

Bulletin commun des Centres Régionaux de Pharmacovigilance d'Angers et de Nantes



N° 3
09.
2018

Cas Clinique

*Neutropénie sous clozapine :
mise à jour des connaissances*

2

Médicaments et population à risque

Antibiotiques par voie systémique et allaitement

3

Pharmacologie

*Immunothérapie anticancéreuse :
inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité
(immune check-point inhibitors)*

4

En direct des agences

5

Revue de la littérature

7

VIGINEWS

Cas Clinique

Neutropénie sous clozapine : mise à jour des connaissances

La clozapine est actuellement le seul antipsychotique atypique ayant reçu l'indication dans le traitement des patients atteints de schizophrénie résistante ou présentant une intolérance aux autres traitements antipsychotiques. Le principal facteur limitant son utilisation est le risque d'agranulocytose potentiellement mortelle, conduisant à la mise en place d'une surveillance hématologique rapprochée. Des notifications de neutropénies associées à la prise de clozapine sont régulièrement transmises aux CRPV et les demandes de renseignement concernant la conduite à tenir (rythme de la surveillance, réintroduction,...) sont fréquentes. A travers un cas clinique, nous vous proposons une mise au point selon les données récentes de la littérature.

CAS CLINIQUE

- Patiente de 41 ans traitée successivement par risperidone et halopéridol, sans succès pour une schizophrénie. Pas d'autre antécédent et pas d'autre traitement
- Devant un bilan hématologique normal (leucocytes à 8280/mm³ et neutrophiles à 4132/mm³), instauration d'un traitement par clozapine augmenté progressivement à 350 mg/j
- A J50 (la clozapinémie n'a pas été explorée), neutropénie sévère (80/mm³) compliquée d'une pyélonéphrite
- Arrêt de la clozapine devant l'agranulocytose
- Normalisation rapide (15 jours) du bilan hématologique

DISCUSSION

Incidence

L'incidence des neutropénies sous clozapine a été souvent discutée dans la littérature et une méta-analyse publiée cette année permet de l'estimer à 3,8% (IC95 : 2,7-5,2) avec 0,9% de neutropénies sévères (IC95 : 0,7-1,1) et 0,013% de décès (IC95 : 0,01-0,017)¹. L'âge et certaines interactions médicamenteuses, comme les myélosuppresseurs, constituent des facteurs de risque².

Physiopathologie

La survenue de la neutropénie est observée généralement au cours de la première année suivant l'instauration du traitement par la clozapine. Dans leur étude, Myles *et al.* montrent un pic de survenue des neutropénies au cours du premier mois de traitement (4,2 cas pour 100 personne-année) et le risque devient négligeable après un an (0,4 cas pour 100 personne-année)¹. Les neutropénies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Le mécanisme d'induction de la neutropénie par clozapine reste encore inconnu mais il est indépendant de la dose et implique une prédisposition génétique. Actuellement, il semble

exister un consensus sur le rôle d'un métabolite chimiquement réactif résultant du métabolisme oxydatif de la clozapine, l'ion nitrenium. Cet ion se lierait aux groupes sulfhydryles des protéines dans les membranes cellulaires, notamment des neutrophiles, qui seraient ainsi détruits par une réponse immunitaire de l'organisme. Un mécanisme toxique indirect par création du stress oxydatif reste une hypothèse plausible².

Surveillance hématologique durant le traitement

Le bilan initial autorisant la prescription de clozapine doit comprendre une formule leucocytaire normale (nombre de globules blancs $\geq$ 3500/mm³ et un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles $\geq$ 2000/mm³). En France, la réalisation d'une numération formule sanguine (NFS) est obligatoire une fois par semaine pendant les 18 premières semaines de traitement et, ensuite, au moins toutes les 4 semaines durant toute la durée du traitement et pendant les 4 semaines qui suivent l'arrêt complet du traitement. Les recommandations diffèrent selon les pays et sont parfois moins strictes comme aux Pays-Bas ou en Allemagne, avec la possibilité d'une surveillance trimestrielle après la première année³. Aux Etats-Unis, les recommandations ont été revues en 2015 et la surveillance de la NFS doit être réalisée toutes les semaines pendant 6 mois, puis tous les 15 jours pendant les 6 mois suivants et enfin tous les mois après la première année de traitement et ce durant toute la durée du traitement⁴.

Les données concernant le délai de survenue des neutropénies posent la question de l'intérêt d'une surveillance hématologique au long cours. Une étude médico-économique réalisée en 2014, a montré que, par rapport à l'absence de surveillance, les stratégies de surveillance hématologique chez les patients adultes prenant de la clozapine ne sont pas coût-efficace à un horizon de trois ans⁵.

Une autre perspective pour la surveillance des patients sous clozapine réside dans l'utilisa-

tion d'un test pharmacogénomique. En 2014, il a été mis en évidence deux loci du complexe majeur d'histocompatibilité, HLA-DQB1 (126Q) et HLA-B (158T), indépendamment associés à la survenue d'agranulocytose induite par la clozapine⁶. Cette stratégie guidée par la pharmacogénétique pourrait être coût-efficace et permettrait l'assouplissement de la surveillance hématologique à long terme chez les patients à faible risque prenant de la clozapine⁷.

