

Brèves de pharmacovigilance

Michel Gerson

Le Havre
michelgerson@gmail.com

Fractures multiples après l'arrêt du dénosumab (Prolia®)

• **Mots clés** : dénosumab ; fractures des os [denosumab; broken bones]

Le dénosumab est un anticorps monoclonal humain mis sur le marché sous le nom de Prolia® pour traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées à risque élevé de fractures. Ces dernières années, plusieurs publications ont attiré l'attention sur le risque de fractures multiples dans les mois suivant l'arrêt du traitement.

En Suisse, entre l'automne 2015 et fin novembre 2016, 67 notifications concernant Prolia® ont été enregistrées dans la banque de données de Swissmedic, en provenance des centres régionaux de pharmacovigilance [1].

Une équipe de Lausanne a publié une série de neuf femmes ayant présenté 50 fractures vertébrales de rebond survenues après arrêt du dénosumab, soit une moyenne de 5,5 fractures par femme [2].

Une équipe à majorité grecque a analysé 24 cas [3] : 13 cas publiés et 11 cas observés par les auteurs. Ces 24 femmes ménopausées ont présenté au total 112 fractures, soit 4,7 fractures par patiente. Ces fractures sont survenues 8 à 16 mois après la dernière injection de dénosumab.

De nombreuses questions restent sans réponse comme le profil des patientes à risque et la durée optimale du traitement par dénosumab. La principale

question est celle de la conduite à tenir après l'arrêt du dénosumab. On dispose de peu de données ; néanmoins des Sociétés savantes françaises (Société Française de Rhumatologie et Groupe de Recherche et d'Information sur l'Ostéoporose) proposent une conduite à tenir [4] : « Il y a quelque preuve que les biphosphonates puissent prévenir la perte osseuse après l'arrêt du dénosumab. Aussi, un traitement par biphosphonate oral ou injectable devrait être administré pendant 6 à 12 mois quand le dénosumab est arrêté ».

Mais il paraît prudent, en attendant d'en savoir plus, de ne plus mettre en route de traitement par Prolia® qui expose aussi aux risques d'ostéonécrose de la mâchoire, d'ostéonécrose en dehors de la mâchoire incluant le canal auditif externe, d'hypocalcémie et de fracture fémorale atypique...

1. Risque de fractures vertébrales multiples liées à la perte minérale osseuse après l'arrêt du traitement par Prolia® (dénosumab), solution injectable. *Vigilance News* 2017. www.swissmedic.ch
2. Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Hans D, Aubry-Rozier B. Severe rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: 9 clinical cases report. *J Clin Endocrinol Metab* 2017 ; 102 (2) : 354-8.
3. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, et al. Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures after denosumab

- discontinuation: systematic review and additional cases. *J Bone Miner Res* 2017 ; 32 : 1291-96.
4. Briot K, Roux C, Thomas T et al. 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.02.009>
 5. HAS. *Prolia® (dénosumab), anticorps monoclonal*. HAS, 2018.

En pratique

- Nous empruntons à la Commission de la Transparence (qui a crédité Prolia® d'un ASMR V [absence d'amélioration du service médical rendu]) cette synthèse : « En l'absence de supériorité démontrée en termes d'efficacité anti-fracturaire par rapport aux autres traitements disponibles, de son profil de tolérance marquée par des ostéonécroses et des fractures atypiques, de fractures vertébrales multiples survenant à l'arrêt du traitement (effet rebond) et des inconnues sur l'observance en vie réelle, Prolia® n'a plus d'avantage clinique démontré dans la stratégie thérapeutique » [5].

Quinolones et fluoroquinolones : des risques qui conduisent à limiter les indications

• **Mots clés** : fluoroquinolones ; [fluoroquinolones]

En Amérique du Nord et en Europe, les Agences du médicament ont publié diverses mises en garde sur les risques liés à l'utilisation - qu'elles jugent excessive - de ces antibiotiques.

À Londres, l'EMA a réuni, le 13 juin 2018, avec des professionnels et des industriels, 40 patients et représentants de patients pour une « audience publique de l'EMA sur les antibiotiques de la famille des quinolones

et fluoroquinolones » dont l'enregistrement est disponible sur www.ema.europa.eu.

À partir de témoignages souvent émouvants et des échanges entre participants, l'EMA a publié une synthèse [1] où l'on peut lire que :

- les symptômes ont changé la vie des patients et étaient très variés ;
- les professionnels de la santé « igno-

raient le plus souvent l'étendue et la gravité des symptômes possibles, à l'exception des troubles du tendon d'Achille » ;

- les patients n'ont pas été informés des risques ?

Certains patients ont décrit une aggravation des symptômes après avoir mangé certaines denrées alimentaires, y compris de la viande ou du poisson, et craignent d'avoir été ex-

Tableau 1. Tableau récapitulatif des fluoroquinolones - Source : Vidal.

