

Echos De Pharmacovigilance

Régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand-Est

Edito

Chers lecteurs,

Le mois d'octobre est particulier. La frénésie de la rentrée l'engorge, alors que les jours raccourcissent, qu'il faut ressortir imperméables et pullovers...et puis toujours cette COVID 19 qui rôde ...

Mais ne soyons pas négatif ! L'automne est aussi l'occasion de rester au chaud avec une bonne tisane au miel et de lire tranquillement votre bulletin préféré de pharmacovigilance !

Alors, quel est le programme ce mois-ci ?

Vous souhaitiez de l'information sur les Car-T cells, en voici ! Ces thérapies personnalisées sont actuellement un espoir pour les patients atteints de certains lymphomes ou leucémies en échec de traitement avec les thérapies classiques. Toujours dans le domaine des médicaments récents, nous vous présentons un point sur les effets psychiatriques de l'aprémilast, un inhibiteur de phosphodiesterase 4 indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique et du psoriasis. Le cas clinique portera cette fois sur une observation d'interaction médicamenteuse entre les médicaments antituberculeux et la lévodopa, responsable d'une baisse d'efficacité de cette dernière.

Enfin, nous attirons votre attention sur plusieurs alertes et mesures sanitaires récentes pour lesquelles vos déclarations et votre CRPV ont été essentiels, notamment le risque de méningiome élargi à d'autres progestatifs, la suspension de l'Ifosfamide EG en raison d'un sur-risque d'encéphalopathie et enfin les risques d'erreur liés à la présentation de la Ropivacaïne BBraun.

Bonne lecture ! et n'oubliez-pas de répondre à notre enquête de satisfaction pour nous aider à progresser et répondre encore mieux à vos attentes.

CRPV de Nancy

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.

DANS CE NUMÉRO :

Alertes	2-3
Aprémilast (OTEZLA®) et affections psychiatriques	3-4
Les CAR-T cells : médicaments de thérapie innovante porteurs d'espoir mais présentant une toxicité élevée !	4-5
Lévodopa et thérapeutique antituberculeuse : interaction probable, prudence!	6





Alertes des Autorités de Santé

Mise en garde sur l'utilisation potentiellement dangereuse de médicaments chez des enfants atteints d'autisme.

Des prescriptions sur de longues durées (plusieurs mois), hors AMM, de médicaments anti-infectieux et de chélateurs de métaux lourds ont été identifiées pour traiter des enfants atteints d'autisme. L'ANSM déconseille formellement ces utilisations pour lesquelles ces médicaments n'ont fait aucune preuve de leur efficacité et qui exposent ces enfants à des risques, en particulier lors d'une utilisation prolongée. En l'absence de données cliniques, ces médicaments, utilisés en dehors de leur AMM, ne sont pas recommandés dans la prise en charge des troubles du spectre de l'autisme par la HAS.

L'ANSM suspend l'AMM de Ifosfamide EG®

Dès 2015, les données de pharmacovigilance collectées par le réseau des CRPV, ont montré une augmentation des cas d'encéphalopathies avec la spécialité Ifosfamide EG®. Une étude de pharmacovigilance a mis en évidence un risque d'encéphalopathie potentiellement plus important sous ifosfamide en solution (Ifosfamide EG®) que sous ifosfamide en poudre (Holoxan®). L'ANSM suspend l'AMM de l'ifosfamide EG®, dans l'attente des conclusions de la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque qui a débuté en mars 2020. La spécialité Holoxan® doit être utilisée à la place d'ifosfamide EG®.

Valproate et grossesse - L'ANSM renforce l'information des patientes

Afin de limiter l'exposition au valproate des filles et femmes en âge d'avoir des enfants, l'ANSM met à disposition une page sur son site internet afin de délivrer aux patientes des informations et conseils pratiques personnalisés en fonction de leur situation. Cette page sera également accessible via un QR code qui figurera sur la boîte des médicaments concernés d'ici la fin de l'année 2020. Cette page rappelle les risques liés à l'exposition au valproate au cours de la grossesse, donne également accès aux différents documents mis à disposition dans le cadre du programme de prévention des risques en lien avec la grossesse

Acétate de chlormadinone (Luteran®) et acétate de nomégestrol (Lutényl®) – confirmation du sur-risque de méningiome

L'étude épidémiologique du (GIS) EPI-PHARE, constituée par l'ANSM et la CNAM, confirme le sur-risque de méningiome chez les femmes exposées à ces médicaments macroprogestatifs, et met en évidence une augmentation importante du risque avec la dose utilisée et la durée du traitement.

