

## SOMMAIRE



Les CRPV de CAEN et ROUEN vous adressent leurs meilleurs vœux pour 2023.  
Résolutions 2023 : déclarer les effets indésirables des nouveaux médicaments, les effets inattendus, graves, en lien avec une rupture de stock, en contexte d'erreurs...



### CAS D'ICI ET D'AILLEURS

Risque d'acidocétose sous inhibiteur de SGLT2 : Un effet indésirable à ne pas méconnaître.  
Ulcération sous nicorandil : rappel sur un effet indésirable connu



### LITTÉRATURE

Inhibiteurs de check-point immunitaires et diabète  
Œdèmes périphériques sous gabapentinoïdes



### INFOS DES AUTORITÉS DE SANTÉ

Finastéride : renforcement des mesures d'information des patients  
Résultats positifs des mesures de réduction du risque de méningiome lié à l'utilisation d'acétate de cyprotérone  
Vitamine D chez l'enfant : Compléments alimentaires, surdosage et nouvelles recommandations  
Crizotinib et Troubles de la vision

# CAS D'ICI ET D'AILLEURS

## RISQUE D'ACIDOCÉTOSE SOUS INHIBITEUR DE SGLT2 : UN EFFET INDÉSIRABLE À NE PAS MÉCONNAÎTRE (1/2) M. BACHELEY

Les inhibiteurs de SGLT2 (iSGLT2), ou glifozines, sont une classe médicamenteuse ayant prouvé de façon solide leurs multiples bénéfices aux niveaux métabolique, cardiovasculaire et rénal. L'élargissement de leurs indications tend naturellement vers une augmentation des prescriptions.<sup>1</sup>



→ Ces médicaments agissent par **inhibition du cotransporteur de sodium et de glucose (SGLT<sub>2</sub>) au niveau du tubule proximal** => **diminution de la réabsorption de glucose et de sodium** => glycosurie et natriurèse.

→ Plusieurs effets indésirables se dessinent, les plus fréquents étant : les **infections génito-urinaires**, la **polyurie/pollakiurie**, les **hypotensions** notamment orthostatiques ainsi que la **déshydratation**.

Il existe cependant d'autres effets indésirables beaucoup plus rares et souvent beaucoup plus graves comme la **fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)**, le risque d'**amputation** ou encore le risque d'**acidocétose diabétique**.

Les Glifozines avec une AMM :  
Empaglifozine, Dapaglifozine  
Indications :  
Diabète de type 2  
Insuffisance cardiaque avec réduction de la fraction d'éjection  
Maladie rénale chronique

L'acidocétose est une complication très rare des iSGLT2 avec moins d'une personne pour 1000 et par année, selon la méta-analyse des 3 principales études. Les patients traités présentaient 2,2 fois plus de risque de présenter une acidocétose diabétique versus placebo.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zelniker TA et al. Lancet. 2019 Jan 5;393(10166):31-39.

Le véritable challenge diagnostique puis thérapeutique réside dans la **présentation atypique de l'acidocétose sous sa forme euglycémique**.

Non exclusive aux patients bénéficiant d'un traitement par iSGLT<sub>2</sub>, son incidence reste cependant en augmentation bien que difficilement calculable.

Au niveau physiopathologique, il existe une très probable **coexistence entre :**

- Une **hyperproduction de corps cétoniques** due à l'insulinopénie relative, en lien avec la diminution du glucose circulant par non réabsorption rénale de ce dernier,
- Un **défaut de sécrétion rénale de ces mêmes corps cétoniques**, aboutissant à leur accumulation sanguine.

# CAS D'ICI ET D'AILLEURS

## RISQUE D'ACIDOCÉTOSE SOUS INHIBITEUR DE SGLT2 : UN EFFET INDÉSIRABLE À NE PAS MÉCONNAÎTRE (2/2) M. BACHELEY

La présentation clinique est similaire ; les symptômes typiques sont les **nausées, vomissements, douleurs abdominales, l'asthénie, la soif intense** et doit aboutir à un **dépistage de la présence des corps cétoniques** et ce, **indépendamment de la glycémie** chez ces patients traités par iSGLT2.