Ciprofloxacine	Moxifloxacine	Lévofloxacine	Ofloxacine	Norfloxacine	Lomefloxacine	Fluméquine
Ciflox	Izilox	Tavanic	Oflocet	Norfloxacine (Ge)	Decalogiflox	Apurone
Uniflox	Moxifloxacine (Ge)	Lévofloxacine (Ge)	Monoflocet			
Ciprofloxacine (Ge)			Ofloxacine (Ge)			

posés aux quinolones et fluoroquinolones utilisées pour traiter les animaux d'élevage.

Coma hypoglycémique

La FDA a attiré l'attention sur le risque d'hypoglycémie grave provoquée ou favorisée par la prise d'une fluoroquinolone. L'agence a colligé 56 notifications d'octobre 1987 à avril 2017 et identifié 11 cas dans la littérature médicale [2].

Les fluoroquinolones mises en cause étaient la lévofloxacine (n = 44), la ciprofloxacine (n = 12), la moxifloxacine (n = 9) et l'ofloxacine (n = 2). Plusieurs patients avaient été traités par une fluoroquinolone pour des infections urinaires ou respiratoires banales ou en prophylaxie post-opératoire.

Sur les 47 patients diabétiques impliqués, 41 étaient traités par au moins un antidiabétique oral (dont 35 un sulfamide hypoglycémiant) ; 3 patients étaient traités par insuline seule ; 20 des 67 patients ayant présenté un coma hypoglycémique n'étaient pas traités par antidiabétique ou insuline. Treize décès ont été rapportés ; des atteintes neurologiques durables ont été observées chez neuf patients.

Risque de survenue d'anévrisme et de dissection aortique

En octobre dernier, l'ANSM a publié une « Lettre aux professionnels de santé » [1] rappelant ce risque que nous avons déjà évoqué dans cette rubrique en 2011 et 2015.

Une nouvelle étude a été publiée cette année ; il s'agit d'une étude suédoise qui a utilisé plusieurs bases de données concernant l'ensemble de la population [2]. Les auteurs ont identifié 360 088 séquences de traitement par une fluoroquinolone et autant de séquences de traitement par amoxicilline. Ils ont noté des incidences de 1,2 cas pour 1000 personnes/année chez les utilisateurs de fluoroquinolone et 0,7 cas pour 1000 personnes/année chez les utilisateurs d'amoxicilline, soit un HR de 1,66 (1,12-2,46).

L'ANSM rappelle les facteurs prédisposant à la survenue d'un anévrisme et d'une dissection aortique : les antécédents familiaux d'anévrisme, la préexistence d'un anévrisme ou d'une dissection aortique, le syndrome de Marfan, le syndrome vasculaire d'Ehlers-Danlos, l'artérite de Takayasu, l'artérite à cellules géantes (ou maladie de Horton), la maladie de Behçet, l'hypertension ar-

térielle et l'athérosclérose. Elle conseille de n'utiliser les fluoroquinolones « qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque et après prise en compte des alternatives thérapeutiques ». Un tel conseil vaut pour toute prescription de fluoroquinolone par voie orale ou injectable (tableau 1).

1. Résumé de l'audience publique de l'EMA sur les antibiotiques de la famille des quinolones et fluoroquinolones tenue le 13 juin 2018. 2018.

2. FDA drug safety communication. FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes. Octobre 2018.

3. ANSM. Fluoroquinolones par voie systémique ou inhalée : risque de survenue d'anévrisme et de dissection aortique. Octobre 2018.

4. Pasternak B, Inghammar M, Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ* 2018 ; 360 : k678.

En pratique

- Comme il a été proposé lors de l'audience publique de l'EMA, il nous paraît nécessaire de « restreindre l'utilisation des quinolones et fluoroquinolones aux situations où il n'existe aucune solution de rechange ».

Pharmacovigilance vétérinaire. Quand le traitement de l'oreille du chien atteint l'œil du maître

• **Mots clés** : lésions traumatiques de l'œil ; instillation de médicaments ; oreille [eye injuries; instillation; drug; ear]

Nous avons emprunté ce sous-titre au *Bulletin des Vigilances de l'ANSES, Vigil'Anses, qui traite aussi de toxicovigilance, phytovigilance et nutrivigilance.*

Orsunia® est un gel auriculaire destiné au « traitement de l'otite externe aiguë et des manifestations aiguës des otites externes récidivantes » chez le chien. Ce médicament associe trois substances actives (antifongique, antibiotique et corticoïde) : terbinafine, florfenicol et acétate de bétaméthasone.

L'ANSES fait état de 16 cas d'effets indésirables enregistrés chez l'homme,

en majorité aux États-Unis, dont 14 liés à une exposition accidentelle oculaire, via une projection du produit [1].

Les symptômes apparaissent immédiatement après le contact du produit avec l'œil. Il s'agit principalement « d'irritations oculaires, conjonctivites, rougeurs, sensations de brûlures et démangeaisons ». Deux cas d'ulcères cornéens ont été signalés.

1. Laurentie S. Quand le traitement de l'oreille du chien atteint l'œil du maître. *Vigil'Anses* 2018 ; 11. www.anses.fr

En pratique

- L'administration d'Orsunia® à son chien nécessite le port de lunettes. Plus généralement, un médecin peut être amené à s'intéresser aux médicaments administrés aux animaux de compagnie.

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