

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



N°7
10.
2019

Cas Clinique

Les erreurs médicamenteuses liées aux insulines 2

Médicaments et population à risque

Antalgiques non opioïdes et grossesse 3

Pharmacologie

Immunothérapie anticancéreuse : les CAR T-cells 4

En direct des agences

5

Retour du congrès

*de la Société Française de Pharmacologie
et de Thérapeutique – Lyon – Juin 2019* 7

VIGILANCE

Cas Clinique

Les erreurs médicamenteuses liées aux insulines

L'insuline est un médicament à haut risque dont le maniement peut conduire à des erreurs à l'origine d'événements souvent graves pour le patient. Nous proposons ici deux cas cliniques illustrant ce risque.

Cas cliniques

Homme de 54 ans hospitalisé pour une pleuropneumopathie pour laquelle il bénéficie de lavages pleuraux au sérum physiologique et à l'urokinase (ACTOSOLV®). Quelques minutes après une troisième injection intrapleurale, le patient présente des sueurs puis devient confus avec évolution progressive et rapide des troubles de la vigilance vers un coma. La glycémie est retrouvée à 0,5 mmol/L et l'insulinémie à 315,2 µUI/mL (VN : 2-17). La prise en charge est symptomatique et l'évolution favorable.

Origine de l'erreur : lors de la préparation de l'injection intrapleurale, il y a eu confusion entre

l'UMULINE® (insuline humaine) et l'ACTOSOLV® (urokinase), les deux médicaments étant rangés dans le même réfrigérateur.

Homme de 85 ans hospitalisé devant la survenue d'épistaxis. Son traitement personnel comporte, entre autres, de l'insuline TOUJEO® 300 UI/mL (insuline glargine). Au cours de cette hospitalisation, une erreur s'est produite avec administration de 3 fois la dose d'insuline. Prélèvement dans le stylo à insuline concentré à 300 UI/mL avec une seringue à insuline concentrée faite pour les insulines concentrées à 100 UI/mL. Pas d'impact sur la glycémie mais surveillance glycémique poursuivie sur 24 heures.

Epidémiologie

Des données américaines publiées en 2008 ont montré qu'en milieu hospitalier l'insuline était le médicament le plus fréquemment impliqué dans les erreurs médicamenteuses avec effet indésirable grave, représentant 16% de ces signalements¹. En France, un bilan a été réalisé par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) sur les signalements d'erreurs médicamenteuses avec l'insuline reçus entre 1985 et 2014. Au total, 129 signalements ont été enregistrés dont 114 étaient des erreurs avérées, (médicament administré au patient). Parmi les erreurs avérées*, 73% ont entraîné un effet indésirable, le plus souvent catégorisé comme grave. Les données françaises montrent que les erreurs ne surviennent pas qu'en établissement de santé puisqu'un tiers des signalements concernaient

la ville². Ce bilan objective également l'importante sous-notification eu égard au faible nombre de signalements alors que l'insuline est un médicament couramment utilisé.

Type d'erreur

Toutes les étapes du circuit du médicament sont à risque et les erreurs d'administration avec l'insuline font partie de la liste des événements indésirables graves qui ne devraient jamais arriver définie par l'ANSM. Les différents types d'erreurs principalement retrouvés sont³ :

- l'erreur de médicament du fait de la **similitude avec d'autres médicaments**, notamment pour les formes flacons d'insuline, ou du fait de la confusion entre les noms de spécialités (8 DCI, 4 formes pharmaceutiques soit 43 spécialités commercialisées à ce jour) ou le type d'insuline (insuline ultra-rapide, rapide, lente, semi-lente plus les mélanges d'insuline) ;
- l'**administration d'un dosage inadéquat**. Les prescriptions manuscrites peuvent être à risque avec les ambiguïtés concernant l'abréviation d'« unités internationales » notée « UI » : le « U » mal écrit peut être interprété comme un 0 et le « l » comme un 1. La mauvaise utilisation des dispositifs d'administration d'insuline comme l'utilisation de seringue à tuberculine au lieu des seringues à insuline graduées en UI est un autre facteur de risque ;
- l'**omission de doses** ;
- la **surveillance incorrecte du patient** e.g. une erreur d'interprétation de la glycémie sur le lecteur de glycémie (confusion entre mg/dL et mmol/L).

Le risque d'erreur est accru depuis la commercialisation de spécialités d'insulines fortement concentrées. En 2000, l'Organisation Mondiale de la Santé a recommandé l'uniformisation de la concentration des insulines commercialisées en flacon à une concentration de 100 UI/mL afin de diminuer les risques de confusion avec les flacons d'insuline 40 UI/mL co-existants à l'époque. Cependant depuis 2013, 3 insulines concentrées ont été commercialisées en France sous forme de stylos : TRESIBA® à 200 UI/mL (insuline degludec), HUMALOG® à 200 UI/mL (insuline lispro) et TOUJEO® à 300 UI/mL (insuline glargine). Les erreurs sont liées à des tentatives de conversion non justifiées, à des prélèvements dans les stylos ou à des erreurs de prescription.

Mesures préventives

La sensibilisation à la déclaration des erreurs médicamenteuses et à leur analyse collective est essentielle. Cette analyse permettra de caractériser l'erreur et d'en définir les causes (erreur de pratique, erreur d'utilisation, défaut d'information, similitude des conditionnements) et d'envisager la mise en place d'outils empêchant sa récurrence. Les OMEDIT proposent certains outils comme un module de e-learning sur la prévention des erreurs médicamenteuses liées aux insulines⁴ ou une plaquette reprenant l'ensemble des insulines commercialisées selon la DCI, le type d'action, la forme pharmaceutique et rappelant des informations de bon usage⁵ (Téléchargeable [ici](#)).

