



# LETTRE D'INFORMATION

## PHARMACOVIGILANCE DE BRETAGNE

RENNES BREST

PHARMACOVIGILANCE – PHARMACOEPIDEMOLOGIE – INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

### N°2 AVRIL-MAI-JUIN 2024

VOS NOTIFICATIONS AU CRPV.....	1
A propos d'un cas d'hyperacousie sous tramadol.....	1
VOS QUESTIONS AU CRPV.....	2
Ocrelizumab et arthrite septique à Ureaplasma.....	2
INFORMATION ANSM.....	4
Mésusage de la cyproheptadine : modification des conditions de prescription et de dispensation.....	4

#### VOS NOTIFICATIONS AU CRPV

##### A propos d'un cas d'hyperacousie sous tramadol

*Une femme, âgée de 39 ans, est mise sous Tramadol Cristers LP® 100 mg (une prise unique) dans un contexte de pose de stérilet. Dans les 2 heures suivant la prise de ce traitement, elle décrit la survenue d'une hyperacousie. Une amélioration spontanée des symptômes est constatée en quelques heures.*

#### QUELQUES RAPPELS SUR L'HYPERACOUSIE

L'hyperacousie est un trouble de l'audition qui entraîne une exacerbation des sons pouvant les rendre **dérangeants voire douloureux**. Cette pathologie peut être unilatérale ou bilatérale. [1]

Les **causes de l'hyperacousie sont inconnues**, mais elle a été **associée à un certain nombre de pathologies**, notamment les lésions de l'oreille interne ou lésions cérébrales, les migraines, la dépression, le syndrome de stress post-traumatique, la paralysie de Bell et la maladie de Ménière. L'**exposition à un bruit fort et soudain** peut également déclencher une hyperacousie. Cependant, dans de nombreux cas, aucune étiologie claire n'est retenue [1].

#### DONNEES DES MONOGRAPHIES

Dans les monographies des spécialités de tramadol, l'hyperacousie n'est **pas mentionnée** parmi les effets indésirables (EI). A noter que les acouphènes sont mentionnés mais en tant que symptôme très rare de sevrage au tramadol.

#### DONNEES DES AUTRES OUVRAGES/BASES DE REFERENCE ET DE LA LITTERATURE

Il n'y a **aucune notion** d'hyperacousie associée au tramadol dans nos ouvrages de référence (Thériaque, Meyler's, Reactions Weekly) et **aucun cas n'est publié** dans la littérature.

Un **bulletin de pharmacovigilance de l'OMS** (Organisation Mondiale de la Santé) [1], publié en 2020, évoque toutefois un **signal potentiel concernant les hyperacousies sous tramadol**,

basé sur les signalements recensés dans la base de pharmacovigilance de l'OMS. Ce bulletin rapporte ainsi **20 cas**

d'hyperacousie sous tramadol déclarés au niveau mondial **entre la date de mise sur le marché** du tramadol (au début des années 1990) **au 01/01/2019**. Dans tous les dossiers le tramadol était le seul médicament suspect. Les patients étaient âgés de **17 à 62 ans** (médiane de 38 ans). **Quinze** de ces cas concernaient des **femmes**. Le **délai de survenue**, lorsqu'il était précisé (14/20 cas), était **très court** (dans les 24h suivant le début du traitement dans 13 cas sur 14). Dans la **grande majorité** des cas où le **tramadol a été arrêté ou la posologie diminuée** (6 cas sur 8 cas), **l'hyperacousie s'est amendée**. Deux cas décrivent une **récidive à la réintroduction** du médicament.

#### DONNEES DES BASES DE PHARMACOVIGILANCE

On retrouve **2 cas d'hyperacousie** avec pour médicament suspect une spécialité de tramadol dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, dont un seul cas avec le tramadol comme unique médicament suspect.