→ Cette présentation biologiquement atypique induit souvent un retard diagnostique parfois majeur et justifie, dans de rares cas, une prise en charge en réanimation.



Il n'existe malheureusement pas de *cut-off* robuste pour définir le caractère euglycémique ou non d'une acidocétose, les seuils oscillants entre 2 et 3 g/L selon les auteurs.

Il existe donc un réel intérêt à informer puis éduquer les prescripteurs autant que les patients en insistant sur **l'importance de la recherche des cétones peu importe la glycémie en présence de symptômes évocateurs** mais **surtout de savoir identifier les situations et/ou les patients à risques<sup>2</sup>** :

- **Les situations d'insulinopénie relative ou absolue** : Diminution des doses d'insulines ou arrêt, diabète de type I, chirurgie pancréatique, diabète de type 2 de découverte ancienne, etc ...
- **Les situations d'apports caloriques diminués** lors de pathologie aiguë (notamment infectieuse), en péri-opératoire ou encore en cas d'activité physique prolongée, à étendre également chez les patients suivant un régime cétogène avec un apport glucidique diminué voire nul.
- **L'abus d'alcool aigu ou chronique**

Il est recommandé **d'arrêter le traitement par iSGLT2 dès la suspicion d'un épisode d'acidocétose, de réaliser une glycémie puis de dépister si possible la présence de corps cétoniques**, dépistage possible soit par bandelette urinaire soit par analyse sanguine réalisable avec certains appareils (voir compatibilité) de contrôle glycémique en utilisant des bandelettes spécifiques aux cétones d'où l'intérêt d'éduquer les patients.

 A noter une recommandation particulière plus récente de la FDA concernant la gestion péri-opératoire où **l'arrêt du traitement est recommandé au moins 3 jours avant une chirurgie programmée.**

<sup>2</sup>FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-labels-sgl2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious>

## ULCÉRATIONS SOUS NICORANDIL : RAPPEL SUR UN EFFET INDÉSIRABLE CONNU L. BOUAZZAOU

Nous avons reçu récemment au CRPV de Caen plusieurs notifications d'**ulcérations sous nicorandil**. Le 1<sup>er</sup> concernait une patiente traitée par nicorandil à la posologie de 20 mg x 2/jour introduit 13 mois avant. Cet effet est survenu suite à une morsure de la muqueuse buccale qui a rapidement évolué en aphte ulcéré. La posologie a été diminuée à 10 mg x 2/jour permettant une résolution complète le mois suivant. Aucune récurrence n'a été rapportée. Ce cas nous permet de faire un rappel sur cet effet indésirable bien décrit mais qui peut être méconnu des professionnels de santé et des patients.

### Facteurs de risque d'ulcérations et gravité

\* Les ulcérations consécutives à la prise de nicorandil sont **dose-dépendantes** avec un **risque plus élevé pour les doses > 40mg /j<sup>1</sup>**.

\* Facteurs de risque :

- **Présence de zones « lésées »**,
- **Prise concomitante d'AINS, de corticoïdes, d'acide acétylsalicylique même à dose antiagrégante** (risque majoré d'ulcérations, de perforations voire d'hémorragies gastro-intestinales).
- **Prise concomitante d'AVK** : des cas d'ulcères de jambe sous AVK ont été rapportés dans la littérature<sup>2</sup> et la nécrose cutanée est un effet indésirable rare décrit dans le RCP des AVK.

\* **Délai d'apparition variable** jusqu'à plusieurs années **avec un délai moyen de 41 mois après l'instauration** rendant l'imputabilité du nicorandil moins évidente<sup>1</sup> => le retard au diagnostic peut engendrer une **aggravation des ulcérations vers des perforations, abcès, hémorragies...**

Mécanisme physiopathologique des ulcérations non élucidé à ce jour : La principale hypothèse est l'accumulation de métabolites toxiques dans certains tissus<sup>2</sup>

### Localisations

\* Elles sont **diverses** : plus fréquemment retrouvées au niveau des **muqueuses surtout buccales et anales** mais également au niveau **cutané** touchant particulièrement les membres inférieurs et l'appareil génital et plus rarement au niveau oculaire.