Conduite à tenir

En cas de baisse des globules blancs ($< 3000/mm^3$) ou des neutrophiles ($< 1500/mm^3$), l'arrêt immédiat de la clozapine est impératif et ce quel que soit le moment de survenue durant le traitement. Le RCP stipule également que les patients pour lesquels la clozapine a été arrêtée à cause d'une baisse des globules blancs ou des neutrophiles ne doivent pas être réexposés. Les recommandations américaines diffèrent sur ce point et en cas de neutropénie légère (1000 à 1499/mm³), le traitement peut être poursuivi en intensifiant la surveillance hématologique (3 fois par semaine jusqu'à normalisation)⁴. Cependant, le risque de reprise du traitement après cette complication iatrogène n'a jamais été évalué dans des études contrôlées et le nombre de cas de réintroduction rapportés dans la littérature est de plus en plus important. Manu *et al.* ont analysé 220 cas pour lesquels la clozapine a été réintroduite après la survenue d'une neutropénie (n=203) ou d'une agranulocytose (n=17)⁸. Ils concluent que la réintroduction de clozapine est une option clinique raisonnable après un retour à la valeur initiale du bilan hématologique chez les patients ayant développé une neutropénie (évolution favorable dans 63% des cas) mais pas après une agranulocytose (évolution favorable dans 17,7% des cas). Les stratégies de réintroduction étaient variables avec la réintroduction simple, l'utilisation de facteurs de croissance leucocytaire ou encore l'administration de lithium, qui augmenterait le taux de leucocytes sanguin *via* une stimulation du G-CSF. Cependant, ces données restent insuffisantes pour établir des recommandations de haut grade.

POINTS CLEFS

- La plupart des patients développent des neutropénies légères sous clozapine et les cas de décès sont très rares
- La grande majorité des cas de neutropénie surviennent durant la première année de traitement
- Il n'existe actuellement aucune recommandation officielle quant à la possibilité de réintroduction de la clozapine après un épisode de neutropénie, mais de nombreux cas cliniques sont retrouvés dans la littérature indiquant un réel intérêt dans la pratique. La question de la réintroduction doit se discuter au cas par cas.

¹ Myles N *et al.* *Acta Psychiatr Scand.* 2018 May; 138(2):101-9 ² Wiciński M *et al.* *Curr Opin Hematol.* 2018 Jan;25(1):22-28 ³ Nielsen J *et al.* *CNS Drugs.* 2016 ⁴ FDA: Clozapine REMS Program, accessible à l'adresse <https://www.clozapinerems.com/CpmgClozapineUI/home.u>, consulté le 14 août 2018 ⁵ Girardin FR *et al.* *Lancet Psychiatry.* 2014 Jun;1(1):55-62 ⁶ Goldstein JI *et al.* *Nat Commun* 2014;5:4757 ⁷ Girardin FR *et al.* *Pharmacogenomics J.* 2018 Jan ⁸ Manu P *et al.* *Am J Ther.* 2018 Mar/Apr;25(2):e218-e223.

Médicaments et population à risque

Antibiotiques par voie systémique et allaitement

La prescription de médicaments chez la femme allaitante est une question complexe qui nécessite de prendre en compte les différents paramètres liés au médicament, à l'enfant allaité et à sa mère. Si l'importance du passage lacté du médicament (évalué par le rapport concentration lactée / concentration plasmatique : $[L]/[P]$) est un élément important, ce n'est pas le seul à prendre en compte. Il faut également tenir compte de la durée du traitement, de sa voie d'administration, de la dose relative reçue par l'enfant par rapport à celle administrée à sa mère (RID), des connaissances sur l'utilisation de ce médicament en pédiatrie ainsi que de l'âge, les antécédents et pathologies en cours, de l'enfant allaité. Dans tous les cas, il conviendra de ne traiter la mère que si nécessaire, et de surveiller l'enfant afin de dépister d'éventuels effets du médicament reçu via le lait maternel.

Concernant les antibiotiques, pris par voie systémique, rares sont ceux qui sont formellement incompatibles avec un allaitement maternel. En théorie, une modification de la flore intestinale de l'enfant allaité est possible mais cet effet n'a pas été démontré après une exposition à un anti-infectieux via le lait maternel.

BÉTA LACTAMINES : le passage lacté de ces molécules est généralement faible et les enfants allaités reçoivent des doses bien inférieures à celles utilisées en pédiatrie. Leur utilisation chez la femme allaitante est très répandue et seuls quelques cas d'effets non graves à type d'éruptions ou de diarrhées ont été rapportés chez des enfants exposés aux bêta lactamines via l'allaitement.

 **L'utilisation des bêta lactamines est possible durant l'allaitement.**

MACROLIDES ET APPARENTÉS : les doses de macrolides reçues par l'enfant allaité sont faibles et ces médicaments sont largement utilisés en pédiatrie. Une publication avait soulevé le risque d'augmentation du risque de sténose du pylore chez les enfants exposés à l'érythromycine via le lait maternel mais cela n'a pas été confirmé par la suite. Il n'y a pas de données sur l'utilisation de la pristinamycine en cours d'allaitement, il conviendra donc par précaution de ne pas les utiliser chez la femme allaitante.

 **Les macrolides vrais sont compatibles avec l'allaitement maternel.**

TÉTRACYCLINES : elles se lient au calcium et forment un complexe qui s'incorpore aux dents en cours de calcification. Leur utilisation est contre indiquée après le 1^{er} trimestre de la grossesse en raison du risque de coloration des dents de lait. Ce risque existe aussi en théorie en cas de traitement durant l'allaitement. Cependant le passage lacté semble faible ($[L]/[P]$ 0,3 à 0,4

et RID 4,2 à 13,3% pour la doxycycline) et la biodisponibilité orale des cyclines est diminuée par leur liaison au calcium du lait. De plus, aucun cas de coloration dentaire n'a été rapporté chez des enfants allaités. Un traitement bref (1 à 2 semaines) par doxycycline est donc envisageable si nécessaire. Par contre un traitement prolongé de plusieurs mois par tétracycline (dans le cadre d'une acné par exemple) est à éviter chez la femme allaitante.

