



LETTRE D'INFORMATION

PHARMACOVIGILANCE DE BRETAGNE

RENNES BREST

PHARMACOVIGILANCE – PHARMACOEPIDEMIOLOGIE – INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

N°3 JUILLET-AOUT-SEPTEMBRE 2023

A PROPOS D'UN CAS D'INTERET (notifié au CRPV de Limoges).....	1
Neuropathie induite par le traitement, quand l'excès de vitesse thérapeutique se révèle dangereux !.....	1
A PROPOS D'UN CAS NOTIFIE AU CRPV.....	3
Effet indésirable grave lié à l'administration de clozapine suite à une erreur d'identitovigilance.....	3

A PROPOS D'UN CAS D'INTERET (NOTIFIE AU CRPV DE LIMOGES)

Neuropathie induite par le traitement, quand l'excès de vitesse thérapeutique se révèle dangereux !

Un homme de 41 ans suivi pour un diabète initialement traité par metformine est en rupture thérapeutique avec non présentation aux rendez-vous médicaux pendant près de 3 ans. Il est hospitalisé pour une décompensation acidocétosique sévère nécessitant l'introduction d'un schéma basal bolus avec Tresiba® (insuline dégludec) et Humalog® (insuline lispro) ; son hémoglobine glyquée (HbA1c) est à 15% à son arrivée à l'hôpital et 2 mois plus tard, elle est à 7,5%. Cinq mois plus tard, il se présente alors aux Urgences devant une altération de l'état général, des douleurs et une constipation ; il sort avec un traitement symptomatique. Un mois après, il revient aux Urgences où il rapporte des douleurs diffuses présentes depuis plus d'un mois ainsi que l'apparition de douleurs cervicales, dorsales et lombaires, d'une anesthésie du cuir chevelu (droite), de dysesthésies des 3 premiers doigts (main droite), d'une dysphagie et de diarrhée depuis une semaine ainsi que de douleurs dans la mâchoire l'empêchant de mâcher. En l'absence de point d'appel particulier pouvant expliquer les douleurs, le patient sort sous paracétamol, tramadol et thiocolchicoside. Cinq mois plus tard, il consulte pour des douleurs d'allure neuropathique (paresthésies, allodynie, décharges électriques) au niveau des 4 membres et du chef ainsi que pour une gastroparésie, des troubles vésico-sphinctériens, faisant évoquer une dysautonomie. L'IRM cérébrale et l'IRM du rachis sont normales ; son HbA1c est à 7,1%.

Cette observation donne l'occasion de faire un point sur la neuropathie induite par le traitement du diabète.

QUELQUES RAPPELS SUR LES DIFFERENTS TYPES DE NEUROPATHIE

Il est possible de qualifier la neuropathie :

- Selon le **type de nerfs atteints** : neuropathie périphérique ou autonome.
- Selon la **localisation** de l'atteinte :
 - ✓ Mononeuropathie : atteinte d'un nerf.
 - ✓ Mononeuropathie multiple : atteinte de plusieurs nerfs/tronc (polynévrite).
 - ✓ Polyneuropathie : atteinte de toutes les fibres nerveuses (en fonction de leur longueur).
 - ✓ Polyradiculoneuropathie : atteinte de l'ensemble des racines (sensitives et motrices) et des nerfs.
- En fonction de la **symptomatologie** de la douleur neuropathique :
 - ✓ Allodynie : sensation de douleur déclenchée par un stimulus normalement non douloureux (toucher, caresse, froid...).

- ✓ Dysesthésie : sensation anormale désagréable (spontanée ou provoquée).
- ✓ Paresthésie : sensation anormale (spontanée ou provoquée). Cette sensation n'est pas désagréable, ce qui la différencie de la dysesthésie (ex : sensation de fourmillements, engourdissements).
- ✓ Hypoesthésie : diminution de la sensibilité.

QUELQUES RAPPELS SUR LA NEUROPATHIE DIABETIQUE

La neuropathie est une complication fréquente et grave du diabète. En réalité, **plusieurs types** de neuropathies diabétiques peuvent être observées classiquement [1].

