

Anomalies de
fermeture du tube
neural et
dolutégravir

P.2

Efficacité et
tolérance
antidépresseurs

P.2

Médicaments et
photosensibilité

P.4

VIPERFAV et
VIPERATAB : un
risque d'erreur

P.5

Foie et VALDOXAN
(agomélatine) :
Prudence

P.6

VISCERALGINE
FORTE comprimés

P.6

Abonnez-vous à notre bulletin sur
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/bulletin-dinformation>

 S'ABONNER

L'énigme du mois

Une patiente de 65 ans, 94 kg, consulte pour douleurs abdominales intenses associées à des vomissements. Elle se présente à l'officine avec une ordonnance de métoclopramide, paracétamol et alginat.

Dans le dossier médical de la patiente, il est noté d'une probable insuffisance rénale chronique non explorée (créatinine plasmatique de référence entre 100 et 120 $\mu\text{mol/L}$), elle est diabétique, traitée par metformine 3g/j, acarbose 300mg/j, insulinedétémir, répaglinide 2 mg le soir et vildagliptine 1 le matin. Depuis 1 mois et demi, elle prend en plus du célécoxib 100mg le matin pour des douleurs articulaires du genou. Ses autres traitements sont : bilastine, isartan/hydrochlorothiazide, périmopril, furosémide, paracétamol/opium et lansoprazole

Qu'en pensez-vous ?

Dr Muriel Grau

Anomalies de fermeture du tube neural et dolutégravir

Dr Hélène Géniaux

Le **dolutégravir** est indiqué en traitement de l'infection à VIH. Il est disponible seul (TIVICAY) ou associé à d'autres antirétroviraux TRIUMEQ (+ abacavir, lamivudine), JULUCA (+ rilpivirine). Alors que sur la base des données animales, il n'était pas attendu d'augmentation du risque malformatif avec le dolutégravir, les résultats préliminaires d'une étude observationnelle (étude Tsepamo) font état de cas d'anomalie de fermeture du tube neural (AFTN) (1). Cette anomalie congénitale correspond à un trouble du développement vertébro-médullaire plus ou moins sévère, allant du *spina bifida* à l'anencéphalie avec absence de boîte crânienne. Cette large étude réalisée au Botswana évaluant des issues de grossesse, a retrouvé 4 cas d'AFTN chez 426 nourrissons nés de femmes ayant pris du dolutégravir en association avec d'autres antirétroviraux avant la conception. Cela représente une incidence d'AFTN d'environ 0,9 % par rapport à l'incidence attendue dans l'étude d'environ 0,1 %.

En France, selon les recommandations thérapeutiques françaises de prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH (recommandations du groupe d'experts d'octobre 2017), le dolutégravir est à éviter au cours de la grossesse en raison de l'insuffisance de données. Ce signal vient conforter cette recommandation. Bien que l'évaluation de ce nouveau signal soit toujours en cours, il est d'ores et déjà recommandé par l'ANSM en application du principe de précaution et en lien avec l'EMA et les recommandations thérapeutiques françaises (2) :

- de ne pas prescrire le dolutégravir chez une femme envisageant une grossesse
- de rechercher systématiquement une grossesse avant d'initier un traitement par dolutégravir chez une femme en âge de procréer. Une contraception doit être prescrite chez les femmes en âge de procréer recevant du dolutégravir, pendant la durée de leur traitement
- de remplacer rapidement le dolutégravir par un autre antirétroviral chez toute femme traitée par dolutégravir au premier trimestre de la grossesse, dans la mesure des possibilités d'alternatives thérapeutiques appropriées pour la patiente.

Références :

- (1) ANSM Anomalies de fermeture du tube neural chez les enfants nés de mères traitées par le dolutégravir pendant la grossesse - Point d'information. Mai 2018 <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anomalies-de-fermeture-du-tube-neural-chez-les-enfants-nes-de-meres-traitees-par-le-dolutegravir-pendant-la-grossesse-Point-d-information>
- (2) Prise en charge du VIH - Recommandations du groupe d'experts - Désir d'enfant et grossesse. Mai 2018 https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/11/experts-vih_grossesse.pdf

L'efficacité et la tolérance des antidépresseurs comparées dans une vaste méta-analyse (1)

Dr Hélène Géniaux

Alors qu'on estime à 350 millions le nombre de patients souffrant de dépression dans le monde, la question de l'efficacité des antidépresseurs fait toujours débat. Sont-ils efficaces ? Si oui, quelles sont les molécules les plus efficaces et les mieux tolérées ?