La remontée des erreurs via le réseau des CRPV permet plus spécifiquement de mettre en évidence les erreurs pour lesquelles le médicament a été un facteur contributif (dénomination, conditionnement, étiquetage, manque de clarté de la notice, etc...) et d'aboutir à la prise de mesures au niveau national permettant de sécuriser l'utilisation du médicament.

Le potentiel iatrogène de l'insuline est élevé avec des conséquences qui sont souvent sévères et parfois d'issue fatale. La réglementation impose aux établissements de santé la mise en place d'actions préventives de façon prioritaire, mais les erreurs surviennent aussi en soins primaires et l'ensemble des professionnels de santé est concerné. La sensibilisation de l'ensemble des acteurs, y compris les patients, à la déclaration des erreurs médicamenteuses au réseau de pharmacovigilance ou aux cellules de gestion de risque des établissements (selon les cas) est essentielle. Le fait de déclarer une erreur avérée*, une erreur potentielle** ou un risque d'erreur*** est utile pour mettre en place des mesures correctives et réduire le risque de récurrence de cet événement indésirable.

* **erreur avérée** : erreur résultant de l'administration au patient d'un médicament erroné, d'une dose incorrecte, par une mauvaise voie ou selon un mauvais schéma thérapeutique.

** **erreur potentielle** : une erreur s'est produite, mais le médicament n'est pas parvenu jusqu'au patient.

*** **risque d'erreur** : circonstance ou événement susceptibles de provoquer une erreur.

Références

¹ Pennsylvania Patient Safety Authority. Focus on high-alert medications. Pa Patient Saf Advis.

2004;1(3):6. | ² ANSM, Groupe de travail Erreurs Médicamenteuses. 2014. www.ansm.sante.fr |

³ ISMP Guidelines for Optimizing Safe Subcutaneous Insulin Use in Adults. 2017. www.ismp.org |

⁴ http://www.omedit-centre.fr/insuline_web_gen_web/co/Insuline_Never_Event_web.html |

⁵ http://www.omedibretagne.fr/lrportal/documents/138946/253674/Plaquette_info_insuline_14062018.pdf/db1af814-f281-4b55-9534-de2a93e20a3a

Médicaments et population à risque

Antalgiques non opioïdes et grossesse

Les situations algiques rencontrées durant la grossesse sont diverses. Selon Ferreira et al, une mauvaise prise en charge de la douleur est associée à une augmentation du risque de menace d'accouchement prématurée et à un taux plus élevé de naissances prématurées. Il convient donc de ne pas sous-traiter une patiente algique par crainte du risque malformatif. Les mesures non pharmacologiques sont à envisager en 1^{ère} intention. Si un antalgique est nécessaire durant la grossesse, il conviendra de privilégier les molécules les plus anciennes bénéficiant d'un recul suffisant, en monothérapie, à la dose efficace la plus faible et sur une faible durée de traitement.

Paracétamol

Les études effectuées chez l'Animal ou l'Homme n'ont pas mis en évidence de tératogénicité ou d'effet fœtotoxique, les études récentes étant à ce jour insuffisamment étayées pour remettre en cause son utilisation pendant la grossesse. Il peut être associé à d'autres agents comme co-analgésiques.

Deux publications récentes rapportent plusieurs cas de fermeture (ou striction) du canal artériel fœtal après exposition in utero au paracétamol en monothérapie en fin de grossesse (Becquet et al. Pediatrics. 2018 : 142 ; Shierz et al. Pediatrics. 2018 : 141.). A l'issue de ces deux observations, une revue de la littérature a été effectuée, permettant de colliger 25 cas décrits. La causalité entre la fermeture (ou striction) prématurée du canal artériel et la prise de paracétamol pendant la grossesse ne peut être écartée. Le mécanisme n'est pas parfaitement connu mais il pourrait s'expliquer par l'action inhibitrice de la COX-2 périphérique sur la synthèse des prostaglandines périphériques. Néanmoins, selon le groupe de travail Reproduction, Grossesse et allaitement de l'ANSM, compte tenu de la rareté des cas et d'une gravité associée peu importante (absence de malformation in utero ou déclenchement d'accouchement, striction visualisée à l'échographie), le paracétamol reste l'antalgique de 1^{er} choix. Dans l'attente d'une confirmation par d'autres études, l'utilisation du paracétamol au 3^e trimestre de grossesse devrait être aussi limitée que possible, en ne dépassant pas 3 g/jour pour une durée la plus courte possible.

Le paracétamol est l'antalgique de première intention utilisable pendant toute la grossesse en respectant la posologie journalière préconisée (3 gr/jour).

AINS

Les prostaglandines sont impliquées dans la génération d'enzymes protéolytiques, responsables de la rupture du follicule dominant et de la libération de l'ovule. Une infertilité réversible est documentée dans quelques études et séries de cas. Il est admis que les AINS n'augmentent pas le risque malformatif global. Les données sont rassurantes et nombreuses pour l'ibuprofène, le naproxène et le diclo-

fénac. Par contre, les AINS peuvent entraîner la fermeture *in-utero* du canal artériel ce qui peut provoquer une hypertension pulmonaire et une insuffisance cardiaque droite chez le nouveau-né. Des décès *in-utero* ou postnatals ont aussi été rapportés. Une méta-analyse de 8 études a conclu à un risque de fermeture du canal artériel *in-utero* 15 fois plus élevé à la suite d'une exposition aux AINS au troisième trimestre. Le risque de constriction du canal artériel est lié à l'âge gestationnel, et à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (PGE2 et PGI2, agents vasodilatateurs les plus importants pour le maintien de l'ouverture du canal artériel) par les AINS. Cet effet peut s'observer dès la 4^e heure après une prise unique et ne dépend pas de la dose. Une prise prolongée (plusieurs jours) peut avoir un effet rénal chez le fœtus (oligohydramnios, insuffisance rénale sévère). Une utilisation à la fin du deuxième ou au troisième trimestre comporte aussi un risque de syndrome de détresse respiratoire, d'hémorragie intraventriculaire, de dysplasie bronchopulmonaire et d'entérocolite nécroscante chez le nouveau-né. Le risque est d'autant plus élevé lorsque la prise est proche de la naissance de l'enfant.