Dans la base de pharmacovigilance de l'OMS (Vigilyze), **plus d'une centaine de cas** rapportant une hyperacousie sous tramadol sont enregistrés et ont été rapportés depuis l'analyse citée plus haut [1]. Ces cas sont hélas très peu informatifs (pas d'information par exemple sur les antécédents des patients, pas de description clinique dans les observations) mais dans 84% des cas, le tramadol est le seul médicament retenu suspect. La base Vigilyze réalise automatiquement, pour tous les couples EI-médicament, une

analyse statistique (analyse de disproportionnalité) permettant d'estimer si l'effet est rapporté plus fréquemment qu'attendu. **L'analyse de disproportionnalité sur les cas d'hyperacousie est positive** pour le tramadol, ce qui est en faveur d'un signal de pharmacovigilance.

#### HYPOTHESES MECANISTIQUES

L'hyperacousie et les acouphènes peuvent être aggravés par la fatigue et le stress. Une équipe a proposé qu'en réponse au stress, des dynorphines (peptides opioïdes endogènes) sont libérées et agissent sur **les récepteurs opioïdes kappa ( $\kappa$ ) de la cochlée**. Un **mécanisme suggéré pour l'hyperacousie induite par le tramadol est une augmentation de la sensibilité des récepteurs NMDA au glutamate** (principal neurotransmetteur excitateur du système auditif), **médiée par les récepteurs opioïdes  $\kappa$** .

L'altération de l'audition est citée comme un EI dans les **monographies de spécialités à base d'oxycodone au Royaume Uni**. Une étude a mis en évidence que l'oxycodone agit comme un **agoniste opioïde des récepteurs kappa de sous-type  $\kappa 2b$**  avec une affinité relativement faible pour le récepteur  $\mu$ . Cela pourrait renforcer l'hypothèse selon laquelle l'hyperacousie pourrait être médiée par l'activation du récepteur opioïde  $\kappa$  de la cochlée. Le **tramadol** a une plus grande affinité pour les récepteurs  $\mu$ , cependant il **agit sur les récepteurs  $\kappa$  et pourrait en théorie également provoquer une hyperacousie par l'interaction avec ces récepteurs**.

1. Organisation Mondiale de la Santé. WHO Pharmaceuticals Newsletter - N°2, 2020. Accessible à l'adresse : WHO Pharmaceuticals Newsletter - N°2, 2020. Consulté le 24/64/24.

## VOS QUESTIONS AU CRPV

### Ocrelizumab et arthrite septique à *Ureaplasma*

*Le CRPV de Rennes a été sollicité pour un homme de 29 ans, traité par Ocrevus® (ocrelizumab) depuis 4 ans pour une sclérose en plaques (SEP), hospitalisé pour bilan d'une psoriasis associée à une fièvre, sans argument pour une poussée de SEP. La biologie retrouve un syndrome inflammatoire. Le scanner abdominopelvien est en faveur d'une arthrite. Les différentes hémocultures réalisées sont négatives. La culture de la ponction articulaire de hanche est stérile ; l'ARN ribosomal 16S revient finalement positif à *Ureaplasma urealyticum* (*U.urealyticum*). Un traitement par doxycycline est instauré. Dans le contexte d'immunodépression liée au traitement par ocrelizumab, un dosage pondéral des immunoglobulines est réalisé, mettant en évidence une hypogammaglobulinémie profonde.*

#### QUELQUES RAPPELS SUR L'OCRELIZUMAB

L'ocrelizumab est un **anticorps monoclonal humanisé recombinant** qui cible sélectivement les lymphocytes B exprimant le **CD20**. Après liaison à la surface cellulaire, l'ocrelizumab entraîne une déplétion sélective en lymphocytes B exprimant le CD20 par phagocytose et cytotoxicité cellulaire dépendantes des anticorps, cytotoxicité dépendante du complément et apoptose. Ce médicament commercialisé depuis 2018 est indiqué dans le **traitement** des formes actives de **SEP récurrente ou de SEP primaire progressive à un stade précoce**.

Au cours des études de phase 3, les effets indésirables (EI) les plus fréquemment observés sous ocrelizumab étaient les réactions liées à la perfusion, ainsi que les infections respiratoires et urinaires. Les **infections au sens large** font partie des **risques importants identifiés** dans le plan de gestion des risques (PGR) européen de l'Ocrevus®. Les **risques importants potentiels** incluent notamment les **infections sévères en lien avec une hypogammaglobulinémie**.