\* **Plusieurs ulcérations peuvent apparaître chez un même patient simultanément ou de manière successive.**

### Traitement

La **seule mesure efficace reste l'arrêt définitif du traitement** après avis cardiologique. Le **délai moyen de guérison** après arrêt est de **30 jours<sup>1</sup>**. Dans certains cas, une diminution de posologie peut permettre une résolution de l'effet exposant tout de même à un risque de récurrence.

Le nicorandil = ester du nicotinamide = donneur de monoxyde d'azote (NO) et activateur de l'ouverture des canaux K  
=> propriétés vasodilatatrices

 Dans quelle indication ?

Depuis la réévaluation de la balance bénéfice/risque du nicorandil en 2015<sup>3</sup>, indication restreinte en France au traitement en 2<sup>nd</sup>e intention **uniquement de l'angor stable**, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants et/ou antagonistes calciques.

 A quelle posologie ?

Elle est désormais de **10 à 20 mg/j** avec une augmentation progressive pouvant aller jusqu'à 40 mg deux fois par jour. (RCP)

<sup>1</sup> Babic V, et al. *Int Wound J.* 2018 Aug;15(4):508-518

<sup>2</sup> Bezier M, G. et al. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 2011; 138 (10), Pages 657-663

<sup>3</sup> *Nicorandil : Ne pas utiliser en traitement de première intention pour l'angor ; risque d'ulcérations et de complications – Arrêter le traitement par nicorandil en cas d'apparition d'ulcérations.* ANSM 30/11/2015

## INHIBITEURS DE CHECK-POINT IMMUNITAIRES ET DIABÈTE E. BASTIEN

Les Inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (ICI) anti-CTLA4 et antiPD1/PDL1 se sont développés ces dernières années dans le traitement de la plupart des cancers. Ils agissent en amplifiant la réponse immunitaire médiée contre le cancer, mais peuvent aussi perturber la tolérance immunitaire du soi, entraînant de nombreux effets indésirables immuno-médiés. **Les troubles endocriniens font partie des effets indésirables les plus fréquents, dont l'hypothyroïdie, l'insuffisance surrénalienne, l'hypophysite et l'hyperthyroïdie. Le diabète est un effet endocrinien relativement rare (environ 1% des cas), mais potentiellement grave et irréversible des ICI.**<sup>1</sup>



Une étude de pharmacovigilance parue en novembre 2021 s'est intéressée aux notifications françaises de diabète induit par les ICI<sup>2</sup>, dans la base nationale de pharmacovigilance, entre 2015 (date de mise sur le marché du premier ICI) et 2019. Il a été identifié 60 cas de diabète immuno-induit.

**1/3 survenait dans le mois suivant l'initiation de l'immunothérapie, avec une moyenne de 150 jours.** Il s'agissait d'un **diabète avec insulino-pénie dans 80% des cas, dont 54% des cas avec un diabète fulminant au diagnostic.** Le diabète fulminant était, entre autre, caractérisé par la présence de cétones, pouvant aller jusqu'à l'acidocétose et au décès dans quatre notifications. A contrario, dans **20% des cas, le diabète se manifestait sous la forme d'un diabète non insulino-pénique.** A noter que dans 17% des cas, un diabète de type 2 préexistait et était déséquilibré par l'immunothérapie<sup>2</sup>.

**Dans la pratique**, la Société Française d'Endocrinologie recommande de<sup>3</sup>:

-**Informé le patient du risque de diabète**, majoré en cas de double immunothérapie (anti CTLA4 + anti PD1/L1) et de ses symptômes (polyuro-polydipsie, amaigrissement, douleurs abdominales, vomissements), souvent brutaux.

-**Rechercher un diabète préexistant** lors de l'initiation de l'immunothérapie.

-**Suivre régulièrement les glycémies à jeun**, en particulier dans les 1<sup>ers</sup> mois après l'initiation de l'immunothérapie ; soit à chaque cure pendant 6 mois, puis toutes les deux cures pendant 6 mois, puis en cas de signes cliniques.

