies comme la gomme de guar, ...) ainsi que les produits destinés à l'alimentation de populations particulières (préparations pour nourrissons, produits pour les patients souffrant de troubles métaboliques ou de dénutrition, ...) [2].

La mise en œuvre du dispositif national de nutrivigilance a été **confiée à l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) en 2009** [2].

LES CAS D'ATTEINTE HEPATIQUE LIEE AU CURCUMA

Utilisé comme épice, le curcuma est une plante également présente dans de nombreux compléments alimentaires faisant valoir ses **potentielles propriétés digestives, antioxydantes et anti-inflammatoires**.

A la suite de plusieurs signalements d'hépatites en Italie et en France, **l'ANSES a émis une alerte sur les risques d'effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma (ou sa molécule active, la curcumine)**, avec un **focus particulier sur le risque hépatique** (sur la base des données des bases de nutrivigilance, de la littérature) [3-5].

Depuis la mise en place du dispositif de nutrivigilance en 2009, **15 cas d'effets indésirables hépatiques** susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma ou de la curcumine ont été rapportés et analysés par l'ANSES.

De son côté, **l'Italie a également recensé, entre novembre 2018 et juin 2019, une vingtaine de cas d'hépatite** impliquant le curcuma présent dans des compléments alimentaires.

Dans les 15 cas français, l'imputabilité du complément alimentaire consommé était « très vraisemblable » pour deux cas, « vraisemblable » pour sept, « possible » pour quatre et « douteuse » pour deux cas. Trois cas présentaient une sévérité élevée dont un où le pronostic vital était menacé.

En plus de ces données de vigilance, **8 cas d'hépatite impliquant la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma ont été publiés dans la littérature**.

POINTS DE VIGILANCE SOULIGNES DANS L'EXPERTISE DE L'ANSES [3]

L'ANSES souligne que la curcumine est très peu biodisponible, c'est-à-dire qu'elle passe difficilement dans

la circulation sanguine et qu'elle est éliminée très rapidement par l'organisme. Or dans son expertise, l'ANSES a identifié un **recours croissant** de la part des industriels à des **formulations qui augmentent la biodisponibilité et donc les effets de la curcumine dans les compléments alimentaires, par exemple par l'association à d'autres ingrédients tels que la pipérine**.

Le curcuma possède des propriétés cholérétiques, devant améliorer la digestion en stimulant la sécrétion de bile. A l'instar de toutes les autres substances et préparations possédant ces propriétés cholérétiques, l'ANSES **déconseille la consommation de compléments alimentaires à base de curcuma aux personnes souffrant de pathologies des voies biliaires**.

Par ailleurs, il existe un **risque lié aux interactions de la curcumine avec certains médicaments** tels que les anticoagulants, les anticancéreux et les immunosuppresseurs. **Leur efficacité ou leur sécurité pourrait en être altérée**. Aussi, l'ANSES déconseille la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma aux personnes traitées par ces médicaments, sans avis médical.

La consommation de curcuma doit être arrêtée en cas de survenue d'atteinte hépatique et ces effets indésirables doivent être déclarés à la nutrivigilance.

1. Les compléments alimentaires, nécessité d'une consommation éclairée | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
2. La nutrivigilance | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
3. Des effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
4. AVIS révisé de l'Anses relatif à l'évaluation des risques relatifs à la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
5. VigilAnsesN17_Juin2022.pdf

Rappels importants de l'ANSES au sujet de la consommation de compléments alimentaires

Consommateurs : les compléments alimentaires ne sont pas des produits anodins. Pour connaître les conseils de l'ANSES sur la consommation de compléments alimentaires, consultez [cette infographie](#).

Professionnels de santé : lors des consultations, pensez à demander à vos patients s'ils consomment des compléments alimentaires et à déclarer auprès du [dispositif de Nutrivigilance](#) les effets indésirables susceptibles d'être liés à leur consommation.

INFORMATIONS DE VOS CRPV

Metformine, produits de contraste iodés et risque accru d'acidose lactique

La **survenue d'acidose lactique induite par la metformine** suite à une **administration d'un produit de contraste iodé (PCI)** est une situation **récurrente** déclarée au réseau des CRPV. **Dans toutes ces observations, la metformine n'avait pas été arrêtée au moment de l'administration du PCI.**

Les CRPV bretons souhaitent rappeler la **mise en garde présente dans la monographie de la metformine** : « L'administration intravasculaire de **PCI** peut provoquer une néphropathie qui entraînera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. La metformine doit être arrêtée **avant ou au moment** de l'examen d'imagerie et **ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures**, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable. »

Cette **complication rare, mais grave et potentiellement fatale**, avait fait l'objet d'un point dans la lettre

d'information du CRPV de Rennes n°1 2015 [1], ainsi qu'un point sur le site de l'ANSM en 2018 [2].

Quelle que soit la valeur de la créatininémie, il faut donc arrêter la metformine au moment de l'administration d'un PCI, même si cette information n'est pas à ce jour clairement précisée dans les toutes les monographies des PCI.

1. Lettre d'info CRPV n°1 janvier février mars 2015 (omeditbretagne.fr)
2. Actualité - Metformine et risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale - ANSM (sante.fr)

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
Site EHESP - Bâtiment Max Weber
15 Avenue du Professeur Léon Bernard, 35043 RENNES
Tel : 02.99.28.43.63 – Fax : 02.99.28.24.26

Courriel : pharmacovigilance@chu-rennes.fr

Déclaration aussi possible sur :

INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES

Finistère et Morbihan

Centre Régional de Pharmacovigilance 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 : Eric BELLISSANT, Adeline DEGREMONT, Loyal EL ARIDI, Greta GOURIER, Corinne GUIHARD, Hélène JANTZEM, Mathilde MASSON, Catherine MOUCHEL, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Astrid PRIOUL, Lucie-Marie SCAILTEUX, Louise TRIQUET.

Diffusion : Lettre envoyée aux professionnels de santé de Bretagne ISSN-Dépôt légal septembre 2022.

Suivez-nous sur Twitter !
@PharmacoRennes



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