Ropivacaïne B Braun 2 mg/ml, solution injectable/pour perfusion 100 ml et 200 ml (Ecoflac®) - Risque d'erreur médicamenteuse grave

Il existe des risques d'erreurs médicamenteuses par confusion avec d'autres spécialités B. Braun conditionnées en Ecoflac et par erreur de voie d'administration (voie intravasculaire).

Lévétiracétam (Keppra®) – Allongement de l'intervalle QT

L'évaluation européenne a conclu que le lévétiracétam peut entraîner un allongement de l'intervalle QT. Il est recommandé aux professionnels de santé d'être prudents lors de la prescription de lévétiracétam chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QT, en cas de prise concomitante de médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT, et de pathologies cardiaques à risque ou de perturbations électrolytiques.

Lénograstim (Granocyte®) – Ajout de mises en garde sur le risque d'accident thromboembolique artériel et veineux

Suite au signalement de cas de thromboembolie veineuse (notamment thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) et de thromboembolie artérielle (notamment infarctus du myocarde et accident cérébrovasculaire), l'EMA a recommandé d'ajouter le risque d'accident thromboembolique artériel et veineux dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice.

Esmya® (acétate d'ulipristal) - Retrait de l'AMM (utilisation suspendue en Europe en mars 2020)

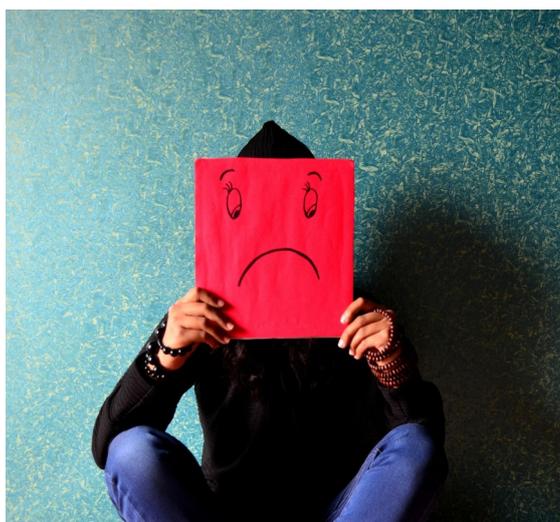
L'EMA a confirmé le risque hépatotoxique grave de l'Esmya® indiqué dans le traitement du fibrome utérin et a recommandé le retrait définitif de son AMM européenne.

L'acétate d'ulipristal est la substance active d'EllaOne®, utilisée en une seule prise dans la contraception d'urgence. Aucun cas de lésion hépatique grave n'a été signalé à ce jour avec l'EllaOne®

CRPV de Strasbourg

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

Aprémilast (OTEZLA®) et affections psychiatriques



L'aprémilast est un inhibiteur de phosphodiesterase 4 indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif, seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur.

Il est également indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques.

Ses principaux effets indésirables sont d'ordres gastro-intestinaux tels que diarrhées, nausées, vomissements, des affections respiratoires (toux, bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite), des affections neurologiques (migraine, céphalées de tension, céphalées) et des troubles psychiatriques à type d'insomnie et de dépression.

En ce qui concerne plus particulièrement les troubles psychiatriques, la survenue d'idées et de comportements suicidaires, a été rapportée depuis sa commercialisation chez des patients présentant, ou non, des antécédents de dépression. Bien que dépression et comportements suicidaires soient plus fréquents chez les patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique que dans la population générale, les données issues des études cliniques et en vie réelle semblent indiquer un lien de causalité entre les idées et comportements suicidaires et l'utilisation de aprémilast.