-**Éliminer un diabète fulminant** lors du diagnostic de diabète par la recherche d'une acidocétose.

-**Rechercher les anticorps du diabète de type 1** (Anticorps anti GAD, anti IA2, anti ZnT8), en cas de diagnostic de diabète.

-**Prendre en charge** de manière non spécifique **le diabète immuno-induit par insulinothérapie.** L'usage de la corticothérapie n'est par ailleurs **pas recommandé.**

Ce diabète doit être considéré comme définitif. **Une fois le diabète équilibré, il n'existe pas de contre-indication à la reprise de l'immunothérapie.**

1 Quandt, Z., et al. *Clinical & Experimental Immunology*. 2020; 200(2), 131-140.

2 Bastin, M., et al. *Therapies*. 2021; 76(6), 695-703.

3 Castinetti, F., et al. *Bulletin du Cancer*. 2019; 106(5), 492-496.

## ŒDÈMES PÉRIPHÉRIQUES SOUS GABAPENTINOÏDES M. SASSIER

La classe pharmacologique des gabapentinoïdes regroupe la **gabapentine** et la **prégabaline**.

Ces médicaments sont des analogues structuraux de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), mais malgré leur nom, ils ne possèdent aucune affinité pour les récepteurs GABA-A et GABA-B et n'altèrent pas le métabolisme du GABA.

La prégabaline et la gabapentine **inhibent les canaux calciques voltages-dépendants (sous-unités  $\alpha 2\delta-1$  et  $\alpha 2\delta-2$ )** au niveau central et bloquent la libération secondaire de glutamate et diminuent ainsi l'excitabilité des neurones<sup>1</sup>.

Les indications thérapeutiques principales qui en découlent sont l'épilepsie, les douleurs neuropathiques et le trouble anxieux généralisé (prégabaline uniquement).

<sup>1</sup> Baragel S et al. *Toxicologie Analytique et Clinique*. 2021; 33 : 44-63

<sup>2</sup> Largeau B, et al. *Biomed Pharmacother*. 2022 May;149:112807.

<sup>3</sup> Vouri SM et al. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Dec;88(12):5269-5294.

Le risque d'**œdème périphérique** est décrit comme **fréquent** (7-10%) sous gabapentinoïde. La physiopathologie des œdèmes périphériques non cardiogéniques impliquerait une **diminution du tonus myogénique** comme ce qui est observé avec les inhibiteurs calciques.

Cet effet est **concentration dépendant** avec un **décalage de survenue de 15-20 jours**.



Leur physiopathologie ne fait pas intervenir de rétention hydrosodée donc **l'utilisation de diurétiques est inefficace dans ce cas<sup>2</sup>**.

La méconnaissance de cet effet indésirable peut amener à une « **cascade thérapeutique** » qui consiste à traiter un effet indésirable médicamenteux par un nouveau médicament plutôt qu'à un arrêt ou une réduction de dose du médicament incriminé<sup>2,3</sup>.

Chers correspondants médecins généralistes et pharmaciens d'officine, surveillez vos boîtes électroniques :

**Dans le contexte des tensions d'approvisionnement sur les antibiotiques**, Normantibio, les CRPV de Normandie et l'OMEDIT Normandie vous adresseront très prochainement un questionnaire court afin de mesurer les répercussions locales et d'évaluer vos besoins en outils régionaux. Ce travail est l'objet de la thèse d'une interne en pharmacie hospitalière, Linda Bouazzaoui. Nous comptons sur vous. Merci !

## FINASTÉRIDE : RENFORCEMENT DES MESURES D'INFORMATION

### DES PATIENTS B. CHRETIEN

Le **finastéride** est un inhibiteur de la 5 $\alpha$ -réductase humaine de type 2 qui réduit la transformation périphérique de la testostérone en dihydrotestostérone (DHT). Chez les hommes présentant une alopécie de type masculin, le cuir chevelu des zones alopecées contient des follicules pileux miniaturisés et des taux élevés de DHT. Le finastéride inhibe un des processus responsables de la miniaturisation des follicules pileux du cuir chevelu et est donc **indiqué, à la posologie de 1 mg par jour, dans le traitement des formes peu évoluées d'alopecie d'origine androgénétique chez l'homme âgé de 18 à 41 ans.**

Différents effets indésirables peuvent être causés par ce médicament, et notamment :

**\*Troubles sexuels** : troubles de l'érection, troubles de l'éjaculation telle qu'une diminution du volume de sperme, douleurs testiculaires, diminution de la libido, problèmes d'infertilité masculine et / ou mauvaise qualité du sperme.