 **Un traitement de courte durée par doxycycline peut être envisagé en 2nde intention chez la femme allaitante mais les traitements longs doivent être évités.**

FLUOROQUINOLONES : des atteintes du cartilage articulaire, touchant principalement les grosses articulations porteuses, ont été mises en évidence en cas d'administration chez de jeunes animaux, ce qui a conduit à contre indiquer les fluoroquinolones en pédiatrie ainsi que chez la femme enceinte et allaitante. Cependant aucun cas d'atteinte articulaire n'a été rapporté chez des enfants après exposition *in utero* ou via le lait maternel. Par ailleurs en France la contre-indication absolue en pédiatrie a été levée en 2000 pour l'ofloxacin et la ciprofloxacine.

Le passage des fluoroquinolones dans le lait semble faible (dosages effectués pour la ciprofloxacine, la lévofloxacine, l'ofloxacine et la norfloxacine sur de petits effectifs). Concernant l'ofloxacine, le $[L]/[P]$ est estimé entre 0,98 et 1,66 et la RID à 3,1%. Dans une étude réalisée chez des femmes traitées par 400 mg 2 fois par jour, les concentrations d'ofloxacine retrouvées dans le lait allaient de 0,05 à 2,41

mg/L suivant le délai par rapport à la dernière prise. L'utilisation de certaines quinolones durant l'allaitement semble donc envisageable en privilégiant celles dont la $\frac{1}{2}$ vie est plutôt courte (ciprofloxacine 4h, ofloxacine et lévofloxacine 6 à 8h) et dont l'utilisation chez la femme allaitante est la mieux documentée.

 **En pratique si l'utilisation d'une fluoroquinolone est indispensable chez une femme allaitante la prescription d'ofloxacine sera privilégiée.**

GLYCOPEPTIDES ET AMINOSIDES : en raison du risque de néphrotoxicité et d'ototoxicité chez les patients traités, leur prescription chez la femme allaitante doit être prudente. Cependant leur passage dans le lait maternel semble faible (RID estimée à 6% pour la vancomycine, à 2,1% pour la gentamicine avec un $[L]/[P]$ de 0,11 à 0,44). La biodisponibilité par voie orale de ces antibiotiques est faible en l'absence d'atteinte de la muqueuse intestinale. L'allaitement est donc envisageable sauf en cas de prématurité ou d'atteinte rénale de l'enfant qui sont des facteurs de risque d'accumulation. La teicoplanine qui a une $\frac{1}{2}$ vie beaucoup plus longue et dont le passage dans le lait est inconnu est déconseillée en cas d'allaitement.

 **La poursuite de l'allaitement maternel est envisageable avec les aminosides et la vancomycine en l'absence de prématurité et d'atteinte rénale ou digestive de l'enfant.**

DIVERS :

- **Fosfomycine** : traitement monodose possible chez la femme allaitante
- **Nitrofurantoïne** : l'allaitement est possible si l'enfant a plus d'un mois, et en l'absence de déficit en G6PD (risque d'hémolyse).
- **Trimethoprime/sulfaméthoxazole** : le passage lacté est faible ($[L]/[P]$ 0,06). Un traitement durant l'allaitement peut être envisagé uniquement si l'enfant a plus d'un mois, et en l'absence de prématurité (risque d'ictère nucléaire) et de déficit en G6PD (risque d'hémolyse).

Pharmacologie Immunothérapie anticancéreuse : inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité (immune check-point inhibitors)

L'immunothérapie est un traitement qui utilise le système immunitaire pour combattre une maladie. En cancérologie, l'immunothérapie vise à promouvoir la réponse immunitaire anticancéreuse via une réponse immune contre certains antigènes tumoraux. Cette approche ne cible plus exclusivement la cellule tumorale mais aussi son microenvironnement inflammatoire.

L'immunothérapie anticancéreuse repose sur différents mécanismes : inhibiteurs de point de contrôle, vaccination anti-tumorale, transfert adoptif de cellules, anticorps bispécifiques.

INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE DE L'IMMUNITÉ (IMMUNE CHECK POINT INHIBITORS)

Points de contrôle de l'immunité en situation physiologique

Les cellules de l'immunité innée (cellules NK, macrophages, neutrophiles) constituent la première ligne de défense de l'organisme en agissant rapidement puis vont mobiliser les cellules de l'immunité acquise (lymphocytes B et T), responsables de la mémoire immunitaire. Une fois activés, les lymphocytes T prolifèrent et se différencient en différentes cellules effectrices (lymphocytes cytotoxiques, lymphocytes auxiliaires ou lymphocytes régulateurs, population de lymphocytes T qui régulent l'activation ou les fonctions effectrices des autres lymphocytes T, et qui peut être nécessaire au maintien de la tolérance envers les antigènes du soi). Pour éviter leur expansion et leur activité, ces cellules possèdent un rétrocontrôle négatif appelé verrou immunologique ou point de contrôle. Parmi ces points de contrôle figurent les molécules suivantes :

- PD-1 (programmed death 1) exprimé à la surface des cellules immunitaires. Cette molécule possède deux ligands : PDL-1 et PDL-2 exprimés physiologiquement sur les cellules présentatrices de l'antigène, les lymphocytes T activés et de nombreux types tissulaires (expression spontanée dans le cœur, le poumon, le foie, le placenta ; faiblement exprimé dans la rate, les ganglions lymphatiques, le thymus ; non exprimé dans le cerveau).

- CTLA-4 (cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 protein) exprimé sur les lymphocytes T auxiliaires et se lie à B7, ligand costimulateur.

