

# Echos De Pharmacovigilance

Régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand-Est

## Edito

Chers lectrices et lecteurs,

Après un été marqué par les fortes chaleurs ainsi que leurs conséquences sur l'utilisation des médicaments et leurs effets indésirables, nos missions de pharmacovigilance se poursuivent, rythmées par la médiatisation de certaines informations avec, entre autre, le retrait des lots de valsartan, les articles de presse générale sur le paracétamol, l'acétate de cyprotérone (Androcur® et ses génériques) et le risque de méningiome. Ce dernier point avait été abordé lors d'un précédent numéro (n°14, mars 2016).

Tout en essayant de coller à l'actualité, un prochain numéro spécial de votre bulletin sur les antalgiques est en préparation avec l'objectif de remplir au mieux notre mission d'information. Vous trouverez dans ce bulletin un article sur le bon usage de la ceftriaxone (ne plus administrer par voie sous cutanée !), une mise au point sur le risque de réactivation du virus de l'hépatite B en relation avec la prise de traitements immunosuppresseurs ou autres thérapeutiques immunomodulatrices. Et, comme habituellement, un cas clinique, avec cette fois un cas de pneumopathie et de myocardite septiques au cours d'un traitement par dénosumab et... les principales alertes sanitaires récentes.

Bonne lecture !

CRPV de Reims



### DANS CE NUMÉRO :

Alertes	2-3
Ceftriaxone par voie sous-cutanée : non recommandée depuis des années, mais pourtant encore utilisée !	3-4
Risque de réactivation du virus de l'hépatite B induit par les médicaments	4-5
Dénosumab (Prolia® et Xgeva®) et infections	6

Le Centre de Pharmacovigilance de votre territoire d'intervention (correspondant aux anciennes régions) :

- **répond à vos questions sur le médicament** (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),
- **recueille et expertise** les suspicions d'effet indésirable médicamenteux.

Nous vous rappelons que tout **effet indésirable** suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de **surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse** ainsi que les effets indésirables liés à une **exposition professionnelle** doivent être notifiés à votre CRPV.

Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.



## Alertes des Autorités de Santé

### Retraits de lot de plusieurs spécialités de Valsartan

En juillet, l'ANSM a été informée d'un défaut qualité affectant certaines spécialités à base de valsartan et de valsartan/hydrochlorothiazide. Il s'agit de la présence d'une impureté liée au processus de fabrication, la N-nitrosodiméthylamine (NDMA), classée comme possiblement cancérigène chez l'homme. Il n'existe pas de risque aigu pour le patient.

Un rappel des lots des spécialités impactées par ce défaut a été mis en œuvre sur l'ensemble du territoire européen à compter du 06/07/2018. La liste des médicaments concernés par le retrait de lots est disponible sur le site de l'ANSM.

Il est également rappelé l'importance de ne pas arrêter le traitement, mais de consulter son médecin traitant.

Dans ce contexte de retrait massif, une tension d'approvisionnement en médicaments à base de valsartan est à prévoir. L'ANSM recommande donc de ne plus initier de traitement par valsartan. En cas de renouvellement, les médecins doivent réserver les médicaments à base de valsartan uniquement à certains patients (ayant une insuffisance cardiaque non contrôlée par un autre sartan, en période post-infarctus du myocarde, ayant une hypertension artérielle équilibrée grâce à une polythérapie comportant du valsartan). Pour les autres patients, les médecins doivent envisager un autre traitement.

### Androcur® (acétate de cyprotérone) et génériques : risque de méningiome lors d'une utilisation prolongée

Le risque de méningiome secondaire au traitement par acétate de cyprotérone est connu et mentionné dans la notice du médicament depuis 2011 suite à un signal européen lancé par la France en 2009. De nouvelles données indiquent que le risque de méningiome est multiplié par 7 pour les femmes traitées par de fortes doses sur une longue période (plus de 6 mois) et par 20 après 5 années de traitement.

Lors d'une prochaine réunion du comité d'experts indépendants qui aura lieu le 1er octobre, la place de cette spécialité dans la stratégie thérapeutique sera réévaluée.