Les informations sont limitées aux données animales pour les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 ou Coxibs (célécoxib, étoricoxib), qui évoquent un effet tératogène possible pour le célécoxib (hernie diaphragmatique et malformations cardiovasculaires) et l'étoricoxib (malformations cardiovasculaires). Ils sont par conséquent, contre-indiqués pendant toute la grossesse.

Au 1^{er} trimestre, en cas de découverte d'une grossesse chez une femme traitée par un AINS les données sont rassurantes, sauf pour les coxibs contre-indiqués pendant toute la grossesse. Si le recours à un AINS est jugé nécessaire au 1^{er} trimestre, il faut préférer l'ibuprofène, le naproxène ou le diclofénac en raison d'un plus grand recul d'utilisation. A partir de la 24^e SA, tous les AINS sont formellement contre-indiqués, quelles que soient la dose et la voie d'administration et toute femme enceinte doit être clairement informée des risques de ces médicaments en automédication.

Aspirine

Aux doses ≥ 300 mg/j, l'aspirine a des propriétés anti-inflammatoires, mais les autres AINS lui sont alors préférés. Comme avec les autres AINS, une augmentation du risque de FCS a été évoquée, cet effet n'étant cependant significatif que pour des prises d'aspirine à proximité de la conception. Selon les résultats de l'exposition de plusieurs milliers de grossesse au cours du 1^{er} trimestre, le risque global de malformation n'augmente pas pour une prise à ce stade. Compte tenu de son mécanisme d'action, le risque fœtal et néonatal est commun à celui des autres AINS. Ainsi, le risque d'hypertension artérielle pulmonaire par fermeture prématurée du canal artériel a été confirmé avec l'aspirine. Le risque de mort fœtale et d'atteinte rénale fœtale (oligoamnios, anamnios) ou néonatale (insuffisance rénale parfois irréversible) a été considéré pour des doses supérieures à 500 mg/j. Des anomalies de l'hémostase maternelle et du nouveau-né ont aussi été décrites pour des prises dans les jours précédents l'accouchement. Des hémorragies intracrâniennes ont été observées chez des nouveau-nés dont les mères avaient pris de l'aspirine au cours de la dernière semaine de grossesse. Enfin, des doses élevées d'aspirine ont été associées à un allongement de la durée de la grossesse et du travail.

Utilisée en respectant les doses thérapeutiques, l'aspirine peut être associée à des complications pendant la grossesse, le travail et l'accouchement. Au total, au 1^{er} trimestre et jusqu'à 23 SA, l'aspirine peut être proposée en seconde intention, en cas d'échec du paracétamol, mais pour une courte durée. A partir de 24 SA, l'aspirine > 500 mg/j est formellement contre-indiquée, comme tous les AINS.

Nefopam

Il n'est pas tératogène chez l'Animal. Cependant, en l'absence de données cliniques et en raison d'un effet atropinique pouvant conduire à des effets indésirables néonataux (tachycardie, distension vésicale, agitation, troubles digestifs avec retard d'émission du méconium) en cas de prise en fin de grossesse, il est préférable de ne pas l'utiliser chez la femme enceinte.

A éviter par prudence (peu de données mais absence d'éléments inquiétants).

Références : Ferreira E, Martin B, Morin C. Grossesse et allaitement guide thérapeutique 2^e ed 2013, ed du CHU Sainte Justine, Montréal ISBN 978-2-89619-606-7 | Hale TW, Rowe HE. Medications and mothers' milk 18^{ème} ed 2019; Hale Publishing L.P. Plano. ISBN 978-0-8261-3558-2 | Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, Forinash AB. Drugs in pregnancy and lactation 11th ed 2017 Wolters Kluwer ISBN 978-1-4963-4962-0 | CRAT : centre de référence sur les agents tératogènes. <https://lecrat.fr> | Micromedex/Drugdex: www.thomsonhc.com/hcs/librarian consulté le 09/10/2019 | REPROTOX[®] in Micromedex[®] (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Accessible à <https://www.micromedexsolutions.com> consulté 09/10/2019 | Schaefer C, et al. Drug during pregnancy and lactation 3th edition. Oxford : Elsevier ; 2015 | GT reproduction, grossesse et allaitement de l'ANSM 01/10/2018 : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6efa454b12f5112e07b7f338eb51bd62.pdf

Pharmacologie

Immunothérapie anticancéreuse : les CAR T-cells

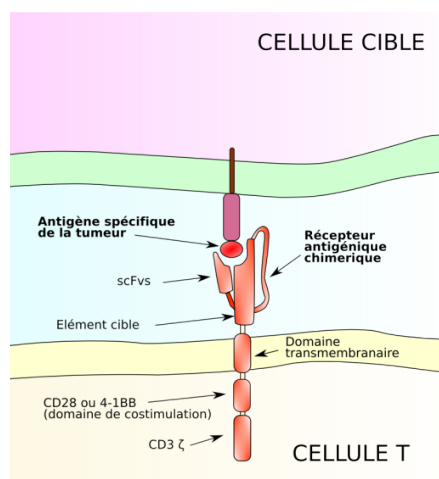
L'immunothérapie constitue l'un des grands axes de développement dans la prise en charge des patients atteints de cancers. Trois types d'immunothérapies ont été développés : l'immunothérapie anti-tumorale passive (anticorps monoclonaux ciblant un antigène tumoral), active (inhibiteurs de point de contrôle immunitaire et interleukines thérapeutiques, cf. *VigiNews* n°3) et adoptive. Cette dernière consiste à reprogrammer *ex vivo* le contenu génique des lymphocytes T du patient afin qu'ils expriment à leur surface un récepteur chimérique ciblant un antigène des cellules tumorales (Chimeric Antigen Receptor T-cells, CAR T-cells).

