

Brèves de pharmacovigilance

Michel Gerson
Endocrinologue

Le Havre
michelgerson@gmail.com

Traitement hormonal substitutif de la ménopause et risque thromboembolique veineux

• **Mots clés:** traitement hormonal œstrogénique substitutif; phlébothrombose [estrogen replacement therapies; phlebothrombosis]

Une vaste étude britannique a analysé le risque thromboembolique veineux associé aux différentes formes de traitement hormonal substitutif de la ménopause (THM).

Une équipe de chercheurs du département de soins primaires de l'Université de Nottingham a utilisé de grandes bases de données (QResearch et *Clinical practice research datalink* [CPRD]) alimentées par des cabinets de médecine générale pour mener deux études cas-témoins en réseau [1]. Les auteurs ont inclus plus de 80 396 femmes âgées de 40 à 79 ans chez lesquelles un diagnostic de phlébite profonde ou d'embolie pulmonaire avait été porté en soins primaires ou à l'hôpital entre 1998 et 2017. Ces femmes ont été appariées avec 391 494 femmes contrôles. Cette étude confirme l'association entre THM et survenue d'un accident thromboembolique; OR : 1,43 (1,37-1,50).

Des risques variables selon les œstrogènes et les progestatifs. Le grand nombre de patientes incluses confère à cette étude une puissance qui a permis aux auteurs d'étudier le risque d'accident thromboembolique lié aux différents types de THM. Les résultats suivants pour l'augmentation du risque par rapport aux femmes non exposées :

- traitement oral : 1,58 (1,52-1,64) ;
- traitement par œstrogène seul : 1,40 (1,32-1,48) ;
- traitement par estro-progestatif : 1,73 (1,65-1,81) ;
- le risque le plus élevé est observé avec l'association œstrogènes conjugués

équins-acétate de médroxyprogestérone : 2,10 (1,92-2,31). Pour les œstrogènes par voie orale, le risque croît avec la dose ;

- avec un traitement par œstradiol transdermique, il n'y a pas d'augmentation du risque thromboembolique : 0,93 (0,87-1,01).

Le risque varie aussi selon la seule nature du progestatif : augmenté avec la médroxyprogestérone (par voie orale Divina® et en association avec l'œstradiol dans Duova®) et la norethisterone, il ne l'est pas avec la dydrogestérone (Duphaston®) et en association avec l'œstradiol dans Climaston®).

Les résultats de cette étude sont concordants avec ceux d'études antérieures, dont une méta-analyse [2], qui ont conduit, dès 2015, le NICE en Grande-Bretagne à recommander l'utilisation de la voie transdermique pour les femmes à risque accru d'accident thromboembolique, dont les femmes obèses [3]. Aux États-Unis, l'Endocrine Society recommande aussi cette voie ainsi que le choix d'un progestatif dépourvu d'effet sur la coagulation (progestérone ou dydrogestone) [4]. Certes, une étude cas-témoins n'a pas le niveau de preuve d'une étude randomisée. Mais, il est peu probable qu'un essai randomisé soit un jour mis en route pour confirmer les résultats concernant la voie transdermique. En effet, s'agissant d'un effet indésirable rare, il faudrait inclure de nombreux sujets pendant plusieurs années.

Pour mémoire, dans l'essai randomisé américain WHI [5], les patientes

recevaient l'association œstrogènes conjugués équins-acétate de médroxyprogestérone.

1. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2019 ; 364 : k481010.1136/bmj.k4810.
2. Mohammed K, AbuDabrh AM, Benkhadra K, et al. Oral vs. transdermal estrogen therapy and vascular events: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 ; 100 (11) : 4012-20.
3. Sarri G, Davies M, Lumsden MA Guideline development group. Diagnosis and management of menopause: summary of NICE guidance. *BMJ* 2015 ; 351 : h5746. 10.1136/bmj.h5746.26563259.
4. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of symptoms of the menopause: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 ; 100 : 3975-4011.
5. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013. doi : 10.1001/jama.2013.278040.

En pratique

- Cette vaste étude confirme l'absence de risque thromboembolique associé à la voie transdermique pour les œstrogènes.
- Il confirme que ce risque est aussi lié à la nature du progestatif, avec une absence de risque pour la dydrogestérone.
- Ces résultats doivent être pris en compte dans le choix d'un THM.

Ne plus mettre en route de traitement par fluidione (Previscan®)

• **Mots clés:** fluindione [fluindione]

L'ANSM a publié en novembre dernier une note annonçant que « l'initiation de traitement par Previscan® n'est plus autorisée à partir du 1er décembre 2018 ».

L'ANSM explique que cette décision a été prise « en raison des effets indésirables d'ordre immuno-allergique, en particulier des atteintes rénales

tubulo-interstitielles, hépatiques, hématologiques ou des atteintes cutanées à type de DRESS (...)»¹ plus

¹Syndrôme DRESS = réaction d'hypersensibilité médicamenteuse se manifestant par une éruption cutanée généralisée, une fièvre élevée, des troubles hématologiques (éosinophilie, lymphocytose) et pouvant présenter une atteinte viscérale (hépatite, néphrite, pneumonie, péricardite et myocardite) et, chez certains patients, une réactivation du virus humain de l'herpès de type 6.

fréquent avec la fluindione qu'avec les coumariniques (warfarine et acénocoumarol) ».