### Zelboraf® (vemurafenib) / Cotellic® (cobimetinib) : Rappel du risque d'atteinte oculaire et de sa prise en charge

Le risque d'atteinte oculaire du vemurafenib et du cobimetinib est bien identifié. Néanmoins, une enquête nationale de pharmacovigilance conduite par le CRPV de Besançon a mis en évidence des retards de diagnostic et/ou de prise en charge ayant une incidence sur le pronostic visuel du patient. Chez des patients traités par vemurafenib (avec ou sans cobimetinib), l'hypothèse médicamenteuse doit rapidement être évoquée devant des symptômes évoquant une uvéite, une occlusion veineuse de la rétine ou une rétinopathie et une adaptation de traitement devra être discutée le cas échéant. Un examen ophtalmologique doit être réalisé rapidement en cas de survenue d'un trouble de la vision ou d'un œil rouge ou douloureux.

### Fluconazole en forme buvable : la cuillère-mesure est remplacée par une seringue pour administration orale

Il existe deux spécialités de fluconazole buvable de concentrations différentes, pour lesquelles le dosage est désormais exprimé en mg/mL : Triflucan® 10 mg/mL (et ses génériques) et Triflucan® 40 mg/mL. Depuis le 25 juin 2018, la cuillère mesure utilisée pour administrer ces produits est remplacée par une seringue pour administration orale. Cette seringue est graduée par palier de 0.1 mL pour permettre une posologie plus précise.

Afin d'éviter toute erreur médicamenteuse, cette modification impose désormais aux prescripteurs de prescrire en mL et de préciser la concentration (10mg/mL ou 40 mg/mL) sur l'ordonnance de fluconazole.

### Valproate et dérivés : contre-indication pendant la grossesse

Le valproate de sodium est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf dans des situations exceptionnelles 1) d'épilepsie sans alternative thérapeutique et, 2) chez les femmes en âge de procréer, en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements et si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont respectées.

Ce Programme de Prévention des Grossesses contient notamment la nécessité d'une contraception efficace et la réalisation de tests de grossesse en cas de traitement.

CRPV de Besançon

Toutes les infos sur <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite>

## Ceftriaxone par voie sous-cutanée : non recommandée depuis des années, mais pourtant encore utilisée !



La spécialité Rocéphine® (ceftriaxone) a été autorisée dans l'Union Européenne (UE) via des procédures nationales d'autorisation de mise sur le marché (AMM), ce qui s'est traduit par une hétérogénéité de l'information disponible dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP), les étiquetages et les notices selon les pays de commercialisation. Cette situation a conduit à des divergences de pratiques entre les États membres de l'UE, tant en termes d'indications que de voies d'administration.

Le 9 décembre 2011, la Commission européenne a saisi le comité des médicaments à usage humain (CHMP) afin que les AMM de Rocéphine® soient harmonisées au sein de l'UE<sup>1</sup>.

Le 23 janvier 2014, à l'issue de l'examen de ce dossier, il est décidé d'harmoniser plusieurs rubriques dont les suivantes, tant pour le princeps que pour les génériques<sup>1,2</sup>:

- 4.1 Indications thérapeutiques

**Rocéphine® ne doit plus être utilisé dans le traitement de la sinusite, de la pharyngite et de la prostatite (...)**

- 4.2 Posologie et mode d'administration

**Rocéphine® doit de préférence être administré en intraveineuse sur une période de 5 minutes ou par perfusion de 30 minutes minimum, ou bien par injection intramusculaire profonde.**

A cette époque, la voie sous-cutanée (SC) était largement utilisée et il existait même des présentations dédiées avec des libellés explicites. **Or, du fait de la toxicité cutanée locale (nécrose et douleur) de la ceftriaxone, son administration par voie SC n'est plus recommandée<sup>3,4</sup>, le CHMP ayant estimé qu'il n'y avait pas suffisamment de données en faveur de l'utilisation de cette voie d'administration<sup>5</sup>.**

L'harmonisation du RCP, de la notice et de l'étiquetage de Rocéphine® a été effective en France en septembre 2016<sup>3</sup>. Celle des génériques ne l'a été que courant 2018. Ce décalage dans l'implémentation des données a créé une période transitoire inconfortable pour les professionnels de santé habitués à utiliser la voie SC. En effet, elle a été génératrice d'incompréhensions, aboutissant parfois à des situations conflictuelles entre prescripteurs et pharmaciens. Cette situation a été d'autant plus embarrassante que la mesure n'a pas été accompagnée d'une large communication, ce qui explique que tous les professionnels n'étaient pas au fait de la question.

