



Bulletin d'information en pharmacovigilance de Nouvelle-Aquitaine

Pipettes doseuses
ou seringues
doseuses pour une
administration
orale en pédiatrie

P.2

PADCEV®
(enfortumab
vedotin) et effets
indésirables
cutanés

P.3

Cabergoline : au-
delà de la
lactation, un risque
vasculaire cérébral
à ne pas
méconnaître

P.4

Cas clinique : colite
et inhibiteurs de
points de contrôle
immunitaires

P.6

Les erreurs
d'utilisation de la
méthadone ajoutées
à la liste des *never
events*

P.9

On a lu pour vous :
« Marion »
de Christian Binet
et Marion Larat

P.10

L'énigme de la pharmacovigilance

Dr Virginie Fulda, Flavie Pierre
Centre de pharmacovigilance de Bordeaux

Une patiente de 20 ans, sans antécédents médicaux particuliers, est porteuse d'un implant contraceptif Nexplanon® 68 mg (étonogestrel) depuis janvier, cliniquement mal toléré (bouffées de chaleur et ménorragies). Dans ce contexte, le retrait de l'implant est planifié pour Juillet, avec introduction le 1^{er} avril d'une contraception orale par Leloo Continu® 100 µg (lévonorgestrel) / 20 µg (éthinyloestradiol) afin de réguler les cycles menstruels de la patiente. Quinze jours plus tard, elle consulte son médecin traitant devant la survenue d'un érythème noueux bilatéral des membres inférieurs pour lequel elle sera hospitalisée fin mai afin de réaliser le bilan étiologique que voici :

- Pas de signe clinique infectieux ou de contagé récent à l'interrogatoire
- Bilan biologique sans particularité, avec notamment absence de syndrome inflammatoire biologique et électrophorèse des protéines plasmatiques sans anomalie
- Radiographie thoracique normale
- Sérologies VHB, VHC et coprocultures négatives

Que pensez-vous de l'implication des contraceptifs dans la survenue d'un érythème noueux ?

Pipettes doseuses ou seringues doseuses pour une administration orale en pédiatrie : recommandations de bon usage

Dr Ghada Miremont-Salamé, Dr Justine Perino
Centre de pharmacovigilance de Bordeaux

Pour de nombreux médicaments pédiatriques présentés sous forme liquide sous forme de solution ou de suspension buvable (prête à l'emploi ou nécessitant l'ajout d'eau pour la dissolution avant administration) ou de sirop, une "pipette doseuse" est fournie dans la boîte du médicament pour l'administration. Cette "pipette doseuse", désignée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit sous le terme "seringue pour administration orale" est spécifique pour chaque spécialité et dosage et ne doit pas être utilisée pour l'administration d'autres spécialités.

Ces "pipettes" doseuses comprennent des graduations en "dose-poids" ou en mL et ne sont pas interchangeables entre deux spécialités.

Voici quelques exemples :

- Pour deux spécialités de paracétamol destinées à l'enfant à partir de la naissance, soit à partir d'un poids de 3 kg, les concentrations diffèrent : 2,4 g/100 mL pour "Doliprane® 2,4 %, suspension buvable", *versus* 3 g/100 mL pour "EfferalganMed pédiatrique® 30 mg/mL, solution buvable".

Ainsi, si la posologie par prise est identique, de 15 mg/kg/prise, toutes les 6h, elle correspond à un volume différent prélevé avec la pipette-doseuse de chaque spécialité (posologie maximale de 60 mg/kg/24h).

- Pour deux spécialités d'ibuprofène destinées à l'enfant à partir d'un âge de 3 mois, les concentrations sont identiques, de 20 mg/mL, mais les doses poids, les volumes et les posologies par prise diffèrent.

Pour la pipette doseuse de la spécialité "Advilmed® 20 mg/mL enfants et nourrissons, suspension buvable", une graduation de 1 kg correspond à 0,375 mL et contient 7,5 mg d'ibuprofène, et correspond à une posologie de 7,5 mg/kg/prise avec 4 prises au maximum par jour (posologie maximale de 30 mg/kg/24h).

Pour la pipette doseuse de la spécialité "Ibuprofene Viatrix® 20 mg/mL enfants et nourrissons, suspension buvable", une graduation de 1 kg correspond à 0,5 mL et contient 10 mg d'ibuprofène, et correspond à une posologie de 10 mg/kg/prise avec 3 prises au maximum par jour (posologie maximale de 30 mg/kg/24h).

Enfin, il faut rappeler que certaines spécialités permettent l'administration aux enfants de posologies adaptées au poids, mais qui ne doivent pas dépasser la posologie recommandée chez l'adulte. Pour la spécialité d'azithromycine sous forme buvable "Zithromax® 40 mg/mL Enfants, poudre pour suspension buvable", la posologie est de 20 mg/kg/jour en une prise unique, sans dépasser la posologie adulte de 500 mg/jour. La pipette doseuse est graduée jusqu'à 25 kg, la graduation de 25 kg correspondant à la posologie maximale de 500 mg par jour.