**\*Troubles psychiques** : anxiété, dépression, pensées suicidaires susceptibles de conduire au suicide. Les symptômes de la dépression peuvent comprendre notamment une tristesse constante, un abattement, une perte d'intérêt et de plaisir, une difficulté de concentration et de mémorisation, une réduction de l'énergie ou une fatigabilité (anormale voire intense) et des troubles du sommeil.

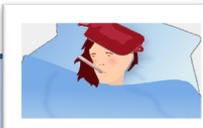
 Ces troubles peuvent persister après l'arrêt du traitement et ce, pour une durée indéterminée.

Cliquez pour accéder aux documents

**Finastéride 1 mg (Propecia et génériques) : ajout de mentions d'alerte sur les boîtes pour renforcer l'information sur les effets indésirables. ANSM. 30/11/2022**

Pour renforcer l'information sur ce risque d'effets indésirables, à partir du 28 avril 2023 les conditionnements de finastéride 1 mg mentionneront ces effets de façon visible.

**ATTENTION** : ce médicament peut entraîner des effets indésirables, notamment des troubles psychiatriques et/ou sexuels. Pour en savoir plus sur ces effets et leur déclaration, consultez la notice et flashez ce QR code



### Informations pour les patients

- La fiche d'information sur ces risques d'effets psychiatriques et/ou sexuels a été actualisée.
- Un dossier d'information et une vidéo pour aider à la déclaration de ces effets indésirables sont également disponibles.



## RÉSULTATS POSITIFS DES MESURES DE RÉDUCTION DU RISQUE DE MÉNINGIOME LIÉ À L'UTILISATION D'ACÉTATE DE CYPROTÉRONE S. FEDRIZZI

En 2018, le risque de méningiomes lié à l'utilisation prolongée d'acétate de cyprotérone à de fortes doses ( $\geq 25$  mg/jour) a été quantifié par l'Assurance Maladie

⇒ 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.

↳ Une série d'actions a alors été mise en place par l'ANSM avec l'appui de l'Assurance Maladie pour réduire le risque de méningiome associé à l'acétate de cyprotérone (Cf Vigiking Sept Oct 2018).

↳ Afin de mesurer l'effet de ces actions, le groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE<sup>1</sup> a conduit une étude à partir du Système national des données de santé (SNDS) sur la période 2010-2021.

**Cette étude a mis en évidence un changement profond des pratiques entre 2018 et 2021 avec une très forte diminution de l'utilisation d'Androcur et ses génériques** chez toutes les personnes exposées et notamment chez les femmes<sup>2</sup>.

Une nette amélioration du suivi par imagerie ainsi qu'une diminution du nombre d'ablations chirurgicales de méningiomes ont été également observées.

Le taux de réalisation d'IRM à l'initiation de traitement reste néanmoins inférieur à 50%.

Enfin, aucun switch massif sur une spécialité n'a été observé après l'arrêt de l'acétate de cyprotérone.

Fin 2021

\*88 % de femmes, 69 % d'hommes et 50 % de personnes transgenres traitées en moins par rapport à Août 2018  
\*92 % des personnes traitées en juin 2018 ont arrêté leur traitement  
\*94 % d'initiation de traitement en moins

\* 93 % d'opération de méningiomes en moins (7 versus 95 en 2017)  
\* 70 % des femmes et 50% des hommes sous cyprotérone ont réalisé une IRM cérébrale de dépistage

\* 45 % de femmes ont réalisé une IRM avant initiation de traitement

<sup>1</sup> <https://www.epi-phare.fr/>

<sup>2</sup> Androcur (acétate de cyprotérone) : les mesures prises depuis 2018 ont permis une nette réduction du risque de méningiome. ANSM, 01/12/2022

## VITAMINE D CHEZ L'ENFANT : COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES, SURDOSAGE ET NOUVELLES

### RECOMMANDATIONS H. RICHARD

Chez l'enfant, la vitamine D est indispensable à la croissance des os. Pour assurer cette croissance, la vitamine D est prescrite dès les 1<sup>ers</sup> jours de vie en prévention du rachitisme, maladie de la croissance et de l'ossification.