Les risques et bénéfices quant à l'instauration ou la poursuite du traitement par l'aprémilast doivent être attentivement

évalués si les patients présentent des symptômes psychiatriques, ou des antécédents d'affection psychiatrique. Une alerte a d'ailleurs été diffusée par l'ANSM à ce sujet en novembre 2016.¹

Suite à cette alerte, d'autres effets indésirables psychiatriques ont été notifiés ce qui a conduit l'ANSM à ouvrir une enquête de pharmacovigilance en 2018. Cette enquête, réalisée par le Centre régional de Pharmacovigilance de Paris-HEGP, a été présentée au Comité scientifique permanent de pharmacovigilance de septembre 2019.

Parmi les cas d'affections psychiatriques enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance, ainsi que les cas français enregistrés par le laboratoire, jusqu'au 31 décembre 2018, 27 déclarations relataient des effets psychiatriques inattendus (= non décrits dans le Résumé des caractéristiques du produit). Il s'agissait de troubles bipolaires (maniaque, hypo-maniaque, virage maniaque, hyperactivité, excitabilité), de troubles du comportement (agressivité, violence verbale, comportement violent, agitation nocturne), de troubles obsessionnels et de troubles anxieux (bouffées d'angoisse, stress, crise d'angoisse, anxiété, nervosité).

Les délais de survenue, quand ils étaient précisés, étaient de moins de 3 mois après l'instauration du traitement. Et l'évolution, quand elle était précisée, était toujours favorable à l'arrêt du traitement.²

En ce qui concerne le mécanisme d'action, il semblerait que l'activation de l'AMP cyclique par les inhibiteurs de phosphodiesterases 4 aurait un rôle dans les affections psychiatriques.

Au total, il existe un risque de survenue de troubles psychiatriques au cours d'un traitement par aprémilast qui peut être méconnu. Il convient donc d'être vigilant en surveillant à la fois le risque dépressif et suicidaire mais également tout changement d'humeur et de comportement au cours du traitement

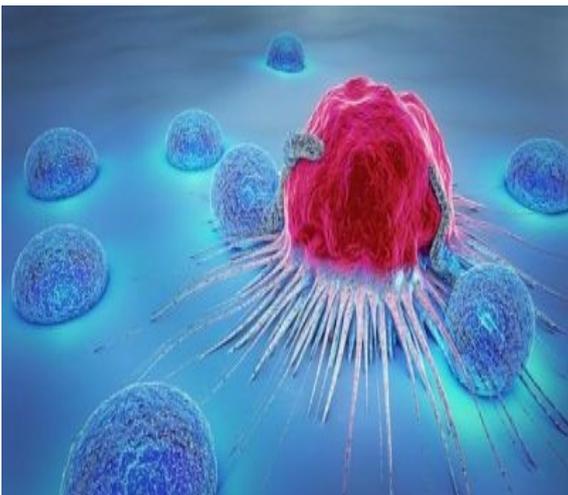
CRPV de Besançon

1. OTEZLA (aprélimast) : nouvelles recommandations importantes concernant les idées et comportements suicidaires - Lettre aux professionnels de santé (24/11/2016).

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/OTEZLA-aprelimast-nouvelles-recommandations-importantes-concernant-les-idees-et-comportements-suicidaires-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

2. Comité scientifique permanent Surveillance et pharmacovigilance du 24/09/2019 - Formation restreinte Expertise - Compte-rendu (07/02/2020). Disponible sur le site de l'ANSM.

Les CAR-T cells : médicaments de thérapie innovante porteurs d'espoir mais présentant une toxicité élevée !



Les thérapies dites personnalisées sont un espoir pour les patients qui connaissent un échec de traitement avec les thérapies classiques.

L'immunothérapie CAR-T (Chimeric Antigen Receptor) consiste à modifier génétiquement des cellules immunitaires du malade pour détruire les cellules cancéreuses. Elle est indiquée dans certaines hémopathies malignes¹.

Deux médicaments Yescarta® (axicabtagene ciloleucel) et Kymriah® (tisagenlecleucel), administrés actuellement en une prise unique, ont obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché en 2018, en onco-hématologie pour des patients réfractaires ou en rechute après au moins deux lignes de traitement. Ces médicaments, constitués de cellules T autologues génétiquement modifiées, se lient aux cellules cancéreuses et aux lymphocytes B normaux exprimant le CD19. Suite à cette liaison, est activée une cascade de signalisation, qui conduit à l'activation, à la prolifération,

à l'acquisition de fonctions effectrices et à la sécrétion de cytokines inflammatoires. Cette cascade conduit à l'apoptose et à la nécrose des cellules cibles exprimant le CD19^{2,3,4}.