Une équipe internationale (1) a tenté de répondre à ces questions grâce à une « méta-analyse en réseau » compilant les résultats de 522 essais cliniques randomisés en double insu, publiés ou non, incluant 116 477 participants adultes (> 18 ans) traités pendant au moins 8 semaines pour un épisode dépressif majeur. L'analyse excluait les troubles bipolaires, les dépressions psychotiques, les dépressions résistantes.

Publiée en avril 2018 dans The Lancet, cette méta-analyse montrent que tous les antidépresseurs étudiés ont une efficacité supérieure (bien que modeste) à celle du placebo chez des adultes traités pour syndrome dépressif majeur. Le taux de rémission moyen après 8 semaines était augmenté de 37 % (OR = 1,37 ; IC95 1,16 - 1,63) à 113 % (OR = 2,13 ; IC95 1,89 - 2,41) par rapport à un placebo.

Puis, en comparant les molécules **directement** et **indirectement**, selon le principe de la méta-analyse en réseau (fig. 1), les auteurs ont pu classer les antidépresseurs selon leur efficacité et leur acceptabilité à la fois par rapport au *placebo* et aux autres antidépresseurs. L'efficacité était définie par une réduction de 50 % ou plus du score total de dépression mesurée à 8 semaines de traitement sur une échelle standardisée. L'acceptabilité était définie par la proportion d'abandon de traitement à 8 semaines, quelle qu'en soit la raison (efficacité ou tolérance).

En comparaison au *placebo*, on retrouve l'agomélatine*, la mirtazapine, la duloxétine, la venlafaxine et la paroxétine parmi les molécules les plus efficaces. *A contrario*, la reboxétine, la desvenlafaxine, la clomipramine et la trazodone se sont révélées les moins efficaces. Pour l'acceptabilité, seules deux molécules montrent des taux d'abandon significativement plus faibles que le *placebo* : l'agomélatine* et la fluoxétine. Une seule molécule était significativement moins bien tolérée que le *placebo* : la clomipramine.

Lorsque les molécules sont comparées entre elles, les résultats sont légèrement différents avec pour les molécules les plus efficaces l'agomélatine*, l'amitryptiline, l'escitalopram, la mirtazapine, la paroxétine, la venlafaxine et la vortioxétine et pour les moins efficaces : la fluoxétine, la fluvoxamine, la reboxétine et la trazodone. Sans véritable surprise, un « effet nouveauté », caractérisé par un profil d'efficacité supérieure du nouvel antidépresseur *versus* le comparateur (ancienne molécule) a été retrouvé. En termes d'acceptabilité, l'agomélatine*, le citalopram, l'escitalopram, la fluoxétine, la sertraline et la vortioxétine arrivaient en tête ; les taux d'abandon les plus importants étaient retrouvés pour l'amitryptiline, la clomipramine, la duloxétine, la fluvoxamine, la reboxétine, la trazodone et la venlafaxine. Au total, cinq antidépresseurs apparaissent à la fois efficaces et bien tolérés : l'escitalopram, la mirtazapine, la paroxétine, l'agomélatine* et la sertraline.

Dans cette étude de vaste ampleur, le biais de publication semble contrôlé puisque la recherche a inclus les études publiées et non publiées (86 études non publiées jusqu'à présent étaient issues de registres d'essais ou de firmes pharmaceutiques, et 15 provenant de communications personnelles ou d'autres revues). Le biais de financement** est diminué grâce à la présence de données provenant d'études non financées par des firmes. Par ailleurs, il n'a pas été retrouvé de différence en termes d'efficacité ou d'acceptabilité lorsque l'analyse n'incluait que les essais à promotion industrielle (80 % des études). Les auteurs soulignent toutefois que le nombre d'études financées indépendamment restait faible et que dans bon nombre de publications, le sponsor n'était pas toujours précisé.