Trois cas de surdosage à la vitamine D survenus entre 2020 et 2021 avaient été rapportés chez des nourrissons suite à la prise de compléments alimentaires enrichis à la vitamine D.<sup>1-2</sup> Ces cas se sont manifestés par une hypercalcémie sévère nécessitant une hospitalisation. Les hypercalcémies peuvent avoir des conséquences graves, notamment au niveau rénal avec risque de lithiase et de néphrocalcinose ou au niveau cardiaque avec des troubles du rythme.

#### Apports de vitamine D : nouvelles recommandations (mars 2022)<sup>4</sup>

##### **Pour les enfants entre 0 et 2 ans :**

400 à 800 UI / jour de vitamine D2 ou D3.

Pas d'apport différent selon que l'enfant soit en allaitement maternel ou non.

##### **Pour les enfants entre 2 et 18 ans :**

###### **-en l'absence de facteurs de risque**

Entre 400 et 800 UI / jour de vitamine D2 ou D3

*Ou pour une meilleure observance :*

50 000 UI de vitamine D3 tous les trimestres

Ou 80 000 à 100 000 UI de vitamine D3 en entrée et sortie d'hiver.

###### **-en présence de facteurs de risque** (Obésité, peau noire, absence d'exposition solaire, régime végan)

Entre 800 et 1600 UI / jour de vitamine D2 ou D3

*Ou pour une meilleure observance :*

50 000 UI toutes les 6 semaines

ou 80 000 à 100 000 UI de vitamine D3 tous les trimestres.

L'ANSES rappelle que l'utilisation de compléments alimentaires à base de vitamine D chez l'enfant n'est pas dénuée de risque pour les raisons suivantes<sup>1</sup>:

✿ Risque réel de **surdosage** favorisé par des concentrations élevées (jusqu'à 10 000 UI de vitamine D dans 1 goutte) en cas de mauvaise lecture de l'étiquette ou d'association de compléments alimentaires entre eux.

✿ Risque d'**erreur de dosage** lors du relais du médicament au complément alimentaire ou d'un changement de complément alimentaire.

✿ Risque de **confusion** en raison du nombre élevé de produits sur le marché avec des concentrations/dosages différents, quelques fois au sein d'une même marque.

✿ Risque lié à la **présence** dans le complément alimentaire **d'autres vitamines** (vitamine K pour laquelle il n'existe pas de recommandation pour une administration quotidienne à des enfants) **ou de calcium à forte dose** (risque aggravé d'atteinte rénale).

L'ANSM recommande aux professionnels de santé et aux parents de<sup>2</sup> :

**-Privilégier les médicaments aux compléments alimentaires** enrichis en vitamine D : les notices des médicaments contenant de la vitamine D garantissent une information lisible en termes de doses, de précautions d'emploi, de risque d'effets indésirables et de surdosage.



Les compléments alimentaires sont moins réglementés que les médicaments, leur vente est libre sans contrôle médical et ils possèdent des formulations souvent non adaptées aux enfants<sup>3</sup>.

**-Contrôler les doses administrées** (vérifier la quantité en vitamine D par goutte)

-Ne pas multiplier les produits contenant de la vitamine D

<sup>1</sup> Vitamine D : privilégier les médicaments pour éviter le surdosage chez les nourrissons. ANSES. 22/09/2021

<sup>2</sup> Vitamine D chez l'enfant : recourir aux médicaments et non aux compléments alimentaires pour prévenir le risque de surdosage. ANSM.