- Une **polyneuropathie axonale longueur-dépendante** :

- ✓ Elle concerne les membres inférieurs, débute par les pieds, remonte le long des jambes.
- ✓ Elle est d'installation progressive, sur plusieurs mois ou années.
- ✓ Elle peut être non douloureuse.

- Une **mononeuropathie** :

- ✓ La douleur est intense et localisée.

- Une **neuropathie autonome** :

- ✓ Elle apparaît plus tardivement avec manifestations du type hypotension orthostatique, gastroparésie (vomissements, éructations, perte d'appétit...), constipation, perte de la transpiration thermorégulatrice (« gants et bas »), troubles de la fonction érectile.

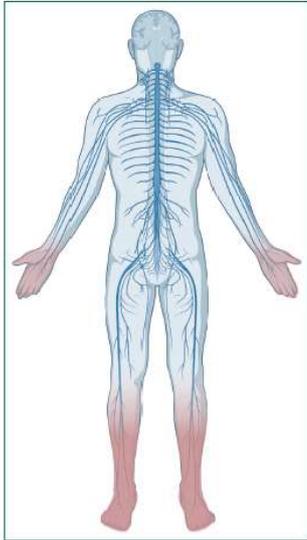


Figure 1, d'après [1] - Présentation clinique de la neuropathie diabétique périphérique.

La manifestation la plus courante de la neuropathie diabétique périphérique est une polyneuropathie symétrique distale, qui se manifeste d'abord dans les membres inférieurs, puis dans les membres supérieurs, selon une configuration dite "en bas et en gants". Les signes et symptômes commencent au niveau des orteils (rose plus foncé) et progressent proximale vers les mollets ; au niveau des membres supérieurs, les lésions nerveuses apparaissent dans les doigts et remontent jusqu'aux mains (rose plus clair)

NEUROPATHIE INDUITE PAR LE TRAITEMENT DU DIABÈTE

Définition et symptomatologie

La neuropathie induite par le traitement du diabète (NITD) se manifeste par des douleurs neuropathiques à type de **brûlures intenses et lancinantes**, une **allodynie**, des **paresthésies**, le tout de **déclenchement brusque**, entre **2 et 8 semaines après l'amélioration rapide du contrôle de la glycémie** [2, 3].

Y sont **parfois** associés des troubles du système nerveux autonome (**hypotension orthostatique ou gastroparésie**).

La NITD peut survenir chez des patients ne présentant pas de microangiopathie initialement, mais elle **s'accompagne très fréquemment d'une aggravation de la rétinopathie diabétique et de la microalbuminurie** [3].

Histoire et prévalence

La première description clinique remonte à 1933, soit une dizaine d'année après la découverte de l'insuline. Caravati et al. [4] décrivaient alors le cas d'une femme diabétique traitée par insuline qui rapidement après le début du traitement (4 semaines) a présenté des engourdissements, picotements et piquûres au bout des doigts. Son état s'est amélioré à l'arrêt de l'insuline, lors de l'apparition d'une hyperglycémie. Les auteurs ont alors dénommé cette entité « **névrite insulémique** ».

Petit à petit il est constaté que cette neuropathie n'est pas seulement liée à l'insuline mais que c'est une « **neuropathie induite par le traitement** » [5] qui de manière générale peut être **induite par toute intervention pharmacologique ou modification de l'hygiène de vie** (dont une perte de poids rapide et une restriction calorique importante) **qui mènent à une correction trop soudaine de l'HbA1c**.

Sa prévalence dans la population générale est inconnue. Elle a été initialement qualifiée de rare, mais une étude