Au total, cette étude de vaste ampleur montre une efficacité modérée des antidépresseurs et peut guider le prescripteur lors d'un choix d'une molécule pour un épisode dépressif majeur de l'adulte en complément des mesures non pharmacologiques.

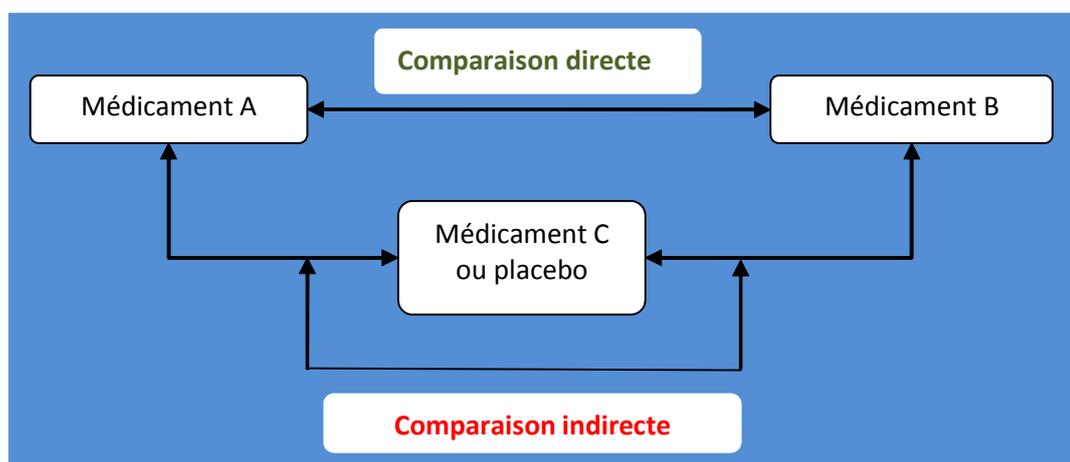


Figure 1

Les molécules en italiques ne sont pas commercialisées en France

* voir l'article du même bulletin sur agomélatine et toxicité hépatique

**fait qu'une étude financée par une industrie, ou dont les investigateurs sont financés par une industrie, a plus de chance d'avoir des résultats favorables.

Références :

- (1) Cipriani A et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018 ; 391 :1357-136

Pharmacologie : Médicaments et photosensibilité

Avec l'aimable autorisation des CRPV d'Angers et de Nantes

https://www.chu-angers.fr/medias/fichier/viginews-2018-06-n2_1530523858696-pdf?ID_FICHE=1621&INLINE=FALSE

La photosensibilité cutanée se définit comme l'ensemble des phénomènes pathologiques liés à l'interaction d'une substance photosensibilisante présente dans la peau avec un rayonnement de longueur d'onde efficace (U.V.A, U.V.B ou visible)

La photosensibilité est responsable cliniquement de photodermatoses (maladies cutanées pour lesquelles il existe une sensibilité exagérée ou anormale à la lumière)¹. La substance photoactive d'origine exogène arrive à la peau par voie sanguine (médicaments administrés par voie orale ou parentérale) ou après application locale (médicaments topiques, cosmétiques, végétaux).

Les accidents cutanés qui en résultent se séparent schématiquement en deux mécanismes physiopathologiques :

- la **phototoxicité**, réaction photochimique, de loin la plus fréquente, due à l'effet direct de l'absorption de l'énergie lumineuse ;
- la **photoallergie**, réaction immunoallergique à un antigène formé dans la peau après irradiation lumineuse. Elle fait intervenir les lymphocytes T et est attribuée à une réaction d'hypersensibilité de type IV à un allergène constitué par la liaison de molécules photoactivées et de protéines tissulaires. A la différence de la phototoxicité, les lésions peuvent s'aggraver lors d'expositions successives à la substance en cause, même en cas de faible luminosité (Tableau 1)^{2, 3}.