#### INFECTIONS A *U. UREALYTICUM*

*U.urealyticum* est une bactérie intracellulaire de **la famille des mycoplasmes**, commensale du tractus urogénital (en France on estime que 5-15% des hommes en seraient porteurs). La grande majorité des sujets porteurs sont asymptomatiques. **Les infections invasives rapportées à ce germe**, opportuniste, sont **très rares** et touchent les patients immunodéprimés.

Le **diagnostic** de l'infection par *U.urealyticum* peut être réalisé par culture mais cette dernière est souvent fastidieuse en raison des exigences de croissance spécifiques de cette bactérie. Elle est donc difficile à détecter via les techniques de microbiologie « classique » sur milieux de culture usuels. Le

diagnostic se fait donc **majoritairement par PCR**, soit spécifique ou soit **ciblant l'ARN ribosomal 16S**. Cette technique de biologie moléculaire est dite « universelle » car elle cible un gène codant pour l'ARN ribosomal 16S, séquence génomique commune à toutes les bactéries et qui permet leur identification par séquençage. Les infections extra-génitales à *U.urealyticum* sont ainsi **souvent associées à des retards au diagnostic** du fait de la difficulté de la détection du germe en routine et de la nécessité d'une recherche orientée par méthode moléculaire.

#### OCRELIZUMAB ET INFECTIONS INVASIVES A *U. UREALYTICUM*

##### Données de la monographie

Les **arthrites septiques et infections à *Ureaplasma*** ne sont **pas mentionnées dans la monographie** de l'Ocrevus®. Les **diminutions des IgG** sont en revanche **citées** comme fréquentes parmi la liste des EI.

##### Données de la littérature

L'hypogammaglobulinémie est en effet un EI bien connu des anticorps anti-CD20, consécutive à la déplétion prolongée en lymphocytes B induite par ces médicaments [1].

Dans la littérature scientifique, on retrouve **deux cas publiés d'infections invasives à *U.urealyticum* chez des patients traités par ocrelizumab**.

Le premier, publié seulement sous forme d'abstract, rapporte de façon très succincte la survenue d'abcès tubo-ovariens récidivants avec des prélèvements positifs à *U.urealyticum* chez une jeune patiente d'âge non précisé, dans le contexte d'une hypogammaglobulinémie sous ocrelizumab (le délai

entre l'introduction du médicament et l'apparition des EI n'est pas mentionné) [2].

Par ailleurs, très récemment, Ruythooren et al. ont publié le cas d'un homme de 26 ans, traité par ocrelizumab pour une SEP depuis une durée non précisée, hospitalisé pour une urétrite fébrile persistante malgré un traitement de 3 semaines par ciprofloxacine. Les symptômes se sont aggravés au cours des semaines suivantes avec l'apparition d'un abcès péri-urétral puis d'une fistule uréthro-cutanée. De multiples cultures urinaires ont été réalisées avant et pendant l'antibiothérapie, ainsi que des cultures sur les prélèvements d'abcès, toutes sont revenues négatives. Au cours des semaines suivantes, le patient a développé des douleurs de la hanche gauche, associées à une fièvre et à la persistance des symptômes urinaires. Une échographie a mis en évidence un épanchement au niveau de la hanche. Une arthroscopie a été réalisée, dont les résultats étaient sans particularité ; les cultures réalisées sur les échantillons de tissus et de fluides prélevés sont là encore revenues négatives. Une IRM a retrouvé une ostéomyélite du grand trochanter ; un débridement chirurgical a été réalisé. Une antibiothérapie par pipéracilline-tazobactam a été introduite. Au cours des semaines suivantes, la fièvre et le syndrome inflammatoire ont persisté, ainsi que des écoulements purulents du site chirurgical nécessitant 3 autres débridements. Finalement, la recherche d'ARN ribosomal 16S sur les prélèvements de pus est revenue positive à *U.urealyticum*. L'antibiothérapie par pipéracilline-tazobactam et vancomycine a été remplacée par la doxycycline ; en quelques jours, les symptômes et le syndrome inflammatoire ont régressé. Au bout de 6 semaines de traitement par doxycycline, le patient était complètement rétabli. Les examens ultérieurs ont montré une déplétion complète en lymphocytes B et une hypogammaglobulinémie. L'ocrelizumab a été arrêté, et un traitement par immunoglobulines IV a été instauré [3].