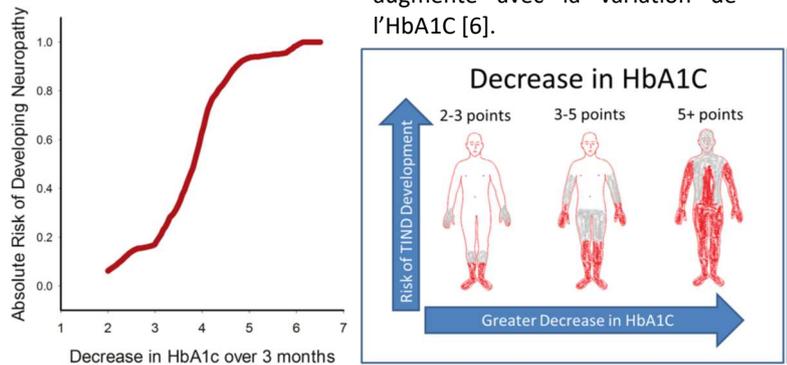
rétrospective de 2015 [2], chez 954 patients suivis pour neuropathie diabétique, retrouvait que **jusqu'à 10 % des patients diabétiques** présentaient une augmentation soudaine de la douleur neuropathique ou des symptômes de dysfonction du système nerveux autonome après un changement rapide du taux d'HbA1c [2, 6], ce qui fait donc considérer que cette entité est probablement plus fréquente qu'on ne le pense.

Facteurs de risque

Il existe peu de données épidémiologiques sur la NITD mais une étude [2] a rapporté que 76 des 104 patients présentant une NITD étaient atteints de **diabète de type 1**, sans pouvoir identifier de véritables facteurs de risque [2, 7]. Les **femmes** semblent toutefois plus à risque d'après certaines équipes [6].

Dans la plupart des articles, les patients avaient des **antécédents de longue date d'hyperglycémie**, qui en moyenne, **perdurait depuis 5–10 ans** [2, 3].

Le **seul facteur de risque clairement identifié** de NITD (quelle que soit la molécule), c'est **l'importance de la variation entre l'HbA1c corrigée et l'HbA1c initiale** [2] : le risque absolu de développer cette entité est estimé à plus de 20% quand l'HbA1c chute d'entre 2 et 3 points en 3 mois, et est estimé à 80% quand la diminution est de + de 4 points (figure 2). La même équipe a montré que l'intensité de la douleur augmente avec la variation de l'HbA1c [6].



Figures 2 et 3 (d'après [6]) - Figure 2 : risque absolu de développer une NITD par modification de l'HbA1c. Figure 3 : phénotype clinique dans la NITD

Physiopathologie

La physiopathologie de la NITD n'est pas élucidée et **plusieurs hypothèses** ont été émises :

- Développement d'une hypoglycémie « relative » chez un malade ayant une hyperglycémie chronique et soutenue entraînant par conséquence un échec du transport axonal, dépendant de l'énergie [2, 3].
- Survenue d'hypoglycémies récurrentes à l'origine de lésions neuronales micro vasculaires [8].
- Hypothèse la plus relayée dans les publications récentes : dérivation artérioveineuse entraînant une ischémie de l'endonèvre et une régénération de fibres nerveuses dès l'atteinte de l'état normoglycémique, produisant des dépolarisations ectopiques et une douleur [3,6, 9-11].

Traitements, évolution et prévention

Les auteurs des différentes publications s'accordent sur le fait que la **prise en charge des symptômes de la NITD est difficile** [3, 6-7] et une **stabilisation de l'HbA1c est recommandée en priorité**. Les médicaments prescrits dans les neuropathies diabétiques (antidépresseurs, anticonvulsivants...) peuvent être utilisés sachant qu'une monothérapie n'est pas toujours efficace et qu'il faut parfois avoir recours à une bi- voire tri-

thérapie. Il ne faut pas négliger le fait que certains de ces médicaments (notamment les antidépresseurs tricycliques) peuvent aggraver certains symptômes (tels que l'hypotension orthostatique).

Classiquement, l'évolution de la NITD est globalement favorable mais lente avec disparition des signes en 18 à 24 mois [3, 6].

[1] Elafros MA et al. Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical presentation, pathogenesis, and new treatments. *Lancet Neurol* 2022; 21: 922-36.
 [2] Gibbons CH and Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain* 2015; 138: 43-52.
 [3] Djellas B et al. Neuropathie induite par la thérapie chez les patients diabétiques : ne pas traiter trop vite ! *Médecine des Maladies Métaboliques* 2015; 9(7): 677-679.
 [4] Caravati C et al. Insulin neuritis: a case report *Va Med Monthly* 1933; 59: 745-746.
 [5] Gibbons CH and Freeman R. Treatment-induced diabetic neuropathy: A reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurol* 2010; 67(4): 534-541.
 [6] Gibbons C et al. Treatment induced neuropathy of diabetes. *Auton Neurosci* 2020; 226:102668.