1. ANSM. Traitement par antivitamines K (AVK) : nouvelles informations – Lettre aux professionnels de santé. 2018.
2. ANSM. Quoi de neuf concernant les Antivitamines K ? Point d'information. 2018

En pratique

- Ces effets indésirables sont connus de longue date ; mais mieux vaut tard que jamais.
- Pour mémoire, dans les pays anglo-saxons seuls les coumariniques sont utilisés.

Effets secondaires dermatologiques des anti-TNF α

• **Mots clés :** anti-TNF; effets indésirables [anti-TNF; adverse effects]

Des auteurs bordelais ont publié une mise au point sur les effets secondaires dermatologiques observés lors de la prescription des anti-TNF α au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) [1]. Nous en conseillons la lecture.

Voici les principales têtes de chapitre :
– infections cutanées :

- Bactériennes, souvent à staphylocoque ou streptocoque (folliculite, érysipèle, cellulite) et d'évolution favorable sous antibiotiques ;
- Infections cutanées fongiques, également bénignes ;
- Zona ;
- Une fenêtre thérapeutique est habituellement conseillée [1,2].

– Psoriasis : l'incidence cumulée à dix ans des lésions psoriasiformes atteint 30 %, avec une prédominance des lésions palmo-plantaires et du cuir chevelu. Le risque de récurrence est d'au moins 50 % en cas de réintroduction d'un anti-TNF [1,2].

– Réactions eczématiformes répondant souvent au traitement par dermo-corticoïdes.

– Risque accru de tumeurs cutanées. Les données de la littérature suggèrent un risque doublé de tumeurs hors mélanome et possiblement un léger sur-risque de mélanome.

1. Rivière P, Seneschal J, Laharie D. Effets secondaires dermatologiques des anti-TNF au cours

des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Hépatogastro et Oncologie Digestive* 2018 ; 25 : 598-606.

2. Moran GW, Lim AWK, Bailey JL, et al. Review article : dermatological complications of immunosuppressive and anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 ; 38 : 1002-24.

En pratique

- Des infections cutanées sont observées chez 20 % des patients atteints de MICI traités par anti-TNF α . Elles nécessitent rarement un arrêt définitif du traitement [1].

Vicks® VapoRub : un mésusage à risque

• **Mots clés :** décongestionnants; maladies de l'appareil respiratoire [decongestants; respiratory tract diseases]

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) Nord-Picardie a attiré l'attention sur les risques liés au mésusage de la pommade Vicks® VapoRub [1, 2].

Vicks® VapoRub est indiqué dans le « traitement d'appoint à visée décongestionnante au cours des affections respiratoires banales (rhumes, toux, bronchites simples) ». Ce médicament est composé de camphre, lévomenthol, huiles essentielles d'eucalyptus et de térébenthine et thymol. Il s'utilise en application cutanée sur la poitrine ou mélangé à de l'eau chaude en inhalation.

Le CRPV Nord-Picardie a identifié dans la Base Nationale de Pharmacovigilance 21 cas d'effets indésirables avec la pommade Vicks® VapoRub dont 12 qualifiés de graves ; des réactions allergiques (9 cas) et des crises convulsives (4 cas) ont été notifiées.

Ces effets indésirables ont concerné 9 adultes et 12 enfants dont 7 de moins de 6 ans (chez lesquels Vicks® VapoRub ne

devrait pas être appliqué) et un aux antécédents de convulsions (qui constitue une contre-indication).

Dans cinq cas, l'utilisation était inappropriée : application nasale ou sur toute la face ou ingestion.

Les auteurs ont identifié dans la littérature et sur des sites internet de nombreuses utilisations saugrenues de ce médicament dans de nombreuses indications fantaisistes ; il leur a été signalé le cas d'une application sur le ventre toute la nuit avec un pansement occlusif. De tels usages aberrants peuvent entraîner des effets indésirables graves. Des auteurs indiens ont ainsi publié le cas d'une jeune femme présentant une pneumopathie lipidique après avoir appliqué Vicks® VapoRub sur le nez pendant plus d'un an [3].

1. Brèves en Pharmacovigilance. Numéro 58, Janvier – Mars 2018. <http://pharmacovigilance-npdc.fr>.

2. Bene J, De Graaf M, Castelain-Laugier D, et al. Vicks® VapoRub: use, misuse and risks. *Fund Clin Pharmacol* 2018 ; 32 : 86.

3. Kilaru H, Prasad S, Radha S, et al. Nasal application of petrolatum ointment - A silent cause of exogenous lipid pneumonia: successfully treated with prednisolone. *Respir Med Case Rep* 2017 ; 22 : 98-100

En pratique

- Vicks® VapoRub se présente comme un médicament en vente libre et d'allure anodine ; ses composants sont « naturels » et il est indiqué dans des pathologies bénignes. Cela explique peut-être la grande variété des mésusages rapportés.
- La gravité potentielle des effets indésirables en cas de mésusage doit être connue des professionnels de santé et attirer l'attention des autorités sanitaires.

~ **Liens d'intérêts** : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.