Nous avons par ailleurs identifié **6 cas publiés d'arthrites à *Ureaplasma* chez des patients traités par un autre anti-CD20, le rituximab**, pour des pathologies inflammatoires (neuromyélie optique, polyarthrite rhumatoïde, arthrite juvénile idiopathique, lupus) [4-9]. Les délais de survenue, lorsqu'ils sont précisés, varient de 4 mois à 12 ans après l'introduction du rituximab (et jusqu'à 2 ans après l'arrêt du traitement dans un cas). Le taux d'IgG était précisé dans 4 cas : il était bas dans 3 cas et normal dans le 4<sup>ème</sup>. On note que plusieurs de ces patients avaient présenté une infection urogénitale précédant l'apparition de l'infection articulaire. Il existe par ailleurs plusieurs cas décrits d'arthrites à *Ureaplasma* chez des patients traités par rituximab pour des lymphomes [10].

Les données de la littérature suggèrent que **l'hypogammaglobulinémie prédispose à la survenue d'infections invasives à *Ureaplasma*, et particulièrement d'arthrites**. Cela pourrait notamment s'expliquer par un déficit d'anticorps protecteurs au niveau des muqueuses, qui pourrait favoriser la prolifération du germe au niveau de muqueuses urogénitales, et sa dissémination vers les articulations [11]. **La raison pour laquelle les articulations sont particulièrement ciblées par ces mycoplasmes en contexte d'immunodépression n'est pas complètement élucidée**. Il a été observé *in vitro* qu'en l'absence d'anticorps protecteurs, les mycoplasmes peuvent être captés par les neutrophiles et demeurer viables dans leurs vacuoles. En cas

de traumatisme même mineur des grosses articulations, il se produit un recrutement des neutrophiles vers ces sites articulaires, qui pourrait permettre le transport des germes. Il est par ailleurs évoqué que le liquide synovial pourrait constituer un environnement favorable à la croissance des mycoplasmes [11].

### Données des bases de pharmacovigilance

Dans la base nationale de pharmacovigilance, nous n'avons **pas identifié d'autre signalement** d'arthrite septique ou d'infection invasive à mycoplasme sous ocrelizumab.

Dans la **base de pharmacovigilance de l'OMS** (données mondiales), on retrouve **7 cas d'arthrite bactérienne sous ocrelizumab** (sans précision sur le germe) et **2 cas d'infections invasives à *Ureaplasma*** (sans précision sur la localisation). Ces EI ne ressortent pour le moment pas comme rapportés plus fréquemment qu'attendu sous ocrelizumab selon l'outil de détection automatique de signaux de cette base (analyses de disproportionnalité).

L'ocrelizumab, comme les autres anticorps monoclonaux anti-CD20, est susceptible d'induire une hypogammaglobulinémie favorisant le développement d'infections sévères. De rares cas publiés décrivent des cas d'infections invasives à *U.urealyticum*, principalement des arthrites, chez des patients traités par ocrelizumab ou rituximab. La mise en évidence de ce type d'infection est compliquée par sa rareté et la difficulté du diagnostic microbiologique, puisque des cultures spécifiques ou des techniques de PCR sont nécessaires pour détecter *U.urealyticum*. Il est donc important d'évoquer cette infection rare chez les patients traités par ocrelizumab ou autre anti-CD20 devant un tableau infectieux sans germe courant retrouvé.