La liste des médicaments photosensibilisants systémiques et de contact a été mise à jour en mai 2011, sur le site de la Société Française de Dermatologie : <http://www.sfdermato.org/media/pdf/mini-site/photosensibilisation-d2e-d2a51999d95b11faae6d99ef39f0.pdf>

Il y a les médicaments déjà connus comme les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, les médicaments cardiovasculaires (amiodarone), les phénothiazines, les anti-infectieux (quinolones, voriconazole, ...) mais il faut penser aussi aux molécules les plus récentes comme les inhibiteurs de la sérine-thréonine kinase B-Raf (véturafenib, dabrafenib), les inhibiteurs de Mitogen-activated Extracellular signal-regulated Kinase MEK (cobimetinib, trametinib), les inhibiteurs du vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR, comme le vandetanib), les inhibiteurs de l'epidermal growth factor receptor (EGFR, comme l'erlotinib) les inhibiteurs de la tyrosine kinase Bcr-ABL comme l'imatinib⁴. A noter également, l'apparition de photosensibilisation à type de phototoxicité avec la pirfenidone (ESBRIET®), médicament commercialisé en 2012 en France et utilisé dans la fibrose pulmonaire⁵.

Tableau 1 : Réactions phototoxiques ou photoallergiques

Critères	Phototoxicité	Photoallergie
Fréquence	Elevée Tous les individus peuvent être touchés	Faible Rare, faible pourcentage dans la population
Mécanisme	Réaction physico-chimique	Réaction immunologique
Sensibilisation préalable	Non	Oui
Facteurs nécessaires au déclenchement de la réaction : - dose de lumière - concentration cutanée en produit photosensibilisant	Importante Forte	Faible Faible
Début après exposition au photosensibilisant et lumière	Minutes à heures	24 h ou plus, progressivement
Aspect clinique	Monomorphe, érythème avec douleurs « coups de soleil »	Polymorphe, eczéma aigu avec prurit
Localisation	Zones photoexposées uniquement	Zones photoexposées et possible extension aux zones couvertes
Evolution	Guérison rapide en 8 à 10 jours avec : -régression à l'arrêt de l'exposition solaire avec ou sans arrêt du médicament -régression à l'arrêt du médicament avec ou sans arrêt de l'exposition solaire	Guérison lente en plusieurs semaines après l'arrêt du médicament avec possibilité de rémanence
Troubles pigmentaires	Fréquents	Inhabituels
Lésions histologiques	Erythème actinique avec nécrose unicellulaire de cellules épidermiques ("sunbrun cells")	Lésions semblables à celles d'un eczéma de contact avec spongiose et exocytose
Avenir	Ne contre indique pas la poursuite du traitement ou sa réintroduction si protection solaire efficace.	Phénomène de photosensibilisation croisée entre substances immunologiquement apparentées possibles et risques d'aggravation si non éviction définitive du médicament.
Examens complémentaires Patch-test Photopatch-test	Aucun résultat Met en évidence surtout la photo allergie L'exploration photobiologique apporte peu dans l'imputabilité	Les résultats sont fiables dans les cas de photoallergies par médicaments topiques mais beaucoup plus aléatoires en cas de prise par voie orale

Il est important que les médecins, ainsi que les pharmaciens, disposent de la liste des médicaments photosensibilisants et préviennent les patients de se protéger du soleil contre ses effets immédiats, mais également à moyen terme, contre le vieillissement cutané et, à long terme, contre les cancers.

Bibliographie :

- (1) Jeanmougin M. Méfaits du soleil (I) .Comment et pourquoi le soleil est dangereux. Rev Prat Med Gen 2001, 15 ; 538 : 1037-40
- (2) Beani JC - Les photodermatoses médicamenteuses : comment les diagnostiquer et les explorer ? Rev Med Interne 1995 ; 16 (suppl. 3) : 337-341,
- (3) Marguery MC - Photodermatoses médicamenteuses - La Rev du Prat 2000 ; 50 :1315-9
- (4) Lugovic'-Mihie L et al. Drug-Induced Photosensitivity - a Continuing Diagnostic Challenge. Acta Clin Croat. 2017 Jun;56(2):277-283.
- (5) Droitcourt C et al. Pirfenidone photosensitization in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a case series .Br J Dermatol. 2018 Mar;178(3):e222-e223.