Il existe plusieurs étapes dans le processus de production des CAR-T cells et pour le traitement⁵ :

- La leucaphérèse : recueil des leucocytes du patient, à l'hôpital
- L'envoi des leucocytes au site de production (actuellement uniquement aux Etats-Unis), où les lymphocytes T sont isolés

- La modification génétique des lymphocytes T du patient (infectés in vitro par un virus inactivé qui apporte les gènes codant pour le récepteur d'un antigène de surface des cellules tumorales)
- Les lymphocytes T expriment à leur surface le récepteur voulu et sont multipliés
- Après congélation, ils sont envoyés à l'hôpital où est suivi le patient
- Le patient aura reçu une chimiothérapie qui vise à détruire les lymphocytes T physiologiques, puis reçoit la perfusion des lymphocytes T modifiés
- Les lymphocytes T modifiés sont activés après liaison aux cellules tumorales et les détruisent

Efficacité de la thérapie :

Selon les résultats d'un seul essai, non comparatif, Yescarta® semble allonger la durée de vie des patients traités. La moitié des patients étaient en vie deux ans après la perfusion. Il n'y a pas encore de visibilité à long terme.

Des effets indésirables très fréquents et graves sont observés^{1,3,4,6,7} :

Lorsque les CAR-T cells reconnaissent leur cible, ils libèrent des quantités massives de cytokines inflammatoires et interleukines, qui sont à l'origine du recrutement en cascade de différentes cellules de l'immunité. Ainsi sont observés :

- Syndrome de relargage des cytokines (93% dans l'essai « Zuma-1 » dont 4 décès), lié aux lymphocytes T activés, qui se manifeste par divers symptômes : fièvre, hypotension, tachycardie, hypoxie, frissons... et parfois des troubles cardiaques graves et insuffisance rénale. A noter qu'un traitement par Roactemra® (tocilizumab), parfois associé à des corticoïdes, est souvent prescrit au vu de sa nouvelle indication, depuis 2018, dans le traitement du syndrome de relargage de cytokines (SRC) sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 2 ans et plus.
- Troubles neurologiques (67% dans l'essai « Zuma-1 ») : encéphalopathie, céphalées, tremblements, vertiges, aphasie, délire... et des cas d'œdème cérébral dont un décès.

Infections et hypogammaglobulinémies.

- Atteintes hématologiques, dont une lymphopénie sévère, mais également des anémies, thrombopénies, neutropénies parfois fébriles, pouvant durer plus d'un mois.

Au vu des effets indésirables graves très fréquents, de nombreux patients sont admis en réanimation. Les patients restent au minimum 10 jours en hospitalisation, sous surveillance, après la perfusion de CAR-T cells et doivent rester à proximité de l'hôpital qualifié pendant au moins 4 semaines.

La complexité de la procédure, la nécessité d'une interaction entre service d'hématologie et de réanimation, les effets indésirables graves font que seuls quelques centres hospitaliers sont qualifiés pour la mise en place de ces traitements. Le traitement doit être instauré et supervisé par un professionnel de santé expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes et formé à l'administration et la prise en charge de ce traitement.

Au total, ces nouvelles thérapies d'immunothérapie génique semblent être un espoir pour des patients traités en onco-hématologie et en échec thérapeutique avec les thérapies classiques. Cependant, la procédure de traitement est lourde et contraignante et est adaptée aux patients suffisamment en bon état général pour pouvoir attendre la production de leur thérapie. Ces traitements présentent des effets indésirables fréquents, dont des syndromes de relargage des cytokines et des troubles neurologiques, pouvant engager le pronostic vital.

A noter que le traitement par chimiothérapie administré avant la perfusion et le traitement par tocilizumab peuvent être à l'origine notamment d'un risque infectieux supplémentaire.

CRPV de Dijon

1. Catros V, Les CAR-T cells, des cellules tueuses spécifiques d'antigènes tumoraux. *Med Sci* 2019 Avr ; 35(4) :316-326.