Mécanisme d'action des inhibiteurs de point de contrôle de l'immunité en situation pathologique (figure 1)

Selon les types de cancers, les cellules tumorales sur-expriment PD-L1 et/ou PD-L2 qui se lient au récepteur PD-1 des lymphocytes T, inhibant leur activation et induisant l'échappement immunitaire de la tumeur.

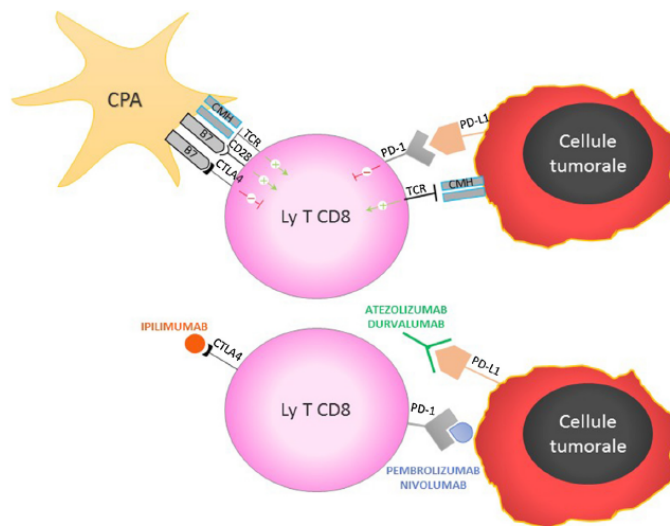


Figure 1 : mécanismes d'action des agents anti-CTLA4, PD-1 et PD-L1 (d'après Benzaquen et al)

- Surexpression de PD-L1 dans les cancers suivants : poumon, peau, colon, vessie, sein, cancers épidermoïdes de la tête et du cou, rein, estomac, gliaux
- Surexpression soit de PD-L1 soit de PD-L2 dans les cancers de l'œsophage, de l'ovaire, du pancréas

Les cancers où PD-L est le plus exprimé sont le mélanome, le cancer bronchique non à petites cellules et le cancer du rein (PD-L2 moins exprimé que PD-L1 dans ces cancers).

La voie PD-1/PD-L1 régule l'immunosuppression par plusieurs mécanismes : induction de l'apoptose des lymphocytes T activés ; anergie lymphocytaire T ; stimulation des cellules T régulatrices ; inhibition de la prolifération des lymphocytes T ; inhibition de l'activation des lymphocytes T ainsi que de la production de l'IL-2. Les médicaments bloquant le PD-1 ou

le PD-L1 lèvent cette inhibition et permettent de réactiver l'immunité antitumorale.

L'interaction entre B7 et CTLA-4 exerce un signal de costimulation inhibiteur sur l'activation du lymphocyte T CD8 médiée par le couple CMH (complexe majeur d'histocompatibilité)-TCR (récepteur des cellules T). Le blocage thérapeutique de CTLA-4 par l'ipilimumab permet de lever l'inhibition du lymphocyte T effecteur pour réactiver la réponse immunitaire anti-tumorale et diminuer l'activation des lymphocytes T régulateurs.

Médicaments disponibles

En France, quatre anticorps monoclonaux inhibiteurs de point de contrôle sont commercialisés :

- Anti CTLA-4 : ipilimumab (YERVOY®)
- Anti PD-1 : pembrolizumab (KEYTRUDA®) et nivolumab (OPDIVO®)
- Anti PD-L1 : atezolizumab (TECENTRIQ®)

Ces médicaments sont réservés à l'usage hospitalier et ne peuvent être prescrits que par certains spécialistes. Selon les molécules, ils sont indiqués dans différents types de cancers solides (tels que le mélanome, le cancer bronchique non à petites cellules, carcinome urothélial) et le lymphome de Hodgkin.

Principaux effets indésirables des inhibiteurs de point de contrôle de l'immunité

Les effets indésirables les plus fréquents sont : diarrhée, éruption cutanée, prurit, nausées, vomissements, baisse de l'appétit, douleur abdominale, arthralgie. D'autres effets indésirables plus sévères mais plus rares peuvent également survenir, telles que des réactions anaphylactiques et des réactions à la perfusion.

Ces médicaments sont également associés à des effets indésirables

immuno médiés en raison de leurs mécanismes d'action sur le système immunitaire. Tous les organes ou tissus peuvent être touchés. Les organes les plus fréquemment impliqués sont la peau, le colon, les organes endocriniens, le foie et les poumons. D'autres sont très rares, mais peuvent être sévères, voire d'issue fatale, comme les troubles neurologiques et la myocardite.

Il est important pour tous les cliniciens qui prescrivent une immunothérapie de reconnaître suffisamment tôt ces effets indésirables afin d'optimiser la prise en charge du fait de la gravité de cette toxicité potentiellement mortelle.

Références bibliographiques : Benzaquen J, et al. *Revue des Maladies Respiratoires* 2018 Feb;35(2) :206-222 - Champiat S et al. *Ann Oncol.* 2016 Apr;27(4):559-74 - La lettre du pharmacologue. 2017 Juin;31(2) - Haanen J, et al. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv119-iv142 - Institut National du Cancer – immunothérapie : mode d'action – consulté le 14/08/2018 <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblées-et-immunothérapie-spécifique/Immunothérapie-mode-d'action>

En direct des agences

En cliquant sur le nom du médicament, vous serez automatiquement dirigé vers la page du site ANSM concernée avec toutes les informations.

...

Dolutégravir et anomalie de fermeture du tube neural

L'analyse préliminaire d'une large étude observationnelle, menée au Botswana, a identifié 4 cas d'anomalie de fermeture du tube neural, parmi 426 enfants nés de mères traitées par une combinaison d'antirétroviraux contenant du dolutégravir débutée avant la conception. L'incidence observée de 0,9% est donc supérieure à l'incidence attendue de 0,1%.