La production des CAR T-cells requiert plusieurs étapes et le délai de mise à disposition par le laboratoire est de l'ordre de 3 à 4 semaines. Tout d'abord, les leucocytes du patient sont prélevés par cytophérèse et les lymphocytes T isolés. Ces derniers sont modifiés génétiquement avec des vecteurs viraux afin d'exprimer le récepteur chimérique d'intérêt. Les CAR T-cells sont le plus souvent administrées après un conditionnement par chimiothérapie lymphodéplétive (*i.e.*, cyclophosphamide/fludarabine), dans le but de favoriser l'expansion homéostatique *in vivo* des CAR T-cells administrées.

Structure des cellules CAR T

La fraction de liaison du CAR-T cells à la cible antigénique provient d'un fragment d'anticorps (*single-chain variable fragment*, scFv - fragment variable d'immunoglobuline monoclonale sous forme simple brin). La partie intracellulaire peut être composée, du domaine entraînant l'activation lymphocytaire et la réponse cytotoxique (CD3-zeta), d'un ou plusieurs domaines provenant de protéines réceptrices de costimulation (*e.g.*, 4-1BB, CD28) permettant d'améliorer les capacités de prolifération et de survie des cellules CAR T (Figure 1).

Figure 1. Structure d'un récepteur antigénique chimérique (Chimeric antigen receptor, CAR) (schéma inspiré de June et al. NEJM 2018)



Médicaments commercialisés

Il existe 2 spécialités de CAR T-cells, KYMRIAH® (tisagenlecleucel) et YESCARTA® (axicabtagène ciloleucel), qui ont reçu une AMM européenne en août 2018 dans certaines hémopathies en rechute ou réfractaires (Tableau 1). Ces produits ciblent l'antigène CD19 qui est exprimé à tous les stades de la lignée B à l'exception des cellules souches hématopoïétiques. Cette expression presque universelle et spécifique d'une seule lignée en fait une cible de choix pour les CAR T-cells indiquées dans les hémopathies malignes B.

Tableau 1 - Les CAR T-cells commercialisés en France

Spécialités	KYMRIAH®	YESCARTA®
DCI	Tisagenlecleucel	Axicabtagène ciloleucel
ITAM	CD3-zeta	CD3-zeta
Molécule de co-stimulation	4-1BB	CD28
Cible antigénique	CD19	CD19
Indications	LAL-B de l'enfant et du jeune adulte LDGCB adulte	Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules LDGCB adulte
Posologie	Variable selon la spécialité et l'indication Expression en nombre de lymphocytes T viables porteurs de CAR	

Abréviations : CAR, Chimeric Antigen Receptor ; ITAM, Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif ; LAL-B, Leucémie Aigue Lymphoblastique B ; LDGCB, Lymphome Diffus à Grandes Cellules B

Profil de toxicité des cellules CAR T

Le profil de toxicité est dominé par le syndrome de relargage cytokinique (CRS, *cytokine release syndrome*), une neurotoxicité (CRES, *CAR T-cells related encephalopathy syndrome*), le syndrome d'activation macrophagique, des cytopénies prolongées et des infections.

Le CRS est la résultante directe de la reconnaissance des antigènes tumoraux et de l'activation des CAR T-cells, expliquant sa survenue chez la majorité des patients traités. Cette stimulation induit la sécrétion de diverses cytokines recrutant le système monocyte/

macrophage qui va à son tour produire un large spectre de cytokines pro-inflammatoires, dont l'IL-6, à l'origine d'une fièvre et d'une hypotension, principaux symptômes caractérisant le CRS. Le CRS induit par les CAR T-cells présente un phénotype différent de celui associé aux anticorps monoclonaux (*e.g.*, rituximab). En effet, les CRS secondaires à l'administration de CAR T-cells surviennent dans les 2 premières semaines suivant l'administration et peuvent durer 10 jours, justifiant selon sa sévérité l'administration de tocilizumab (anticorps monoclonal anti interleukine-6 récepteur).

Quant au CRES, 3 paramètres permettent de définir son grade : des troubles cognitifs évalués selon l'échelle CARTOX-10, la présence et l'intensité d'une hypertension intracrânienne ainsi que des convulsions ou une faiblesse motrice ou déficit moteur.

Bien qu'il n'y ait pas d'essai randomisé et contrôlé publié à ce jour, les résultats des comparaisons indirectes des essais précoces avec les CAR T-cells sont encourageants quant à leur efficacité. Néanmoins, la HAS reste prudente, soulignant qu'il n'existe pas à ce jour de données d'efficacité et de sécurité à moyen et long terme.

Perspectives

De nombreux essais sont en cours dans différents types de néoplasies même si les résultats sont pour l'heure décevants dans les cancers solides. Afin de se dispenser des délais de mise à disposition inhérents à la production autologue des CAR T-cells, les recherches s'intensifient autour de la préparation de CAR T-cells allogéniques à partir de donneurs sains. L'administration de celles-ci pourrait cependant exposer à un risque de rejet.

Pour aller plus loin : mécanisme d'action

Le scFv des CAR T-cells reconnaît l'antigène tumoral ciblé, réalisant une synapse immunologique conventionnelle. Cette interaction est à l'origine d'une cascade de signalisation conduisant à l'activation et la prolifération des CAR T-cells. Cette activation lymphocytaire entraîne la stimulation de voies de transduction permettant l'exocytose de protéines cytotoxiques (*e.g.*, perforine, granzyme, Fas ligand) et la sécrétion de différentes cytokines (*e.g.*, interleukine-6, interleukine-2, interféron- γ). La synthèse d'IL-2 et d'interféron- γ vont être respectivement responsables de l'activation/survie des lymphocytes T et d'une activation de l'immunité innée. Cette cascade d'événements conduit *in fine* à l'apoptose des cellules tumorales exprimant l'antigène et au recrutement d'autres cellules effectrices afin d'amplifier la réponse anti-tumorale.