A ce jour, même si tous les RCP des spécialités à base de ceftriaxone sont à jour, il peut subsister quelques supports d'information non réglementaires qui ne le sont pas encore (Vidal®, Doctissimo® et autres bases de données vulgarisées). La vigilance est donc de mise selon la source consultée, avec une attention particulière à porter sur les dates de mise à jour de l'information.

L'exemple de la Rocéphine®, comme celui de nombreux autres médicaments, illustre le fait que les RCP des médicaments sont dynamiques, évoluant au gré des nouvelles informations d'efficacité et/ou de sécurité recueillies tout au long de l'utilisation du produit. Mais il peut s'écouler un délai plus ou moins long entre la décision de modification du RCP, l'implémentation et la diffusion de l'information, ainsi que sa mise en application par les professionnels de santé. D'où l'intérêt de se tenir le plus souvent possible informé notamment *via* les communications des agences réglementaires, les bases de données officielles et les bulletins de Pharmacovigilance (cf. liens Internet ci-dessous). Vous pouvez aussi tout simplement adresser une demande de renseignement directement à votre Centre Régional de Pharmacovigilance et d'information sur le médicament.

Type d'information	Source	Lien Internet
RCP	Base de données publique (française) des médicaments  Agence Européenne du Médicament  Rubrique médicament humain	<a href="http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php">http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php</a>  <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&amp;mid=WC0b01ac05801d124">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&amp;mid=WC0b01ac05801d124</a>
Informations publiées par l'ANSM	ANSM	<a href="https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Actualite">https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Actualite</a>  Abonnement via l'adresse : <a href="https://www.ansm.sante.fr/Abonnement2">https://www.ansm.sante.fr/Abonnement2</a>
Informations de Pharmacovigilance de l'EMA	EMA	<a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/document_listing/document_listing_000331.jsp&amp;mid=WC0b01ac05801c5b1d#section3">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/document_listing/document_listing_000331.jsp&amp;mid=WC0b01ac05801c5b1d#section3</a>

CRPV de Nancy

1. [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/Referrals\\_document/Rocephin\\_30/WC500160112.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Referrals_document/Rocephin_30/WC500160112.pdf)
2. <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Groupe-de-coordination-des-procedures-de-reconnaissance-mutuelle-et-decentralisees-CMDh/PSUR-worksharing-medicaments-agissant-sur-le-systeme-renal-angiotensine-stylos-auto-injecteurs-d-adrenaline-retour-sur-la-reunion-de-mai-2014-du-CMDh-Point-d-information>
3. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-I5790\\_ROCEPHINE\\_PIS\\_RI\\_Avis1\\_CT15790.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-I5790_ROCEPHINE_PIS_RI_Avis1_CT15790.pdf)
4. Augey, Allombert-Blaise, et Paret, « Nécroses cutanées étendues après administration sous-cutanée de Ceftriaxone ».
5. [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/Referrals\\_document/Rocephin\\_30/WC500167059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Referrals_document/Rocephin_30/WC500167059.pdf)

## Risque de réactivation du virus de l'hépatite B induit par les médicaments



Dans le monde, près de 2 milliards de personnes seraient actuellement infectées par le virus de l'hépatite B (VHB) et plus de 240 millions auraient une infection chronique hépatique (antigène HBs positif)<sup>1</sup>. La réplication virale VHB est en partie contrôlée par le système immunitaire et toute situation d'immunosuppression expose un patient infecté à une réactivation du VHB.

Les médicaments aux propriétés immunosuppressives exposent au risque de réactivation virale. Certains bénéficient de recommandations en matière de dépistage du VHB avant leur initiation et, en cas de positivité, d'une surveillance rapprochée.