La prévention de la survenue de la NITD consisterait dans un 1^{er} temps à éviter « l'excès de vitesse thérapeutique » en se tenant aux critères retenus par Gibbons et Freeman à savoir éviter une baisse de plus de 2 % d'HbA1c sur 3 mois chez un patient dont le diabète est fortement déséquilibré [2, 7].

Merci à H. Géniaux et ML Laroche, CRPV de Limoges

[7] Stainforth-Dubois M and McDonald EG. Treatment-induced neuropathy of diabetes related to abrupt glycaemic control. *CMAJ* 2021; 193(28): E1085-E1088.
 [8] Ohshima J and Nukada H. Hypoglycaemic neuropathy: microvascular changes due to recurrent hypoglycaemic episodes in rat sciatic nerve. *Brain Res* 2002; 947(1): 84-91.
 [9] Llewelyn JG, Thomas PK, Fonseca V, King RH, Dandona P. Acute painful diabetic neuropathy precipitated by strict glycaemic control. *Acta Neuropathol* 1986; 72(2): 157-63.
 [10] Tesfaye S et al. Arteriovenous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). *Diabetologia* 1996; 39: 329-335.
 [11] Quiroz-Aldave J et al. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an underdiagnosed entity. *Lancet Neurol* 2023; 22(3): 201-202.

A PROPOS D'UN CAS NOTIFIÉ AU CRPV

Un cas d'erreur médicamenteuse (EM) avérée a récemment été transmis au CRPV de Rennes par le Centre Antipoison (CAP) d'Angers, contacté initialement. Il concerne un patient de 61 ans, résidant en EHPAD, ayant reçu le traitement de son voisin de chambre (comportant 150 mg de clozapine) en plus de son traitement habituel. Il a présenté vomissements, troubles de la vigilance et détresse respiratoire, ayant motivé une hospitalisation.

Ce cas donne l'occasion au CRPV de faire un point sur les effets indésirables (EI) potentiellement graves de la clozapine chez des patients naïfs, et ce même à faibles doses.

En 2019, le CRPV de Rennes avait enregistré 3 cas d'EM semblables au cas décrit ci-dessus chez des patients résidant en EHPAD. Il s'agissait de 3 patients déments (2 femmes ; 1 homme) âgés de 89 à 91 ans, naïfs de clozapine. Les doses reçues de clozapine étaient de 100 mg chez 2 des patients et de 150 mg chez le dernier. Chacun de ces patients a dû être hospitalisé en raison d'effets indésirables graves, dont le coma. Chez deux d'entre eux, l'évolution a été favorable en quelques jours. Le troisième patient est décédé. Ces cas ont fait l'objet de déclaration d'Evènement Indésirable Grave associé aux Soins (EIGS) et d'une communication affichée au congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) en 2021 [1, figure 1].

Les EM impliquant la clozapine sont à risque d'effets indésirables potentiellement graves chez des patients naïfs, même à faibles doses. La récurrence d'EM de ce type incite à une vigilance particulière avec ce médicament.

[1] Fournier D et al. Serious clozapine medication errors in elderly patients: About 3 cases. *Fundam Clin Pharmacol* 2001; 35: 89-207.

Erreurs médicamenteuses en EHPAD : 3 cas graves liés à la clozapine

Dorine Fournier¹, Christophe Maucorps¹, Marie-Noëlle Osmani¹, Bernard Allais³, Sylvie Picard¹, Eric Bellissant¹, Elisabeth Polard¹

1 - Centre Régional de Pharmacovigilance, pharmacocpidémiologie et information sur le médicament - CHU Rennes
 2 - Centre Hospitalier de Guingamp, Service de la pharmacie
 3 - EHPAD Villa Saint Joseph, Plelan Le Grand, France