VIPERFAV et VIPERATAB : un risque d'erreur lié à la coexistence des deux spécialités !

Dr Hélène Géniaux

Après des mois de rupture de stock, le VIPERFAV, Fragments F(ab')₂ d'immunoglobuline équine antivenimeuse de vipère européenne, est remis à disposition !

Un médicament destiné au marché du Royaume-Uni : le VIPERATAB, avait été initialement importé pour pallier cette rupture. Désormais, le laboratoire INRESA a décidé de cesser la distribution du stock restant de VIPERATAB et de ne distribuer que le VIPERFAV.

Néanmoins, il est possible que les deux produits soient en stock dans les pharmacies des établissements, exposant à un risque majeur de confusion. Nous attirons donc votre vigilance, sur les différences entre ces deux spécialités, afin de limiter le risque d'erreur.

	VIPERFAV Flacons de 4 ml	VIPERATAB Ampoule de 4 ml <i>Médicament importé pour pallier la rupture de Viperfav</i>
Indications thérapeutiques	Traitement des envenimations (grade II ou III) par les vipères européennes (Vipera aspis, Vipera berus, Vipera ammodytes)	Traitement des envenimations modérées à sévères par les vipères Vipera berus Des données animales suggèrent un bénéfice de ce médicament dans le traitement des envenimations par les vipères Vipera aspis, Vipera ammodytes , mais ceci n'a pas été confirmé par des données chez l'Homme
Composition	Fragments F(ab') ₂ d'immunoglobuline équine antivenimeuse de vipères européennes neutralisant les venins de Vipera aspis, Vipera berus, Vipera ammodytes	Fragments F(ab) d'immunoglobuline ovine antivenimeuse de vipère européenne neutralisant le venin de Vipera berus
Posologie	La dose initiale recommandée est une perfusion de 4 ml de fragments F(ab') ₂ de Viperfav soit 1 flacon Selon l'évolution clinique, cette perfusion peut être renouvelée 2 fois à 5 heures d'intervalle	La dose initiale recommandée est une perfusion de 8 ml de fragments Fab de Viperatab soit 2 ampoules Cette perfusion doit être administrée le plus précocement possible et DOIT être SYSTEMATIQUÉMENT renouvelée une fois (voire 2 fois pour Vipera aspis) à 4 heures d'intervalle
Mode d'administration	Les 4 ml de la solution (1 flacon de Viperfav) doivent être dilués dans 100 ml de NaCl à 0,9 % La durée totale de la perfusion est de 1 heure <i>La perfusion devra toujours être débutée sous surveillance médicale étroite, à une vitesse de perfusion réduite à 15 gouttes/minute ou 50 ml/h.</i> L'administration se fait en perfusion intraveineuse lente sous surveillance médicale.	Les 8 ml de la solution (2 ampoules de Viperatab) doivent être dilués dans 100 ml de NaCl à 0,9% La durée totale de perfusion est de 30 minutes Une surveillance médicale étroite est requise <i>a minima</i> pendant une heure après l'administration de Viperatab.
Recommandations	<ol style="list-style-type: none"> désinfection locale soigneuse de la plaie interrogatoire minutieux sur les antécédents allergiques du patient, surveillance étroite en milieu hospitalier afin de pouvoir contrôler au plus tôt toute réaction d'hypersensibilité immédiate. <p>Compte-tenu de la nature hétérologue des immunoglobulines antivenimeuses de vipères qu'elles soient d'origine équine ou ovine, des réactions d'hypersensibilité peuvent se produire. Cependant, le véritable choc anaphylactique reste exceptionnel.</p>	

Cette information doit être relayée auprès des prescripteurs et des services concernés par la dispensation de chacun d'un de ces deux produits. Tous les documents à remettre lors de la dispensation sont disponibles sur le site de l'ANSM (1).