Le risque de réactivation VHB concerne tout particulièrement les chimiothérapies anticancéreuses des leucémies et des lymphomes, avec des taux supérieurs à 50%<sup>2</sup>. Les protocoles utilisés dans ces indications sont fortement immunosuppresseurs, notamment ceux comprenant une **corticothérapie à forte dose**, du **rituximab** ou de **l'ofatumumab**, ces 2 dernières molécules exposant à un risque élevé d'immunosuppression car ciblant directement les lymphocytes B.

Des recommandations de surveillance rapprochée ont également été émises pour **des inhibiteurs de tyrosine kinase** (imatinib, etc...)<sup>3,4</sup>, ainsi que pour **les traitements du myélome multiple** (thalidomide, lénalidomide et pomalidomide).

Des réactivations VHB sont aussi observées avec des **chimiothérapies de tumeurs solides**, particulièrement dans le cancer du sein, avec des taux de 20% à 40%<sup>2</sup>. Les molécules les plus concernées sont **les anthracyclines** (doxorubicine, épirubicine), les **vinca-alcaloïdes**, le **méthotrexate (à haute dose)**, le **cyclophosphamide**, l'**étoposide**, l'**évérolimus** et le **témzolomide**<sup>1,6</sup>. Plus récemment, le **nivolumab**, immunothérapie anti-PD1, est venu s'ajouter à cette liste<sup>5</sup>, faisant craindre un risque avec les autres molécules inhibitrices des points de contrôle immunitaire (inhibiteurs de « check points »).

Les procédures de **chimioembolisation intra-artérielle hépatique** pratiquées lors de la prise en charge de l'hépatocarcinome sont associées à un risque de réactivation VHB de 30 à 40%, le risque étant augmenté en cas d'addition de molécules anticancéreuses dans le protocole<sup>1</sup>.

Dans le domaine du traitement des pathologies auto-immunes, les maladies rhumatismales, dermatologiques et digestives sont les plus à risque de réactivation VHB<sup>2</sup> et les traitements les plus à risque sont les **anti-TNF $\alpha$** , le **rituximab**, l'**abatacept**, l'**ustékinumab**, ainsi que **les corticoïdes par voie systémique** (y compris à une dose  $\leq 10\text{mg/j}$  en cas de durée prolongée) et le **méthotrexate (hebdomadaire)**<sup>2,7</sup>. Les données restent cependant débattues pour les deux derniers.

Enfin, plus récemment, des cas de réactivation VHB ont été mis en évidence avec les **antiviraux directs utilisés dans le traitement de l'hépatite C** (sofosbuvir, daclatasvir, etc...). Les patients ayant une co\_infection VHB et VHC peuvent présenter une augmentation de la réplication VHB après le déclin rapide de la charge virale VHC<sup>8</sup>, ce déséquilibre étant lié à une action importante des antiviraux directs sur le VHC et une inefficacité sur le VHB. Ce phénomène n'avait pas été observé auparavant avec les interférons.

CRPV de Dijon

#### EN PRATIQUE

**Le risque de réactivation virale VHB expose le patient à une hépatite potentiellement sévère.**

**Avant d'instaurer un traitement immunosuppresseur, il convient de rechercher une infection par le VHB.**

**En cas d'infection VHB, un traitement antiviral prophylactique adapté doit être discuté.**

**Le risque est particulièrement important avec le rituximab (et les autres anti-CD 20)<sup>9</sup>, et doit être évoqué avec tout traitement potentiellement immunosuppresseur.**

1. Voican C et al. Ann Oncol. 2016;27(12):2172-84.
2. Gonzalez S et al. Clin Infect Dis. 2016;62 Suppl 4:S306-13.
3. Chang C et al. Hematology. 2017;22(10):592-598.
4. Inayat F et al. J Oncol Pharm Pract. 2018 Aug 4 [Epub ahead of print].
5. Lake A. AIDS. 2017;31(15):2115-2118.
6. Ohno M et al. Neurol Med Chir (Tokyo). 2011;51(10):728-31.
7. Kato M et al. Rheumatol Int. 2016;36(5):635-41.
8. EMA reviews direct-acting antivirals for hepatitis C. European Medicines Agency, 18 mars 2016.
9. Bath et al. Ann Pharmacother 2018 Sep 11 [Epub ahead of print].