Références : RCP KYMRIAH® - base de données publique des médicaments - <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65647882> | Titov et al. The biological basis and clinical symptoms of CAR-T therapy-associated toxicities. *Cell Death Dis.* 2018;9(9):897. | Tokarew et al. Teaching an old dog new tricks: next-generation CAR T cells. *Br J Cancer.* 2019;120(1):26-37. | June et al. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med.* 2018;379(1):64-73 | Maus et al. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for the Community Oncologist. *The Oncologist.* 2016;21(5):608-17. | Yakoub-Agha et al. Prise en charge pratique du syndrome de relargage des cytokines (CRS) post-CAR-T cells chez l'adulte et l'enfant : recommandation de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris).* 2019;106(1, Supplément):S102-9. | Graham C, Jozwiak A, Pepper A, Benjamin R. Allogeneic CAR-T Cells: More than Ease of Access? *Cells.* 2018 Oct 1;7(10)

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.

...

Nifuroxazide (ERCEFURYL® et ses génériques) : Utilisation réservée à l'adulte uniquement sur prescription médicale.

Le nifuroxazide est un anti-diarrhéique ne devant plus être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans et qui est désormais délivré uniquement sur ordonnance. Cette recommandation fait suite à une révision par l'ANSM de la balance bénéfice-risque du nifuroxazide. La décision repose sur les éléments suivants :

- en France, la majorité des diarrhées infectieuses est d'origine virale et le nifuroxazide n'a pas montré d'intérêt clinique dans le traitement de ce type d'affections ;
- les études cliniques menées chez l'enfant sont limitées et l'usage du nifuroxazide pour cette catégorie de population reposait essentiellement sur une extrapolation des données obtenues chez l'adulte ;
- les données de pharmacovigilance montrent un profil d'effets indésirables marqué par des effets immuno-allergiques (choc anaphylactique, œdème de Quincke) très rares mais parfois graves, survenant notamment chez l'enfant ainsi que des toxidermies, des photosensibilités et des atteintes hématologiques.

Il est rappelé que dans la majorité des cas, les diarrhées guérissent sans traitement médicamenteux. La prise en charge chez le petit enfant repose essentiellement sur l'administration de solutés de réhydratation orale.

...

Daratumumab (DARZALEX®) : risque de réactivation du virus de l'hépatite B.

Le daratumumab est un anticorps monoclonal humain qui est un puissant inhibiteur de la croissance *in vivo* des cellules tumorales exprimant le CD38. Il est indiqué soit en association soit en monothérapie dans le myélome multiple.

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ont été rapportés chez des patients traités par daratumumab dans les essais cliniques et en post commercialisation. La plupart des cas étaient considérés non graves, bien que des cas d'issue fatale de réactivation du VHB aient été rapportés. Presque tous les cas sont survenus durant les six premiers mois de traitement. Certains facteurs de risque ont été observés : antécédent de greffe autologue de cellules souches, administration antérieure ou concomitante d'un traitement immunosuppresseur, et patients vivants ou originaires de régions avec une forte prévalence du VHB. Ainsi tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage d'infection par le VHB avant l'initiation d'un traitement par daratumumab. Les patients déjà sous traitement par daratumumab

et pour lesquels la sérologie au VHB n'est pas connue doivent également être dépistés.

Pour les patients ayant une sérologie positive au VHB, une surveillance clinique et biologique des signes de réactivation doit être réalisée pendant le traitement et poursuivie au moins six mois après l'arrêt du traitement par daratumumab. Une consultation chez un médecin spécialisé dans le traitement des infections au VHB doit être envisagée, si nécessaire.

Chez les patients présentant une réactivation du VHB, le traitement par daratumumab doit être arrêté et un médecin spécialisé dans le traitement des infections par VHB doit être consulté. La reprise du traitement chez les patients pour lesquels la réactivation du VHB est correctement contrôlée doit être discutée avec un médecin spécialisé dans la prise en charge du VHB.

...

Tocilizumab (ROACTEMRA®) : risque rare d'atteintes hépatiques graves, y compris d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une greffe.

Le tocilizumab, inhibiteur de l'IL-6, est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'artérite à cellules géantes chez les patients adultes, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et de l'arthrite juvénile idiopathique systémique.

Des cas graves de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, y compris des cas d'insuffisance hépatique aiguë, d'hépatite et d'ictère, nécessitant dans certains cas une transplantation hépatique, ont été observés chez des patients traités par tocilizumab. Ces événements sont survenus entre 2 semaines et plus de 5 ans après le début du traitement par tocilizumab avec un délai médian de 98 jours. La fréquence des hépatotoxicités graves est considérée comme rare dans les essais cliniques. Les recommandations suivantes sont rappelées :

- Les enzymes hépatiques ALAT et ASAT doivent être contrôlées toutes les 4 à 8 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement, puis toutes les 12 semaines par la suite.
- L'instauration d'un traitement par tocilizumab doit être effectuée avec précaution chez les patients présentant des ALAT ou ASAT > 1,5N. Le traitement n'est pas recommandé chez les patients présentant des ALAT ou des ASAT > 5N. Si des anomalies des enzymes hépatiques sont identifiées, une modification de la posologie (réduction, interruption ou arrêt du traitement) de tocilizumab peut être nécessaire (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit).
- Les patients doivent être incités à consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des signes d'atteinte hépatique.

Ces mises à jour ne s'appliquent pas lorsque le tocilizumab est indiqué dans le traitement du syndrome de relargage de cytokines.

...