Le dolutégravir ne s'étant pas révélé tératogène chez l'animal, il n'était pas attendu que le dolutégravir puisse exposer à un risque de malformation congénitale.

Actuellement, en France, le dolutégravir est à éviter au cours de la grossesse devant l'insuffisance de données humaines disponibles. Le signal rapporté par cette étude vient renforcer cette recommandation.

L'ANSM recommande par principe de précaution aux prescripteurs de :

- Ne pas prescrire le dolutégravir chez une femme envisageant une grossesse.
- Rechercher systématiquement une grossesse avant l'initiation d'un traitement par dolutégravir, chez une femme en âge de procréer.
- Prescrire une contraception chez les femmes en âge de procréer recevant du dolutégravir, pendant la durée du traitement.
- Remplacer si possible rapidement le dolutégravir par un autre antirétroviral, chez toute femme traitée par dolutégravir au 1^{er} trimestre de grossesse.

L'ANSM, en lien avec l'EMA (European Medicines Agency), sera amenée à compléter cette information dès lors que de nouvelles données pertinentes sur ce signal seront disponibles.

...

L'acétate de cyprotérone : risque de méningiome lors d'une utilisation prolongée

L'acétate de cyprotérone (AC) (Androcure® et ses génériques) est un dérivé de la progestérone ayant des propriétés anti-androgéniques. Il est indiqué dans le traitement de certaines maladies hormonales se manifestant par un hirsutisme, dans certaines formes de cancer de la prostate ou dans le traitement de la paraphilie. Depuis 2009, l'AC fait l'objet d'une surveillance particulière suite au signal émis par la France et confirmé par l'EMA en 2011 sur le risque d'apparition de méningiome en cas d'utilisation prolongée sur plusieurs années à des doses de 25 mg et plus par jour. Ces méningiomes peuvent régresser totalement ou partiellement à l'arrêt de l'AC.

Pour préciser la relation entre la prise du médicament et le risque de méningiome, l'Assurance maladie a mené une étude pharmaco-épidémi-

logique. L'exposition à l'AC à forte dose (plus de 3g sur 6 mois) expose à un surrisque de méningiome par rapport au groupe de femmes faiblement exposées et qui ont arrêté le traitement : 7 fois plus de méningiomes pris en charge en neurochirurgie. Cette étude a montré par ailleurs une forte relation dose-effet avec un risque multiplié par plus de 20 au-delà d'une dose cumulée de 60 g.

Au regard de ces nouvelles données disponibles, l'ANSM a mis en place un comité scientifique spécialisé temporaire afin d'élaborer des recommandations sur les conditions d'utilisation et de prescription de ces médicaments en collaboration avec les professionnels de santé.

L'ANSM rappelle que la présence ou un antécédent de méningiome est une contre-indication à l'utilisation de l'AC et que l'apparition de méningiome en cours de traitement doit conduire à son arrêt.

En attendant ces futures recommandations, l'ANSM, la [Société Française d'Endocrinologie et la Société Française d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique](#) proposent dans 2 communiqués destinés aux médecins/pharmaciens :

- D'informer les patientes traitées par AC de ce nouveau risque potentiel et de rediscuter avec elles la poursuite (ou non) du traitement.
- De n'utiliser l'Androcure®/AC que dans les indications validées par l'AMM, après avoir écarté toutes les contre-indications, dont le méningiome.
- De choisir en 1^{ère} ligne des alternatives thérapeutiques comme les oestro-progestatifs si l'hyperandrogénie et/ou l'hirsutisme sont modérés.
- D'utiliser l'Androcure®/AC aux doses les plus faibles possibles et pendant les périodes les plus courtes possibles en informant systématiquement les patientes du risque de survenue de méningiome, et en cas d'introduction en période pubertaire, à réévaluer l'indication après deux ans et au plus tard lors de la transition pédiatrie-adulte.
- De réaliser une IRM encéphalique pour toutes les expositions de plus de 5 ans et pour les expositions inférieures à 5 ans si une inquiétude naît chez un prescripteur ou chez un(e) patient(e).

Un [numéro vert](#) a été mis en place par l'ANSM pour répondre aux questions des patients.

...

Vemurafénib/cobimetinib : risque d'atteintes ophtalmiques

Le vemurafénib (Zelboraf®), inhibiteur de la protéine BRAF et le cobimetinib (Cotellic®), inhibiteur de la voie des MAPK (mitogen-activated protein kinases) sont indiqués en association dans le traitement des patients adultes atteints

d'un mélanome non résectable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

Le risque d'atteintes ophtalmiques est déjà un risque identifié dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du Zelboraf® (uvéïtes (fréquent), occlusions de la veine de la rétine (peu fréquent)) et du Cotellic® (rétinopathies séreuses (très fréquent), visions troubles (très fréquent), déficiences visuelles (fréquent)).

Lors d'une enquête nationale de pharmacovigilance portant sur le profil général de sécurité du vemurafénib et du cobimetinib, des retards au diagnostic et/ou à la prise en charge d'atteintes ophtalmiques ont été rapportés avec, dans certains cas, une incidence sur le pronostic visuel du patient. L'ANSM tient donc à rappeler que :

- Les patients doivent être surveillés de manière régulière afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de troubles visuels.
- Une adaptation du traitement (réduction de dose, interruption voire arrêt de traitement) devra être discutée avec le spécialiste en fonction des troubles visuels observés et de l'état clinique du patient.

...

Risques d'effets indésirables cognitifs et hypoglycémiques des fluoroquinolones : la FDA renforce les avertissements de sécurité

Le 11 juillet 2018, la Food and Drug Administration (FDA) a annoncé une modification des RCP américains afin de renforcer les avertissements de sécurité relatifs aux risques d'effets indésirables cognitifs et hypoglycémiques.