17/03/2021

<sup>3</sup> <https://afpa.org/2022/03/27/apport-de-vitamine-d-nouvelles-recommandations/>

<sup>4</sup> BACCETTA, J., et al. Archives de Pédiatrie, 2022, vol. 29, no 4, p. 312-325.

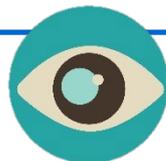
## XALKORI (CRIZOTINIB) : TROUBLES DE LA VISION INCLUANT UN RISQUE DE PERTE DE VISION SÉVÈRE ET NÉCESSITÉ DE SURVEILLANCE DES PATIENTS PÉDIATRIQUES (1/2) F. QUILAN

Le **crizotinib** (Xalkori®) est un **inhibiteur de tyrosine kinase ciblant ALK et ROS-1** utilisé :

-Chez l'adulte, dans les carcinomes pulmonaires non à petites cellules (CPNPC) avancés ALK-positifs (AMM en 2012) et ROS-1 positifs (AMM en 2016).

-En pédiatrie (à partir de 6 ans), depuis octobre 2022, en monothérapie, dans le lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGS) ALK-positif systémique en rechute ou réfractaire et dans les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (TMI) ALK-positives non résécables en rechute ou réfractaires.

### TROUBLES VISUELS :



Les effets indésirables et les toxicités des thérapeutiques ciblées sont principalement **liés à la déstabilisation de voies moléculaires physiologiquement actives dans les organes concernés**. Sachant que plus de 90 % des gènes du génome humain s'expriment dans au moins un des nombreux tissus ou cellules de l'œil, il n'est pas étonnant que de nombreuses thérapeutiques ciblées soient responsables d'une toxicité touchant l'œil, ses annexes ou la vision. On peut citer les **inhibiteurs d'EGFR** et les **inhibiteurs de c-KIT**, entre autres<sup>1</sup>.

*Chez les adultes*, des troubles de la vision ont été rapportés chez **63 %** des patients inclus dans les essais cliniques et atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif ou ROS1-positif traités par crizotinib (Xalkori®).

**Dans 95% des cas, les sujets décrivaient de troubles légers de grade 1.**

Il s'agissait en général d'éléments **épisodiques** survenant durant la 1<sup>ère</sup> semaine de traitement et dont la fréquence variait entre 4 et 7 jours par semaine, pouvant durer jusqu'à une minute et avec de légères répercussions voire aucune répercussion sur la vie quotidienne.

**Une perte de vision de grade 4 a été rapportée chez 0,2 %.** Une **atrophie optique** et une **atteinte du nerf optique** ont été rapportées comme des causes potentielles de la perte de vision.

Dans les essais cliniques, **les troubles visuels ont été responsables d'une interruption de traitement pour 0,4% et d'une réduction de dose pour 0,1% des patients. Aucun arrêt définitif n'a été réalisé.**

**En pratique**, il est recommandé d'**envisager une interruption de traitement et une évaluation ophtalmologique en cas de persistance/aggravation des troubles visuels ou en cas de perte de vision sévère récente**. La reprise du traitement est ensuite laissée à l'appréciation du praticien selon l'évolution des symptômes et au regard des bienfaits possibles pour le patient<sup>2</sup>.

## XALKORI (CRIZOTINIB) : TROUBLES DE LA VISION INCLUANT UN RISQUE DE PERTE DE VISION SÉVÈRE ET NÉCESSITÉ DE SURVEILLANCE DES PATIENTS PÉDIATRIQUES (2/2) F. QUILAN

Chez les patients pédiatriques, des troubles de la vision ont été rapportés chez **61%** des patients traités par crizotinib (Xalkori®) dans les études cliniques dans les indications citées plus haut.