2. CAR-T cells. *OMEDIT Grand Est* 2020 Janv.

3. Résumé des Caractéristiques du Produit de YESCARTA®.

4. Résumé des Caractéristiques du Produit de KYMRIAH®.

5. CAR-T cells : des médicaments prometteurs, que la HAS réévaluera pour en confirmer le potentiel. Communiqué de presse HAS 2019 Mai.

6. Axicabtagène ciloleucel (YESCARTA®) et certains lymphomes en impasse thérapeutique. Une thérapie CAR-T qui augmente les chances de survie, mais avec des effets indésirables graves fréquents. *Rev Prescrire* 2019 Juin ; 39(428) : 409-411.

7. Tocilizumab (Roactemra®) et syndrome de libération de cytokines lié aux thérapies CAR-T. *Rev Prescrire* 2019 Juin ; 39(428) : 416-417.



Vous nous avez rapporté...

Lévodopa et thérapeutique antituberculeuse : interaction probable, prudence!

La maladie de Parkinson est principalement le résultat d'un déficit en dopamine dans la région nigrostriée. La pierre angulaire de l'approche pharmacologique repose, depuis les années 1960, sur l'apport du précurseur de la dopamine qu'est la lévodopa (L-dopa). L'adjonction d'inhibiteurs périphériques de dopa-décarboxylase a permis d'augmenter la biodisponibilité cérébrale de la L-dopa (bensérazide, carbidopa). La L-dopa (inactive) est convertie en dopamine au niveau cérébral grâce à la dopa-décarboxylase centrale.

Nous rapportons un cas d'aggravation de maladie de Parkinson en cours de traitement, faisant suite à l'introduction d'un traitement par isoniazide (INH)/rifampicine.

Un patient de 65 ans parkinsonien, stabilisé par L-dopa/bensérazide (MODOPAR® 125 100 mg/ 25 mg), était traité par l'association INH/rifampicine (RIFINAH® 300 mg/ 150 mg) pour tuberculose rénale. A un mois du début du traitement antituberculeux, le patient présentait une exacerbation de la rigidité extrapyramidale nécessitant l'augmentation de la posologie de L-dopa; une amélioration partielle était observée. Le traitement INH/rifampicine était poursuivi pendant encore deux mois, la guérison n'était observée qu'à l'arrêt de la bithérapie INH/rifampicine.

Un seul cas similaire est publié est dans la littérature : il s'agissait d'un patient de 55 ans traité par L-dopa/carbidopa dont le parkinsonisme s'aggravait une semaine après l'instauration d'INH/rifampicine pour tuberculose pulmonaire¹. Une évolution favorable à l'arrêt du traitement antituberculeux et une réintroduction positive étaient observées. Le monitoring pharmacocinétique per-

mettait la formulation d'une hypothèse mécanistique : l'INH pourrait inhiber à la fois les dopa-décarboxylase périphérique et centrale et entraîner une diminution de l'efficacité de la L-dopa. Nous ne recensons pas de cas similaire dans la Base Française de Pharmacovigilance.

Aux Etats-Unis, l'interaction INH/L-dopa est listée dans tous les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) contenant de l'INH ou la L-dopa, ce qui est surprenant devant les maigres données post-marketing et de la littérature. En France, l'interaction n'est mentionnée que dans le RCP LEVODOPA CARBIDOPA TEVA® (générique du SINEMET®) : « l'isoniazide peut diminuer l'effet thérapeutique de la lévodopa ». Une harmonisation des RCP est donc nécessaire.

Cette interaction est méconnue de la communauté médicale. Les cliniciens doivent être vigilants chez les patients parkinsoniens traités par une thérapeutique antituberculeuse. L'emploi concomitant de l'INH et de la L-dopa peut induire une détérioration symptomatique de la maladie de Parkinson, une adaptation du traitement antiparkinsonien peut être nécessaire.

CRPV de Reims

1. Wenning GK, O'Connell MT, Patsalos PN et al. A clinical and pharmacokinetic case study of an interaction of levodopa and antituberculous therapy in parkinson's disease. Move Disorder 1995; 10(5):664-667.

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

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

Dijon

Tél. : 03-80-29-37-42

Fax : 03-80-29-37-23

Mail : pharmacovigilance@chu-dijon.fr

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

Nancy

Tél. : 03-83-85-60-85

Fax : 03-83-65-61-33

Mail : 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

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