Les risques cognitifs (déficit d'attention, désorientation, agitation, nervosité, troubles de la mémoire et délire) figurent dans les RCP mais pas de façon homogène pour tous les médicaments de la classe. Ils seront désormais inscrits de la même façon dans tous les RCP et seront distingués des autres troubles du système nerveux central (SNC).

La FDA souhaite également renforcer les avertissements sur le risque de coma hypoglycémique suite à l'analyse de l'ensemble des cas rapportés de pharmacovigilance et publiés dans la littérature. La section « troubles de glycémie » des RCP devra faire figurer ce risque de manière explicite pour tous les médicaments de la classe.

En Europe, le comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA a lancé en 2017 une réévaluation des quinolones et des fluoroquinolones au vu de la persistance des effets indésirables affectant surtout les muscles, les articulations et le système nerveux.





...

PROLIA® (denosumab) et risque potentiel de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement -

PROLIA® est un anticorps monoclonal humain anti-RANKL, indiqué dans le traitement de la perte osseuse chez les patients à risque élevé de fracture, et dans le traitement de l'ostéoporose, notamment chez la femme ménopausée. Ce médicament agit en inhibant l'interaction RANK/RANKL bloquant ainsi le processus naturel de résorption osseuse (formation, fonction et survie des ostéoclastes), ce qui permet une résistance accrue des os moins susceptibles de se fracturer.

Des cas de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement ont été notifiés. Ce phénomène pourrait être lié à un effet rebond de la résorption osseuse suite à l'arrêt du médicament, entraînant alors une diminution de la densité osseuse.

Une enquête spécifique, en plus du suivi national existant depuis la mise sur le marché de ce médicament en 2011, portant sur les cas rapportés en France et à l'étranger est actuellement menée, afin d'établir l'existence ou non d'un lien de causalité.

Le denosumab est également présent dans XGEVA® utilisé pour la prévention de complications osseuses graves dues à des métastases ou tumeurs osseuses. L'enquête spécifique sera donc étendue également à XGEVA®.

En attendant les résultats (prévus pour l'automne) et compte tenu du contexte, la SFR (Société Française de Rhumatologie) et le GRIO (Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses) recommandent l'instauration, en relais du PROLIA®, d'un traitement par bisphosphonates, pour une période de 6 à 12 mois.

Il est important de rappeler aux patients de ne pas interrompre d'eux-mêmes le traitement, et de consulter leur médecin si nécessaire.

...

Étude sur le risque de troubles neuro-développementaux précoces associés à l'exposition in utero à l'acide valproïque et autres traitements anti-épileptiques en France

Un plan d'action global est conduit depuis 2014 par les autorités françaises sur les risques liés aux médicaments à base d'acide valproïque et autres antiépileptiques lors d'une exposition au cours de la grossesse. Dans ce contexte, une étude issue des données du SNDS (Système National des Données de Santé) a évalué le risque de troubles neuro-développementaux précoces (TNDP) chez les enfants exposés *in utero* à un traitement antiépileptique en monothérapie et chez les enfants non exposés. Cette cohorte a inclus plus d'1,7 millions d'enfants nés entre 2011 et

2014, sans diagnostic de malformation cérébrale à la naissance, sur une durée moyenne de suivi de 3,6 ans.

Exposition *in utero* à la lamotrigine : le risque de TNDP est plus élevé chez les enfants exposés mais cette association disparaît chez les enfants dont les mères n'ont pas de pathologie psychiatrique.

Exposition à la prégabaline : le risque de TNDP est 1,5 fois plus élevé chez les enfants exposés mais ce résultat nécessite d'être confirmé par d'autres études.

Exposition à la carbamazépine, phénobarbital, lévétiracétam, oxcarbazépine, topiramate, clobazépam, gabapentine : pas d'arguments pour une augmentation du risque de TNDP.

Exposition *in utero* à l'acide valproïque : le risque de TNDP est de l'ordre de 4 à 5 fois plus élevé chez les enfants exposés, avec un effet dose marqué (le risque est jusqu'à 8 à 10 fois plus élevé chez les enfants exposés aux doses les plus fortes).

Le suivi de ces enfants sera poursuivi au moins jusqu'à la fin de l'école primaire.

...

Baclofène dans l'alcool-dépendance : publication du [rapport](#) du CSST sur le rapport bénéfice/risque et création d'une [commission consultative mixte](#).

...

Mycophénolate :

- [Actualisation](#) des mesures de réduction du risque lié à l'exposition au cours de la grossesse

- Mise à disposition des [guides et du formulaire d'accord de soins](#) actualisés

- Modification des [recommandations en matière de contraception](#)

...

Fluconazole en forme buvable

(Triflucan® et génériques) :

changement du dispositif d'administration et de l'expression du dosage avec remplacement de la cuillère-mesure par une seringue pour administration orale. Mise à disposition d'un feuillet d'information pour les patients.

...

Rappel de certains médicaments à base de [valsartan](#) suite au signalement d'un défaut qualité affectant certaines spécialités à base de valsartan et de valsartan/hydrochlorothiazide.

Mise en place de [mesures](#) à l'attention des médecins et pharmaciens dans ce cadre.

Publication d'un [questions/réponses](#) à destination des patients sur le rappel de certains médicaments. L'ANSM met à disposition des patients un [numéro vert et un document d'information](#).

...

VIPERFAV® Remise à disposition :

Attention aux différences entre VIPERFAV® et VIPERATAB® et au risque d'erreur médicamenteuse durant la coexistence temporaire ces deux spécialités.

...