(1) ANSM. Remise à disposition de la spécialité VIPERFAV et coexistence temporaire avec VIPERATAB : actualisation août 2018 - Lettre aux professionnels de santé. Août 2018 <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Remise-a-disposition-de-la-specialite-VIPERFAV-et-coexistence-temporaire-avec-VIPERATAB-actualisation-aout-2018-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Foie et VALDOXAN (agomélatine) : prudence

Dr Claire Filloux

L'agomélatine est un antidépresseur agoniste des récepteurs à la mélatonine et antagoniste des récepteurs 5HT_{2C} de la sérotonine. Il est indiqué chez l'adulte, dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) et seulement après échec d'une psychothérapie, si la dépression est d'intensité légère. L'efficacité de l'agomélatine a été jugée modeste et l'amélioration du service médical rendu, mineure (ASMR IV).

Des effets indésirables hépatiques ont été rapportés chez des patients recevant de l'agomélatine, nécessitant la mise en place d'un contrôle de la fonction hépatique à l'instauration du traitement, puis d'une surveillance régulière des transaminases (risque d'hépatite cytolytique) au cours du traitement.

Afin de réduire ce risque,

un guide d'information est mis à disposition des prescripteurs (1) et rappelle les recommandations concernant le suivi de la fonction hépatique des patients traités, ainsi que les interactions avec les inhibiteurs puissants du CYP1A2 (ciprofloxacine, norfloxacine, dihydralazine, etc.).

Un livret de bon usage (2) du VALDOXAN est destiné à être remis au patient.

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/517ad0be1ca8b4f05545218e1a876247.pdf

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2e5e353444994e2ed9b1046488824b60.pdf

Références :

(1) Base de données publique des médicaments

(2) https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/fiche_bum_valdoxan.pdf

Les récits de la pharmacovigilance : VISCERALGINE FORTE

Pr Louis Merle

Composition : noramidopyrine méthane sulfonate de sodium, méthylsulfate de tiémonium, phosphate de codéine.

Notice : La VISCERALGINE FORTE « attaque la douleur sous trois fronts car elle possède :

une action antispasmodique,

une action anti-inflammatoire,

une action antalgique pure »

Voyons ces trois composants :

1 - La noramidopyrine

La toxicité de ce composé sur la lignée sanguine granuleuse est établie depuis quatre-vingts ans environ. Pourtant, son retrait du marché français n'a eu lieu qu'il y a un dizaine d'années environ, après nombre de décès par agranulocytose.

On retrouve ce produit sous différents noms : Noraminopyrine (ou noramidopyrine) méthane sulfonate = dipyrone = métamizole (ne pas confondre le métamizole avec le méthimazole qui est un antithyroïdien, lui aussi à l'origine d'agranulocytoses),.... On en rapproche l'aminopyrine = amidopyrine = aminophénazone (1)

Dès 1935, le Bulletin de l'Académie de Médecine signale le danger de survenue d'agranulocytose avec l'amidopyrine (commercialisée depuis la fin du XIX^{ème} siècle par le laboratoire Hoechst) (2). Ce danger est repris la même année par le British Medical Journal (3). On retrouve la présence de ce médicament dans de nombreuses associations, antalgiques, hypnotiques (association à un barbiturique), ou antiasthmatiques ; cette présence passe souvent inaperçue comme l'hématotoxicité potentielle induite (2,3).

Il est intéressant de noter que nombre des premières agranulocytoses rapportées s'observaient avec des associations d'amidopyrine et de barbiturique (phénobarbital en général), soit dans la même préparation, soit dans des médicaments différents. Il était alors considéré que le barbiturique était innocent dans la genèse de l'agranulocytose et même que la présence du barbiturique facilitait la prise au long cours de l'aminopyrine en atténuant son retentissement neuropsychiatrique (2,4,5). On sait depuis que les barbituriques peuvent aussi être toxiques pour la lignée granuleuse.

Alors que les agranulocytoses dues à la plupart des médicaments surviennent dans le cadre d'une réaction immunologique à médiation cellulaire, pour ce qui est de l'aminopyrine, le mécanisme est différent ; il y a fabrication d'anticorps qui détruisent les neutrophiles matures (6,7).