**Vous nous avez rapporté...**

## Dénosumab (Prolia® et Xgeva®) et infections

Une femme de 82 ans, traitée depuis environ 1 an par Prolia® (dénosumab) 60 mg tous les 6 mois pour une ostéoporose est hospitalisée 13 jours après la dernière injection pour une pneumopathie atypique devant une hyperthermie à 39.7°C évoluant depuis 2 semaines, une oligurie, des crépitations pulmonaires bi-basaux, une CRP à 296 mg/l sans hyperleucocytose. Elle présente une dégradation hémodynamique (80/50 mmHg) traitée par noradrénaline et dobutamine ; on note une insuffisance cardiaque aiguë compliquée d'un œdème aigu du poumon sur cardiopathie septique nécessitant un traitement par dinitrate disorobide et furosémide. Des germes atypiques sont retrouvés (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasme pneumoniae*, EBV). Le choc septique évolue favorablement sous ceftriaxone et ofloxacine. A noter que la patiente avait présenté un érysipèle en 2017.

Le dénosumab est un anticorps monoclonal (IgG2) humain se liant spécifiquement au Ligand RANK (RANKL) avec une forte affinité, empêchant l'activation du récepteur RANK situé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Le rôle de l'activateur du récepteur du système RANKL/RANK est bien caractérisé dans l'os, où il intervient dans l'ostéoclastogénèse et la résorption osseuse. Ce système est également mis en évidence dans d'autres systèmes tels que le système immunitaire et dans le cancer. La signalisation RANKL/RANK est importante dans le développement des ganglions lymphatiques, la différenciation des lymphocytes, la survie des cellules dendritiques, l'activation des lymphocytes T et l'induction de la tolérance<sup>1</sup>.

De par cet effet immunosuppresseur, des infections ont été rapportées avec le dénosumab dans le traitement de l'ostéo-

porose chez la femme ménopausée ; les plus fréquentes concernent la peau et les voies respiratoires hautes. L'étude FREEDOM, essai pivot de phase 3, n'a pas mis en évidence d'augmentation d'incidence entre le dénosumab 60 mg (n=3902 patients) et le placebo (n=3906 patients)<sup>2</sup>. Les principales infections sévères rapportées en post-AMM concernent des infections des systèmes gastro-intestinal, rénal, urinaire, de l'oreille et de l'endocarde. Aucune relation n'est établie entre la survenue d'infection sévère et le moment d'administration ou la durée de traitement.

La surveillance de la survenue d'infection est intégrée dans le Plan de Gestion des Risques européen des spécialités à base de dénosumab : Prolia® 60 mg et Xgeva® 120 mg.

Dans le cadre du suivi national, la pharmacovigilance française a demandé l'ajout du risque infectieux lié aux effets immunodépresseurs dans le RCP de Xgeva® et a demandé son renforcement dans le RCP de Prolia®.

Les professionnels de santé doivent être informés du risque d'infection chez les patients traités par dénosumab.

CRPV de Strasbourg

1. Cheng et al, Effects of RANKL-targeted therapy in immunity and cancer. *Front Oncol.* 2014 Jan 7; 3: 329.

2. Watts et al. Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association? *Osteoporos Int* (2012) 23:327-337

## Coordonnées

**Pour contacter votre Centre Régional de Pharmacovigilance :**

### Besançon

Tél. : 03-81-66-84-74

Fax : 03-81-66-55-58

Mail : [pharmacovigilance@chu-besancon.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-besancon.fr)

Site internet : <http://www.pharmacovigilance-fcomte.fr>

### Dijon

Tél. : 03-80-29-37-42

Fax : 03-80-29-37-23

Mail : [pharmacovigilance@chu-dijon.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-dijon.fr)

### Nancy

Tél. : 03-83-85-27-60

Fax : 03-83-32-33-44

Mail : [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

Site internet : <http://crpv.chu-nancy.fr>

### Reims

Tél. : 03-26-78-77-80

Fax : 03-26-83-23-79

Mail : [pharmacovigilance@chu-reims.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-reims.fr)

Site internet : <https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/>

### Strasbourg

Tél. : 03-88-11-64-80

Fax : 03-88-11-67-26

Mail : [pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr](mailto:pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr)