Levothyroxine :

L'ANSM publie les résultats des enquêtes nationales de pharmacovigilance sur les spécialités à base de lévothyroxine. Par ailleurs, l'ANSM confirme la bonne qualité de la [nouvelle formule du Levothyrox®](#).

...

Utilisation des [immunoglobulines humaines polyvalentes \(Ig\)](#) dans un contexte de fortes tensions d'approvisionnement :

diffusion d'une note d'information relative à la hiérarchisation des indications afin de respecter les usages prioritaires des Ig pour réserver ces traitements aux patients pour lesquels l'indication est primordiale et justifiée.

...

Esmya® (ulipristal) :

L'ANSM recommande son initiation ou sa poursuite uniquement après discussion des alternatives avec les patientes.

...

Spinraza® (nusinersen) :

Information sur le risque d'hydrocéphalie communicante non reliée à une méningite ou à une hémorragie.

...

Dichlorure de radium-223 (Xofigo®) :

nouvelles restrictions d'utilisation dues à un risque accru de fractures et à un possible risque d'augmentation de la mortalité.

...

Solutions pour perfusion à base de [d'hydroxyéthylamidon \(HEA\)](#) :

maintien des AMM sous réserve du strict respect des conditions d'utilisation

Revue de la littérature

Loens C et al. Néphrologie et Thérapeutique. 2018 Fev ; 55-66.
Néphrotoxicité des antirétroviraux autres que le ténofovir

Certains antirétroviraux (ARV) ont une néphrotoxicité propre et l'atteinte rénale d'un médicament est toujours la résultante d'un ensemble complexe de facteurs permettant à cette néphrotoxicité de s'exprimer. Ainsi, la responsabilité du médicament reste difficile à établir, compte tenu de la présence de l'infection à VIH elle-même ou de pathologies sous-jacentes telles que le diabète, l'hypertension artérielle, la coinfection par le VHC, ou l'insuffisance rénale.

- **Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)** excepté l'abacavir, doivent être prescrits à une moindre dose en cas d'insuffisance rénale chronique. En revanche, les **inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)**, les **inhibiteurs de protéase (IP)**, les **inhibiteurs de fusion (IF)**, les **inhibiteurs de l'intégrase (INI)** et le maraviroc ne font pas l'objet d'une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale.
- **Les INTI** (autres que le ténofovir) peuvent être associés à une **acidose lactique**, par le biais d'une déplétion progressive en ADN mitochondrial et d'un dysfonctionnement de

la chaîne respiratoire oxydative permettant de régénérer l'ATP. Les capacités rénales à réguler le pH sont débordées par la production massive de lactates. Le pouvoir inhibiteur est le plus grand pour la didanosine, suivi par ordre décroissant, de la stavudine, la lamivudine, la zidovudine et l'abacavir. Ils peuvent être également responsables d'une toxicité tubulaire proximale, associée à une fuite urinaire augmentée de phosphate, de glucose, d'acides aminés, de protéines de bas poids moléculaire, de potassium et d'acide urique, et affectant la réabsorption des petites molécules. L'ensemble se traduisant par le **syndrome de Fanconi**, particulièrement fréquent avec le ténofovir, la didanosine, l'abacavir et la lamivudine.

- Concernant **les IP**, l'indinavir peut être associé à la survenue de lithiase urinaire, (tout comme l'atazanavir, dans une moindre mesure) compte tenu de sa faible solubilité au niveau urinaire, et de sa quantité excrétée sous forme inchangée (11%) par cette voie. La précipitation intra-tubulaire de

l'indinavir peut être également responsable de néphrite tubulo-interstitielle, de leucocyturie aseptique ou de cristallurie. Aucune néphrotoxicité n'a été rapportée avec les plus récents IP mis sur le marché (darunavir, fosamprenavir, tipranavir). Enfin, le ritonavir, augmente la créatinine, par inhibition du transporteur MATE1 sans en affecter réellement la clairance, mais seuls 5% du produit sont éliminés par voie rénale.

- Les cas d'atteinte rénale associés aux **INNTI**, **IF** et **INI** restent anecdotiques.

 **Le risque néphrotoxique imputable aux ARV et notamment aux INTI (didanosine, stavudine) et aux IP (indinavir), même s'il est rare, reste d'actualité, principalement du fait de l'existence des toxicités combinées vasculaire et métabolique, associées à l'infection par le VIH et à son traitement.**

Vinogradova Y et al. BMJ 2018;362:k2505
Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care.

Les essais randomisés sur les anticoagulants ont montré la non-infériorité des anticoagulants oraux directs (AOD) par rapport à la warfarine. Les études observationnelles en vie réelle ont porté majoritairement sur des patients avec fibrillation auriculaire (FA) et les études incluant des patients sans FA présentaient des faiblesses.

C'est pourquoi, Vinogradova et al. ont mené une étude prospective de cohorte afin de comparer les risques de saignements majeurs, de mortalité toutes causes confondues, d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de thrombo-embolie veineuse (TEV) associés aux AOD par rapport à la warfarine sur une population avec ou sans FA. Le critère principal était un saignement majeur conduisant à une hospitalisation ou à un décès. Les sites spécifiques du saignement et toutes les causes de mortalité étaient également analysées.

Les données en vie réelle issues de 2 bases de données britanniques de médecine générale ont inclus, entre 2011 et 2016, 132 231 patients sous warfarine, 7 744 sous dabigatran, 37 863 sous rivaroxaban et 18 223

sous apixaban. Ces patients n'avaient pas pris d'anticoagulant dans les 12 mois précédant le début de l'étude. Les analyses statistiques ont été ajustées selon les comorbidités, les antécédents des patients et les médicaments pouvant augmenter les risques.