Traitement de tumeurs de la vessie : l'ANSM rappelle les recommandations de prise en charge des patients à la suite de l'arrêt de commercialisation d'IMMUCYST® (BCG intravésical) fin juillet 2019.

Dans le contexte d'arrêt de commercialisation de l'IMMUCYST® (souche Connaught), l'ANSM précise que le médicament BCG MEDAC® (souche RIVM) constitue une alternative pour les patients en France et rappelle les recommandations de prise en charge des patients bénéficiant d'une BCG thérapie.

Une autre spécialité est également importée du Canada de manière transitoire : ONCOTICE (souche Tice).

- **La durée de prescription** de la BCG thérapie établie dans les recommandations publiées en 2018 n'est pas modifiée.
- **Les patients qui doivent débiter une BCG thérapie** peuvent le faire avec l'une ou l'autre des souches disponibles mais ne doivent pas en changer durant les 6 premières instillations. La programmation des 6 instillations hebdomadaires du traitement d'induction fait l'objet d'une commande d'un lot par la pharmacie hospitalière. La même souche sera ainsi utilisée pour tout le traitement d'induction.
- **Le traitement d'entretien des patients qui ont été traités en induction et ayant commencé leur traitement d'entretien par BCG avec l'IMMUCYST®** peut être poursuivi en utilisant une autre souche. Le plus important est le respect de la durée de traitement recommandée. Il n'y a pas de risque à changer de traitement en cours de phase d'entretien.

L'ANSM rappelle que des BCGites peuvent survenir avec les BCG thérapies. L'attention des praticiens est attirée sur le fait que **les modalités de reconstitution de BCG MEDAC® diffèrent de celles d'IMMUCYST®.**

...

FLAMMAZINE® (crème de sulfadiazine argentine) : ne pas utiliser sur les plaies autres que les brûlures, et réserver son utilisation à l'adulte et l'enfant de plus de 2 mois.

L'ANSM a procédé à une réévaluation du rapport bénéfice/risque de FLAMMAZINE® qui est désormais restreinte **aux adultes et aux enfants de plus de 2 mois** en raison du risque de passage systémique accru chez les enfants de moins de





2 mois qui expose au risque de complications générales des sulfamides (effets cutanés, leucopénie, neutropénie, agranulocytose, argyrie et insuffisance rénale). La crème ne doit plus être utilisée dans le traitement d'appoint des affections dermatologiques primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter, le bénéfice clinique de la spécialité n'étant pas démontré en l'absence d'étude comparative méthodologiquement rigoureuse versus placebo ou traitement actif. L'indication est restreinte à **la prévention et au traitement des infections dans le cadre de la prise en charge des brûlures à partir du second degré**. Pendant la grossesse, l'utilisation de la FLAMMAZINE® est possible uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique, et plus particulièrement durant le 3^{ème} trimestre de la grossesse, en raison d'un risque potentiel d'ictère grave voire nucléaire chez le nouveau-né par déplacement de la bilirubine. L'allaitement est contre-indiqué si l'enfant a moins d'un mois en raison de l'immaturité de son système enzymatique et du risque consécutif d'ictère nucléaire et si l'enfant est atteint d'un déficit en G6PD, afin de prévenir la survenue d'une hémolyse.

...
Fébuxostat : risque accru de mortalité cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues, en cas d'antécédents de maladie cardiovasculaire majeure.

Le fébuxostat est un agent inhibiteur de la xanthine-oxydase diminuant ainsi l'uricémie. Il est plus précisément indiqué dans l'hyperuricémie chronique dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit (incluant des antécédents ou la présence de tophus et/ou d'arthrite goutteuse).

L'étude CARES de phase IV est une étude multicentrique de non-infériorité, randomisée et en double aveugle menée chez plus de 6 000 patients. L'objectif était d'évaluer la sécurité cardiovasculaire (CV) du fébuxostat et de l'allopurinol chez des patients atteints de goutte et de comorbidités CV. Le critère d'évaluation principal était le délai de survenue du premier événement cardiovasculaire majeur (MACE), un composite d'infarctus du myocarde non fatals, d'AVC non fatals, de décès de cause CV et d'angor instable avec une revascularisation

coronnaire en urgence. En analysant les composants individuels de MACE (critère d'évaluation secondaire), le taux de décès de cause CV était significativement plus élevé avec le traitement par fébuxostat qu'avec le traitement par allopurinol (4,3 % par rapport à 3,2 % de patients ; HR 1,34 ; IC à 95 % 1,03-1,73). Les taux des autres événements MACE étaient similaires dans les groupes fébuxostat et allopurinol. Le taux de mortalité toutes causes confondues était également significativement plus élevé avec le traitement par fébuxostat qu'avec le traitement par allopurinol (7,8 % par rapport à 6,4 % des patients ; HR 1,22 ; IC à 95 % 1,01-1,47), principalement en raison du taux plus élevé de décès de cause CV dans ce groupe.

En Europe, l'étude de phase IV FAST (Febuxostat vs Allopurinol Streamlined Trial) a été requise par les autorités réglementaires européennes dans l'optique d'évaluer le profil de sécurité du fébuxostat en comparaison avec l'allopurinol chez des patients présentant une hyperuricémie symptomatique chronique et un facteur de risque CV. L'étude est actuellement en cours et les résultats sont attendus avant le deuxième trimestre 2020.

Le traitement par fébuxostat chez des patients présentant une maladie CV majeure préexistante (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou angor instable) doit être évité, sauf si aucune autre option thérapeutique n'est appropriée.

...
Fingolimod (GILENYA®) : nouvelle contre-indication chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.

Les données de sécurité liées à l'utilisation pendant la grossesse suggèrent que le risque de malformations congénitales majeures est deux fois plus élevé chez les nourrissons nés de mères exposées au fingolimod pendant la grossesse que celui observé dans la population générale (2-3% ; EUROCAT).