Les symptômes visuels les plus courants étaient une **vision floue** (24 %), une **déficience visuelle** (20 %), une **photopsie** (17 %) et **des corps flottants du vitré** (15 %). **Un patient a présenté une atteinte du nerf optique de grade 3.**

La toxicité oculaire **est plus difficile à détecter chez les enfants** principalement du fait de leur difficulté à signaler les changements visuels.<sup>3</sup>



1 Huillard; O et al. La lettre du cancérologue. 2013; 22 : 130 -134,

2 <https://www.pfizermedicalinformation.ca/fr-ca/xalkori/mises-en-garde-et-precautions>

3 Xalkori (crizotinib) : Troubles de la vision incluant un risque de perte de vision sévère et nécessité de surveillance des patients pédiatriques. ANSM, 18/11/2022

### RECOMMANDATIONS CHEZ LES PATIENTS PÉDIATRIQUES TRAITÉS PAR XALKORI<sup>3</sup> :



- **Informers les patients, les parents et les aidants des symptômes des troubles de la vision** : par exemple, perception d'éclairs de lumière, vision floue, sensibilité à la lumière, corps flottants **et du risque potentiel de perte de vision.**
- **Réaliser un examen ophtalmologique initial** avant l'instauration du traitement **puis des examens de suivi** après 1 mois de traitement, puis tous les 3 mois et lors de l'apparition de tout nouveau symptôme visuel. L'examen ophtalmologique doit comprendre la mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée et du champ visuel, des photographies rétinienne, la tomographie par cohérence optique (OCT) +/- autres examens si besoin.
- **Considérer une réduction de la dose de crizotinib** chez les patients présentant des **troubles oculaires de grade 2.**
- **Suspendre le traitement** pendant l'évaluation des **troubles oculaires de grade 3 ou 4** et **l'arrêter définitivement** si aucune autre cause n'est identifiée.



# ENSEMBLE, SOYONS DES LANCEURS D'ALERTE ...

## PARCE QU'AUJOURD'HUI TOUT LE MONDE EST PHARMACOLOGUE ...

Plus que jamais avec la crise sanitaire, nous avons vu se multiplier les experts du médicament, chacun partageant son avis, plus ou moins éclairé et plus que jamais, il peut sembler difficile (et important) d'avoir une information factuelle.

Au cœur de ces interrogations, vos centres de pharmacovigilance restent une source d'informations validées à votre disposition

## COMMENT POSER UNE QUESTION OU DÉCLARER UN EFFET INDÉSIRABLE ?

**N'hésitez pas à nous appeler ou nous rendre visite pour échanger sur les sujets qui vous occupent !**

Vous pouvez également nous contacter par courrier sur papier libre, *via* le formulaire Cerfa\*, en adressant une copie de compte-rendu d'hospitalisation/consultation ou encore *via* le portail des vigilances

Vos questions et signalements d'effets indésirables sont indispensables pour identifier de nouveaux risques et prendre rapidement les mesures nécessaires pour assurer la sécurité d'emploi des médicaments après leur mise sur le marché

## POUR S'INSCRIRE À LA LISTE DE DIFFUSION DES INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ?

Il suffit d'adresser un e-mail précisant votre profession et votre adresse professionnelle.  
Vos coordonnées resteront confidentielles et modifiables à tout moment.

Retrouvez le PharmacoQuiz du réseau français des CRPV!  @Reseau\_CRPV et la Pharmacovigilance en chantant **Take&Tell**

## VOS CENTRES RÉGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE EN NORMANDIE



CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE  
ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT  
DE ROUEN

### ROUEN

Institut de Biologie Clinique 2ème étage  
Hôpital Charles Nicolle  
1 rue de Germont  
76031 Rouen Cedex

Tél : 02 32 88 90 79 Fax : 02 32 88 90 49  
Mel : [pharmacovigilance@chu-rouen.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-rouen.fr)

Site : <https://www.chu-rouen.fr/service/pharmacovigilance/>  
[@CRPV\\_Rouen](https://www.chu-rouen.fr/service/pharmacovigilance/)

### CAEN

Tour Côte de Nacre – Niveau 3,  
Service de Pharmacologie – CHU de Caen  
Avenue de la Côte de Nacre – CS 30001  
14033 Caen Cedex 9

Tél : 02 31 06 46 72 Fax : 02 31 06 46 73  
Mel : [pharmacovigilance@chu-caen.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-caen.fr)

Site : <https://www.chu-caen.fr/pharmacologie.html>  
[@PharmacoC](https://www.chu-caen.fr/pharmacologie.html)



CRPV  
— NORMANDIE CAEN —