Contexte	EHPAD		Clozapine		Hospitalisation : Coma/décès EIGS	
	Erreur médicamenteuse (EM) Identitovigilance		Surdosage			
Description des cas	Cas 1 : F, 90 ans 150 mg de cloza	Vomissements fécaloïdes, hémodynamique stable, hypotonie, désaturation et oxygénothérapie, G6	Coma médicamenteux	Amélioration après 24h		
	Cas 2 : F, 89 ans 100 mg de cloza	Vomissements, coma calme, pneumopathie d'inhalation	Patient comateuse		Matin : état stable	AM : décès EIGS
	Cas 3 : H, 91 ans 100 mg de cloza	Malaise, hypotension, G9, hypotonie	2 ^{ème} malaise, perte de conscience		Evolution favorable	EIGS
		H0 : ERREUR MED Admin Clozapine		H24		H48

Données de la littérature

RCP :

- Instauration progressive, 1^{ère} dose=12,5 mg/j.
- Surdosage : dose >2 g, mortalité à 12%

PubMed :

- Mise en jeu du pronostic vital et décès dès 400 mg chez les sujets naïfs (1)
- Dose minimale induisant des intoxications modérées à sévères : 100 mg
- EI les plus fréquents (2) : dépression du système nerveux central, agitation, confusion, bradykinésie, dépression respiratoire.
- Relation entre dose ingérée et la sévérité de l'intoxication

Données de la BNPV

- Nombreux cas de décès et coma
- Quelques cas d'EM
- Un cas dès 50 mg : patiente de 92 ans, EM en EHPAD (identitovigilance). Vomissements, amélioration puis décès.

Centre Anti-Poison (Angers)

- Dose toxique avec coma dès 100 mg
- Pas notion d'une symptomatologie en deux temps
- Notion d'aggravation secondaire : complications indirectes du coma ou d'un syndrome malin des neuroleptiques

Actions menées

Analyse en causes profondes des EIGS
Présentation aux correspondants locaux de pharmacovigilance

Conclusion

Problématique de l'identitovigilance en EHPAD +++
Clozapine = médicament à risque => EM graves chez des sujets âgés => potentiellement fatal dès 100 mg
 Mesures barrières lors de la distribution des médicaments +++
 Mesures de récupération = surveillance médicalisée du résident en cas d'erreur

Références:
 (1) Le Blaye I, et al. Acute overdose with clozapine: a review of the available clinical experience. *Pharmaceutical Medicine* 6: 169-178, Sep 1992.
 (2) Krämer I, and al. Minimal dose for severe poisoning and influencing factors in acute human clozapine intoxication: a 13-year retrospective study. *Clin Neuropharmacol* 2010;33(5):230-4.

PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

Côtes d'Armor et Ille et Vilaine

Centre Régional de Pharmacovigilance, Pharmaco-épidémiologie
et Information sur le Médicament
CHU Pontchaillou
Site EHESP - Bâtiment Max Weber
15 Avenue du Professeur Léon Bernard, 35043 RENNES
Tel : 02.99.28.43.63 – Fax : 02.99.28.24.26

Courriel : pharmacovigilance@chu-rennes.fr

Déclaration aussi possible sur :

INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES

Finistère et Morbihan

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information
sur le Médicament de Bretagne Occidentale
CHU de Brest - Hôpital du Morvan
2 avenue Foch
29609 BREST Cedex
Tel : 02.98.34.79.75 – Fax : 02.98.34.79.77

Courriel : crpv.brest@chu-brest.fr

Directeur de la publication : Madame Véronique ANATOLE-TOUZET, Directrice Générale du CHU Rennes

Comité de Rédaction : Eric BELLISSANT, Adeline DEGREMONT, Loyal EL ARIDI, Greta GOURIER, Corinne GUIHARD, Hélène JANTZEM, Catherine MOUCHEL, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Octave PUJET, Astrid PRIOUL, Lucie-Marie SCALTEUX, Louise TRIQUET.

Diffusion : Lettre envoyée aux professionnels de santé de Bretagne ISSN-Dépôt légal septembre 2023.

Suivez-nous sur Twitter !

@PharmacoS Rennes



Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance : @reseau_crpv