...
Nutrition parentérale : les produits doivent être protégés de la lumière pour réduire les risques d'effets indésirables graves chez les nouveau-nés prématurés.

Durant leur administration à des nouveau-nés et à des enfants de moins de 2 ans, les produits de nutrition parentérale contenant des acides aminés et/ou des lipides doivent être protégés de la lumière (conditionnements et dispositifs d'administration) afin d'éviter la formation de peroxydes et d'autres produits de dégradation. Les nouveau-nés prématurés sont la population la plus à risque car ils sont considérés à haut risque de stress oxydatif.

...
Polysulfate de pentosan sodique (ELMIRON®) : risque de maculopathie pigmentaire.

De rares cas de maculopathies pigmentaires ont été rapportés dans la littérature avec le polysulfate de pentosan sodique, en particulier en cas d'utilisation au long cours ou de fortes posologies (plus de 100mg 3 fois par jour). Dans ce contexte, les patients doivent régulièrement effectuer un examen ophtalmologique afin de détecter précocement une maculopathie pigmentaire et consulter rapidement un médecin en cas de changements visuels.

...
Modification des conditions de prescription et délivrance de certaines biothérapies utilisées dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques en rhumatologie, gastroentérologie, dermatologie, ophtalmologie.

La première prescription des biothérapies concernant l'adalimumab, l'étanercept, le golimumab, le certolizumab pegol et l'anakinra doit être établie par un spécialiste en milieu hospitalier, mais le traitement peut être renouvelé en ville par un spécialiste.

...
OXYCODONE (chlorhydrate) RENAUDIN® 1 mg/mL et 10 mg/mL, solutions pour perfusion déjà diluées en poches pour perfusion : mise à disposition et informations importantes sur le bon usage.

Les conditions de prescription et de délivrance sont celles d'un stupéfiant. Des règles de sécurisation du stockage ainsi que de prévention aux risques d'erreur sont à prendre en compte pour ces spécialités contenant de l'oxycodone.

Retour du congrès

de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique – Lyon – Juin 2019

Effets neurologiques du linézolide (CRPV de Paris-Cochin, Turker et al.)

Le linézolide, commercialisé en 2001, est un antibiotique de la classe des oxazolidinones. Son spectre se limite aux bactéries Gram positif ce qui lui confère un intérêt important vis à vis des infections aux staphylocoques résistants à la méthicilline. La durée maximale recommandée de traitement est de 28 jours, mais des durées plus longues sont parfois nécessaires comme dans les infections ostéo-articulaires. L'objectif de cette étude était de caractériser les EI (Effet Indésirable) neurologiques liés à l'utilisation du linézolide à partir des cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance. Seuls les cas où le linézolide était seul suspect ont été étudiés.

Au total, 43 notifications ont été incluses dont 4 concernaient des enfants. L'âge médian était de 42 ans [1 mois - 86 ans]. La durée médiane du traitement était de 35 jours [2 - 1 095]. Les neuropathies périphériques (y compris paresthésie et dysesthésie) ont été les effets les plus fréquents (n = 25 ; 58 %) avec un délai médian d'apparition de 46 jours [3 - 364]. Une récupération totale ou partielle a été signalée dans 12 cas (48 %) ; pour 5 cas dans la semaine suivant l'arrêt du linézolide, ou au plus tard 5 mois après. Les autres EI neurologiques retrouvés fréquemment étaient les troubles convulsifs (n = 6) dont 5 jugés graves. Le délai d'apparition était précoce après le début du linézolide, entre 2 et 10 jours. D'autres effets neurologiques (n=12) rapportés étaient des céphalées, des neuropathies optiques, un goût métallique ou des acouphènes.

Cette étude confirme la survenue de troubles neurologiques avec le linézolide avec notamment des convulsions, qui surviennent généralement dans les premiers jours suivant l'initiation de l'antibiotique. En revanche, la durée de traitement semble être un facteur favorisant de survenue des neuropathies périphériques.

Effets nocifs de l'exposition prénatale aux IEC et aux ARA II. (CRPV de Tours, Jonville-Bera et al.)

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) sont **contre-indiqués après le premier trimestre** en raison du risque de fœtopathie grave (retard de croissance intra-utérin, hypoplasie pulmonaire, dysplasie tubulaire rénale, oligohydramnios, hypocalvaria et déformation des membres). En 2008, l'ANSM a rappelé cette contre-indication aux prescripteurs, en précisant que ce risque doit être pris en considération dès l'instauration du traitement chez les femmes en âge de procréer. Les auteurs ont analysé les cas de grossesses enregistrés dans la base nationale de Pharmacovigilance après ce rappel et ce jusqu'à fin

2017. Sur cette période de 10 ans, 29 cas ont concerné une exposition à un ARA II et 6 à un IEC. Le traitement par l'antihypertenseur était déjà pris avant le début de la grossesse pour 30 femmes, débuté durant la grossesse pour 3 d'entre-elles, une patiente s'était automédiquée et un cas relevait d'une erreur médicamenteuse. L'IEC ou l'ARA II a été interrompu au cours du deuxième (52 %) ou du troisième (24 %) trimestre et a été maintenu jusqu'à l'accouchement chez 6 femmes (durée médiane d'exposition de 26 semaines). Parmi les évolutions de grossesse connues, ont été retrouvées 3 morts fœtales liées à un anamnios et 7 interruptions médicales de grossesse du fait d'un oligoamnios ; 22 femmes ont accouché dont 9 prématurément. Quatre nouveau-nés sont décédés entre 1 et 22 jours. Les anomalies suivantes étaient retrouvées : insuffisance rénale et/ou anomalie rénale (n=18), hypoplasie pulmonaire (n=15), retard de croissance intra-utérin (n=7), hypoplasie des os de la voûte crânienne (n=6) et/ou déformation des membres (n=5).