L'incidence de l'agranulocytose semble plus élevée dans les pays nordiques et plus faible en allant vers le sud (variation géographique similaire à celle observée avec l'asthme, la sclérose en plaques, les maladies inflammatoires de l'intestin) (7).

Pour la plupart des médicaments, le délai de survenue d'une agranulocytose est de un à six mois après le début du traitement mais pour l'aminopyrine, ce délai est en général inférieur (6,7,8). Le fait que les prises de cet antalgique soient assez souvent discontinues explique peut-être cela.

2 - Méthyl-sulfate de tiémonium

Il s'agit d'un antispasmodique musculotrope, bloquant les récepteurs muscariniques, indiqué dans les manifestations fonctionnelles spasmodiques du tube digestif ; ce produit a notamment des propriétés de ralentissement du transit intestinal. Dans la VISCERALGINE FORTE, c'est l'effet antispasmodique qui est recherché.

On trouve aussi ce médicament atropinique dans le COLCHIMAX où, associé à la colchicine, il en atténue l'effet laxatif. Ceci peut conduire à laisser se développer une toxicité de la colchicine dont l'un des premiers signes est la diarrhée ; cette association est donc nuisible.

3 - Phosphate de codéine

C'est un antalgique, agoniste opioïde faible ; il s'agit d'un promédicament, efficace essentiellement par la morphine obtenue lors de son métabolisme (9).

En dehors de cette toxicité sanguine, ce médicament était le plus souvent bien toléré.

Références :

- (1) *The Merck index - O'Neil MJ et al (eds) - Merck - 14th ed - Whitehouse station, 2006.*
- (2) *Danielopolu D et al - Les accidents produits par le benzène, le pyramidon et le dinitrophénol.*
- (3) *Antagonisme du luminal - Bull Acad Méd, Paris, 1935, 114, 342-352.*
- (4) *Toxic effects of benzene and benzene derivatives - Br Med J, 1935, 2, 1108.*
- (5) *Donnison CP - Drugs causing agranulocytosis - Br Med J, 1936, 1, 83-84.*
- (6) *Blake FG et al - Agranulocytic angina - Yale J Biol Med, 1935, 7, 465-471.*
- (7) *Aminopyrine, dipyron and agranulocytosis - Canad Med Ass J, 1964, 91, 1229-1230.*
- (8) *Johnston A, Uetrecht J - Current understanding of the mechanisms of idiosyncratic drug-induced agranulocytosis - Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2015, 11, 243-257.*
- (9) *Harding Kneedler W - Agranulocytosis due to novaldin (NOVALGIN) - Br Med J, 1946, 1, 876.*
- (10) *Analgesic drugs, in Rang, Dale's Pharmacology, Rang HP et al (ed) Elsevier, London, 8th ed, 2016, 509-529.*

REPONSE A

QUESTION :

La responsabilité de l'AVASTIN peut-elle être retenue dans la survenue d'une ostéonécrose humérale ?

Sylvain Dumond interne en pharmacie et Dr Hélène Géniaux



REPONSE :

L'ostéonécrose chez cette patiente est possiblement iatrogène. Le bévacizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) qui inhibe la liaison du ligand VEGF normal à son récepteur. Il est indiqué dans le cancer colorectal métastatique (CCR) mais également dans d'autres cancers, tels que, sein, poumon non à petites cellules, ovaire et cancer des cellules rénales, le plus souvent en association. Parmi les autres inhibiteurs de l'angiogenèse, on retrouve l'aflibercept (EYLEA, ZALTRAP), le ramucirumab (CYRAMZA) et plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) par voie orale, tels que sunitinib, sorafénib, pazopanib, vandétanib, cabozantinib, axitinib, ponatinib, lenvatinib, et régorafénib (1,2).