Remerciements : Dr Caroline PIAU, Laboratoire de Bactériologie, CHU Rennes

1. Mears V et al. Predictors of hypogammaglobulinemia and serious infections among patients receiving ocrelizumab or rituximab for treatment of MS and NMOSD. *J Neuroimmunol* 2023; 377: 578066.
2. Poulsen EE et al. Severe *Ureaplasma urealyticum* infection in a patient with ocrelizumab-induced hypogammaglobulinaemia. *BMJ Case Reports* 2023; 16 (9): 2023.
3. Ruythooren F et al. *Ureaplasma urealyticum* osteomyelitis of the greater trochanter in a patient with multiple sclerosis using ocrelizumab—a case report. *Journal of Bone and Joint Infection* 2024; 9(3): 167-171.
4. George MD et al. *Ureaplasma* septic arthritis in an immunosuppressed patient with juvenile idiopathic arthritis. *J Clin Rheumatol* 2015; 21: 221-4.
5. Goulenok TM et al. *Ureaplasma urealyticum* destructive septic arthritis in a patient with systemic lupus erythematosus after rituximab therapy. *Joint Bone Spine* 2011; 78: 323-4.
6. El Zein S et al. Native joint polyarticular septic arthritis secondary to disseminated *Ureaplasma urealyticum* infection in a patient on rituximab therapy with hypogammaglobulinemia: A Case Report. *IDCases* 2023; 32 : e01744.
7. Harold R et al. *Ureaplasma* septic polyarthrititis in a young woman with neuromyelitis optica receiving rituximab. *BMJ Case Rep* 2021; 14(2): e237916.
8. Verhagen I et al. *Ureaplasma parvum* bacterial arthritis of the elbow in a patient with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60(1): e17-e18.
9. Whiting ZG et al. Diagnosis of Culture-Negative Septic Arthritis with Polymerase Chain Reaction in an Immunosuppressed Patient: A Case Report. *JBJS Case Connect* 2020; 10(3): e20.00057.
10. Jhaveri VV et al. Invasive *Ureaplasma* Infection in Patients Receiving Rituximab and Other Humoral Immunodeficiencies-A Case Report and Review of the Literature. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6(10): ofz399.
11. Bloom KA et al. Osteoarticular infectious complications in patients with primary immunodeficiencies. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20(4): 480-5.

## Mésusage de la cyproheptadine : modification des conditions de prescription et de dispensation

Depuis quelques années a été rapporté un usage non conforme de la **cyproheptadine** comme orexigène, notamment mis en avant sur les réseaux sociaux pour induire une **prise de poids à des fins esthétiques**. La cyproheptadine PERIACTINE® 4mg, **antihistaminique H1**, est indiquée chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, dans le traitement des symptômes allergiques tels que la rhinite, la conjonctivite ou l'urticaire. Outre l'augmentation de l'appétit/prise de poids, les effets indésirables de la cyproheptadine comprennent des **effets centraux** (baisse de vigilance, somnolence) et **anticholinergiques** (constipation, rétention d'urine, trouble de la vision, palpitations...) qui peuvent être importants dans le contexte de ce mésusage.

Malgré les mesures d'information mises en place depuis 2022, ces mésusages persistent, ainsi que les risques qui y sont associés. Le changement des conditions de prescription et de délivrance vise à limiter cet usage détourné. Ainsi l'ANSM a décidé de classer la cyproheptadine sur la **liste I des substances vénéneuses** et à compter du **10/07/2024**, tout médicament contenant de la cyproheptadine ne pourra être dispensé **que sur prescription médicale** [1].

Des alternatives antihistaminiques (notamment H1 de nouvelle génération) existent pour le traitement en première intention des allergies et sont généralement mieux tolérées.

1. ANSM. À compter du 10/07/2024 la cyproheptadine (Périactine 4mg) sera dispensée uniquement sur ordonnance. Publié le 26/06/24. Accessible à l'adresse : <https://ansm.sante.fr/actualites/a-compter-du-10-07-2024-la-cyproheptadine-periactine-4mg-sera-dispensee-uniquement-sur-ordonnance>

### 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 9  
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 de Brest - Hôpital du Morvan  
2 avenue Foch  
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, Elora BLAISONNEAU, Layal EL ARIDI, Greta GOURIER, Corinne GUIHARD, Claire HUET, Hélène JANTZEM, Catherine MOUCHEL, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Astrid PRIOUL, Hugo REDOUTE, Lucie-Marie SCAILTEUX, Louise TRIQUET.

**Diffusion** : Lettre envoyée aux professionnels de santé de Bretagne ISSN-Dépôt légal juin 2024.

Suivez-nous sur X !  
@PharmacoRennes



Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance : [RFCRPV](http://RFCRPV)