Cette série de cas montre que malgré la contre-indication et les rappels réguliers de l'ANSM, les ARA II et les IEC ne sont pas toujours interrompus dès le 1^{er} trimestre de la grossesse et continuent d'être prescrits aux femmes enceintes malgré leurs effets fœtotoxiques. La prescription d'une autre classe d'antihypertenseur doit donc être privilégiée chez les femmes en âge de procréer.

Ticagrelor et apnée du sommeil (CRPV de Grenoble, Revol et al.)

En 2016, Giannoni et al¹ ont rapporté quatre cas de syndrome de Cheyne-Stokes suite à l'introduction de ticagrelor. Suite à cette série de cas, les auteurs ont réalisé une étude de disproportionnalité (étude cas-non cas) dans VigiBase® pour évaluer l'association entre l'anti-agrégant plaquettaire ticagrelor, les dyspnées (effet déjà connu) et les apnées centrales du sommeil. Un total de 2 665 cas de dyspnée et 28 cas d'apnée du sommeil ont été retrouvés chez des patients traités par ticagrelor, avec un ROR respectivement de 8,26 (IC95% 7,92-8,62) et 4,16 (IC95% 2,87-6,03). Aucun signal similaire n'a été retrouvé avec les autres antiagrégants plaquettaires (clopidogrel, prasugrel et aspirine).

Le ticagrelor pourrait induire un dérèglement de la respiration par son action antagoniste sur les récepteurs P2Y12 centraux exprimés au niveau des commandes centrales de la respiration, comme cela a été initialement suspecté¹. Cependant, comme le ticagrelor n'est pas connu pour traverser la barrière hémato-encéphalique, il pourrait induire des dyspnées et des apnées du sommeil en agissant sur les fibres nerveuses de type C pulmonaires².

Selon les auteurs, ces résultats sont en faveur d'un signal de sécurité concer-

nant l'association ticagrelor et la survenue d'apnée du sommeil et confirment les observations de dyspnée décrites précédemment avec cet anti-agrégant plaquettaire. Il semble nécessaire d'estimer plus précisément l'incidence des apnées centrales du sommeil, leur persistance ou non et leurs conséquences potentielles.

¹ Giannoni A. et al. Cheyne-Stokes respiration, chemoreflex, and ticagrelor related dyspnea. *N. Engl. J. Med.* (2016) 375 1004–1006.

² Cattaneo M., Faioni E.M. Why does ticagrelor induce dyspnea? *Thromb Haemost* (2012) 108 1031–1036.

Gabapentinoïdes et apnées du sommeil. (CRPV de Grenoble, Revol et al.)

Revol et al, avaient décrit en 2018 un signal entre le baclofène et le syndrome d'apnée du sommeil (SAS)¹. En raison de la similitude structurelle entre la gabapentine (un analogue du GABA renforçant la synthèse du GABA) et le baclofène (agoniste du récepteur GABA_B d'action centrale), la gabapentine aurait des effets «baclofène-like». Les auteurs ont émis l'hypothèse que les gabapentinoïdes, pourraient être associés au SAS. Suite à ce constat, une étude de disproportionnalité a été réalisée afin d'évaluer l'association entre anti-épileptiques et la survenue d'un syndrome d'apnée du sommeil à partir de VigiBase®.

Seuls les ROR de la gabapentine - 2,61 [IC 95%: 2,08-3,27] et de la prégabaline - 2,42 [IC95% 2,02-2,89] étaient significatifs. Soixante-seize cas de SAS pour la gabapentine et 123 pour la prégabaline ont été inclus dans cette étude.

Selon les auteurs, ces résultats objectivent un signal de sécurité en faveur d'un risque d'apnées du sommeil avec des agonistes du GABA. Par ailleurs, l'utilisation des gabapentinoïdes est plus fréquente chez les personnes plus âgées présentant de nombreuses comorbidités et souvent traitées par opioïdes et / ou benzodiazépines², ce qui constitue des facteurs de risque d'apnée du sommeil. Les gabapentinoïdes doivent être administrés avec prudence et sous surveillance, en particulier chez les patients présentant des troubles de la respiration et du sommeil, ou un traitement associé par des opioïdes ou des benzodiazépines.

¹ Revol B. et al. Baclofen and sleep apnoea syndrome: analysis of VigiBase, the WHO pharmacovigilance database. *Eur. Respir. J.* (2018) 51 pii: 1701855.

² Johansen M.E. Gabapentinoid Use in the United States 2002 Through 2015. *JAMA Intern. Med.* (2018) 178 292–294.



CRPV de Nantes

COMITÉ DE RÉDACTION :

Pr Pascale JOLLIET,

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

Dr Gwenaëlle VEYRAC, Praticien Hospitalier, responsable du CRPV

Dr Anne-Lise RUELLAN, Praticien attaché

Dr Caroline JOYAU, Praticien attaché

Dr Julien MAHE, Praticien Hospitalier

Mr Bérenger LARGEAU, 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 Marie BRIET, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier,
chef de service du laboratoire de pharmacologie-toxicologie-
pharmacovigilance, responsable du CRPV

Dr Laurence LAGARCE, Praticien Hospitalier

Dr Delphine BOURNEAU-MARTIN, Praticien Hospitalier

Dr Guillaume DRABLIÉ, Praticien attaché

Dr Marina BABIN, Assistante spécialiste

Mme Norah ANTHONY, Interne en santé publique

Mr Louis VINCENT, Interne en pharmacie

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

À VOS AGENDAS :

Le 6 février 2020 à l'amphi LARREY - CHU Angers -
Journées Angevines de Pharmacologie Toxicologie
sur le thème **Médicaments et personnes âgées**
en collaboration avec l'équipe de gériatrie du CHU

Contacts:

lybarreau@chu-angers.fr

marie.briet@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.