Les effets de l'inhibition du VEGF incluent des effets cardiovasculaires (hypertension artérielle, thromboembolie, dysfonction ventriculaire gauche, etc.) et des effets non cardiovasculaires (protéinurie, saignement, retard de cicatrisation, perforation gastro-intestinale, fatigue et dysphonie). D'autres effets rares dus à l'inhibition de l'axe du VEGF, incluent leucoencéphalopathie postérieure réversible, hémolyse micro-angiopathique et ostéonécrose (3,4).

Ces ostéonécroses aseptiques sont liées à l'inhibition de la vascularisation de l'os. D'incidence faible (< 1%), elles prédominent au niveau de la mâchoire (2-5). Une étude rétrospective chez 3 560 patients recevant un traitement contenant bévacizumab pour un cancer du sein avancé rapporte une ostéonécrose de la mâchoire chez 0,3 % à 0,4 % des patients. L'association avec les bisphosphonates augmente d'un facteur 6 le risque ostéonécrotique(1)(4). Le risque est aussi augmenté lors de l'association au dénosumab (PROLIA ou XGEVA), un anticorps monoclonal (IgG2) humain qui cible le RANKL et est indiqué, selon la dose, dans l'ostéoporose (PROLIA) ou les tumeurs osseuses (XGEVA). Les molécules les plus impliquées dans ces atteintes sont le bévacizumab (AVASTIN) et le sunitinib (SUTENT)(4). Cependant, le risque existe avec d'autres ITK qui ciblent le VEGF, tels que sorafenib, axitinib, vandétanib, régorafénib.

Des ostéonécroses touchant d'autres os tels que le fémur ou l'humérus ont aussi été décrites avec le bévacizumab. Ainsi, une patiente de 72 ans traitée pour un adénocarcinome rectal a développé une ostéonécrose de la tête humérale droite après 15 mois de traitement par bévacizumab à 5 mg / kg/ 14 jours en IV associé aux 5-fluorouracile et oxaliplatine (3, 6). De même, un homme de 65 ans, avec un adénocarcinome rectal et des métastases pulmonaires, a développé une nécrose avasculaire de la tête fémorale après 11 mois de traitement par bevacizumab IV associé aux 5-fluorouracile et irinotécan. (3,6). De plus, des ostéonécroses non-mandibulaires ont été rapportées chez des patients de la population pédiatrique (2-3) pour laquelle l'AVASTIN n'est pas autorisé. L'incidence des ostéonécroses des têtes fémorales et humérales est estimée par Tabouret *et al.* à 4/1000 chez des patients traités pour un cancer colorectal, ce qui en fait un effet indésirable rare (6). Les malades de l'étude avaient une exposition à long terme (> 6 mois) à un anti-VEGF, sans autre facteur de risque prédisposant à l'ostéonécrose, ni traumatisme (6).

Dans plusieurs cas publiés, l'arrêt du bévacizumab a permis une régression des symptômes et une amélioration de la mobilité et des douleurs (3, 6).

Références :

- (1) Choueiri T. Toxicity of molecularly targeted antiangiogenic agents: Non-cardiovascular effects. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2018.
- (2) Base publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- (3) Micromedex® Healthcare Series. 1974-2017. Thomson Micromedex.
- (4) www.uptodate.com
- (5) Brayfield A. Martindale: The Complete Drug Reference. 38th Revised edition. Pharmaceutical Press; 2014. 4160 p.
- (6) Tabouret T *et al.* Long term exposure to antiangiogenic therapy, bevacizumab, induces osteonecrosis. Invest New Drugs. 2015 Oct; 33:1144-7

Déclarez-nous vos effets indésirables sur
www.pharmacovigilance-limoges.fr



Centre régional de
PHARMACOVIGILANCE
de Limoges

Le Centre de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments a pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011).

CONTACT

CRPV de Limoges - Hôpital Dupuytren - CHU -
Centre de Biologie et de Recherche en Santé
2, avenue Martin Luther King 87042 Limoges
Cedex

Tél. : 05 55 05 67 43

Fax : 05 55 05 62 98

Courriel :

pharmacovigilance@chu-limoges.fr



#pharmacoQuiz

NOTRE SITE INTERNET : www.pharmacovigilance-limoges.fr