Chez **les patients avec FA**, comparé à la warfarine, l'apixaban était associé à un risque significativement diminué de 34% pour les saignements majeurs (aHR = 0,66 ; IC 95% 0,54-0,79) et de 60% pour les saignements intra crâniens (0,40 ; 0,25-0,64). Le dabigatran était également associé à une diminution du risque de saignements intracrâniens de 55% (0,45 ; 0,26-0,77).

Chez **les patients sans FA**, comparé à la warfarine, l'apixaban était associé à un risque significativement diminué de 40% pour les saignements majeurs (0,60 ; 0,46-0,79), et de 45% pour les saignements digestifs (0,55 ; 0,36-0,83). Le rivaroxaban était également associé à une diminution du risque de saignements intracrâniens de 46% (0,54 ; 0,35-0,82).

Quant au risque de mortalité toutes causes confondues, il était significativement plus élevé

chez les patients avec ou sans FA sous rivaroxaban, avec un sur-risque respectif de 19% (1,19 ; 1,09-1,29) et 51% (1,51 ; 1,38-1,66). Pour l'apixaban, le sur-risque de mortalité n'est retrouvé que pour les faibles doses, que les patients présentent ou pas une FA (1,27 ; 1,12-1,45 / 1,34 ; 1,13-1,58).

Le risque d'AVC ne diffère pas selon l'anticoagulant chez les patients avec et sans FA. Concernant le risque de TEV, les auteurs précisent que les résultats sont à interpréter avec prudence en raison de plusieurs biais (diagnostic incertain, mauvaise classification). Les auteurs relèvent des limites à leur étude notamment le manque d'information sur l'observance, l'automédication ou la précision des indications.

 **Cette large étude observationnelle, menée chez des patients avec ou sans FA, montre des résultats rassurants concernant le profil de sécurité des AOD par rapport à la warfarine et notamment pour l'apixaban (sauf à faible dose).**



CRPV de Nantes

COMITÉ DE RÉDACTION :

Pr Pascale JOLLIET,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, chef de service de pharmacologie clinique, responsable du CRPV

Dr Gwenaëlle VEYRAC, Praticien Hospitalier

Dr Anne-Lise RUELLAN, Praticien Attaché

Dr Caroline JOYAU, Praticien Attaché

Dr Julien MAHE, Praticien Hospitalier

M. Flavien BARGE, interne en pharmacie

CONTACT :

Vous résidez ou exercez dans les départements

44 ou 85 : **CRPV de Nantes**

Tel : 02 40 08 40 96

Fax : 02 40 08 40 97

Email : pharmacovigilance@chu-nantes.fr

CRPV de Angers

COMITÉ DE RÉDACTION :

Pr Bertrand DIQUET,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, chef de service du laboratoire de pharmacologie-toxicologie-pharmacovigilance

Pr Marie BRIET, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, responsable du CRPV

Dr Laurence LAGARCE, Praticien Hospitalier

Dr Delphine BOURNEAU-MARTIN, Praticien Hospitalier Contractuel

Dr Guillaume DRABLIER, Assistant Spécialiste

Mme Anaïs MAURIER, interne en pharmacie

Mme Anne Lise ROLLAND, interne en médecine

CONTACT :

Vous résidez ou exercez dans les départements

49, 53 ou 72 : **CRPV d'Angers**

Tel : 02 41 35 45 54

Fax : 02 41 35 55 02

Email : pharmacovigilance@chu-angers.fr

Vous pouvez aussi notifier la survenue d'un effet indésirable sur le site : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

Le comité rédactionnel de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Suivez nous et testez vos connaissances sur Twitter @reseau_crpv

Dépôt légal à parution
ISSN : 2608-5585

Bulletin rédigé et diffusé par les CRPV d'Angers et de Nantes sans aide de l'industrie pharmaceutique.



MARDI 27 NOVEMBRE 2018
10H00 - 17H00 | AMPHI LARREY - CHU D'ANGERS

ANTI DIABÉTIQUES

Journées Angevines de Pharmacovigilance et Toxicologie



INTRODUCTION
Bertrand Diquet, Service de Pharmacologie-Toxicologie et Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU Angers

PHARMACOLOGIE DES ANTIDIABÉTIQUES
Marie Briet, Service de Pharmacologie-Toxicologie et Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU Angers

INCRÉTINOMIMÉTIQUES
Les incrétonomimétiques : quels effets en surdosage ?
Marion Legeay, Centre antipoison et de Toxicovigilance, CHU Angers

Effets indésirables
Delphine Bourneau-Martin, Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU Angers

ACCIDENTS ET ERREURS MÉDICAMENTEUSES
Ingestion accidentelle d'antidiabétiques oraux : quels risques et quelle prise en charge ?
Gael Le Roux, Centre antipoison et de Toxicovigilance, CHU Angers

Erreurs médicamenteuses et insuline
Julien Mahé, Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU Nantes

Perspectives thérapeutiques sur les hypoglycémies réfractaires
Géraldine Meyer, Centre antipoison et de Toxicovigilance, CHU Angers

METFORMINE
Débat : pour ou contre la prescription de metformine dans les situations cliniques limites ?
Etienne Langer, Service de Diabétologie - Immunologie clinique, Hôpital Cochin, Paris

Interactions médicamenteuses
Guillaume Drablier, Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU Angers

Intérêt de la quantification plasmatique de la metformine
Bénédicte Lelievre, Service de Pharmacologie-Toxicologie, CHU Angers

GROSSESSE ET ALLAITEMENT, quelle prescription?
Laurence Lagorce, Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU Angers

35 euros

Gratuit pour les étudiants et les internes

Inscriptions avant le 12 novembre 2018

Inscription par email, marie.briet@chu-angers.fr dans la limite des places disponibles