Références :

1. Base de données publique des médicaments (<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>)
2. Omedit Normandie- ARS Normandie Guide d'aide à la prescription, la dispensation et à l'administration des médicaments en pédiatrie. 1^{ère} édition. Juillet 2021. <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/27898/guide-complet-v2021.07.16-1-.pdf>

PADCEV® (enfortumab vedotin) et effets indésirables cutanés : un diagnostic parfois complexe

Dr Julien Mahé
Centre de pharmacovigilance de Poitiers

L'enfortumab-vedotin (EV), commercialisé sous le nom de PADCEV®, est un anticorps-médicament conjugué ciblant la nectine-4, une protéine d'adhésion située à la surface des cellules urothéliales cancéreuses. Il est actuellement indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et anti-PD1 ou anti-PDL1.

Les effets indésirables (EI) cutanés liés au traitement de l'EV sont fréquents, avec une incidence variant de 23 à 66 % selon la littérature. Ils apparaissent précocement, principalement au cours du premier cycle et leur manifestation peut varier en termes de gravité et de présentation (e.g. éruption maculo-papuleuse, bulles, hyperpigmentation, papules squameuses) et peuvent parfois être d'issue fatale (1). La prise en charge des EI cutanés de grade < 3 consiste à administrer des corticoïdes topiques et des antihistaminiques. Les manifestations de grade ≥ 3 nécessitent l'arrêt définitif du traitement, l'administration de corticoïdes par voie orale et une consultation dermatologique. Le traitement peut être repris avec une réduction de la dose pour les EI cutanés de grade 3 qui se sont améliorés jusqu'au grade ≤ 1 .

Le mécanisme évoqué est **une toxicité directe du médicament puisque la nectine-4 est retrouvée au niveau des kératinocytes et des annexes de la peau**. Toutefois, le RCP de PADCEV® mentionne des réactions cutanées indésirables sévères, dont des suspicions de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou nécrolyse épidermique toxique (NET), suggérant alors un mécanisme immuno-allergique et conduisant à de possibles erreurs diagnostiques et à une prise en charge différente de l'EI (2).

Bologna *et al.* ont proposé le terme ombrelle d'« érythème toxique à la chimiothérapie » (ETC) afin de mieux individualiser les réactions toxiques inflammatoires chimio-induites et, surtout, de simplifier la terminologie employée (3). Ces réactions sont caractérisées par, *i*) un érythème inflammatoire et douloureux, *ii*) une localisation privilégiée en région acrale et dans les zones de pression ou de contact, *iii*) une évolution bulleuse possible avec régression après desquamation, *iv*) une récurrence classique sur les mêmes sites anatomiques, *v*) une image histologique associant une modification de la maturation épidermique, une apoptose avec nécrose kératinocytaire, des mitoses parfois atypiques ou une perte de la polarité épidermique.

L'analyse des cas d'atteinte cutanée enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance est généralement en faveur d'une toxicité directe de l'EV sur la peau avec des caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques semblables à celles retrouvées dans les ETC. Le diagnostic de certains cas enregistrés comme étant des réactions de type hypersensibilité retardée tels que SDRIFE (*Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema*) ou NET, pourrait être remis en question en faveur d'un ETC.

Le diagnostic reste toutefois complexe, car le rôle de l'immunothérapie, administrée antérieurement ou de façon concomitante, ne peut être exclu. Ce point est à surveiller puisque l'association EV-pembrolizumab pourrait être associée à une fréquence globale accrue des EI cutanés, avec une fréquence de réactions cutanées graves (\geq grade 3) de 20 % *versus* 8 % avec l'EV en monothérapie, selon les résultats d'une étude clinique (4). Cette analyse est toutefois à confronter aux résultats récemment publiés de l'étude pivot EV-302 démontrant l'efficacité de l'association EV-pembrolizumab dans le traitement du cancer urothélial métastatique et qui retrouvait une fréquence de réactions cutanées graves de 7,7 % dans le groupe EV-pembrolizumab (5).

Savoir reconnaître ce tableau d'ETC est indispensable pour le distinguer d'une cause infectieuse ou d'une véritable réaction immuno-allergique. L'expertise de l'onco-

dermatologue dans la gestion de ces toxidermies reste donc centrale avec un intérêt particulier pour la réalisation d'une biopsie cutanée.

Références :

1. Guerrois F, Thibault C, Lheure C, Sohier P, Bensaid B, Ingen-Housz-Oro S, *et al.* Life-threatening skin reaction with Enfortumab Vedotin: Six cases. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2022;167:168-71.
2. Malik R, Xiang DH, Riew GJ, Sanchez-Melendez S, Afvari S, *et al.* Characterization of Adverse Cutaneous Effects in the Setting of Enfortumab Vedotin for Metastatic Urothelial Carcinoma - a Retrospective Review. *J Am Acad Dermatol*. 2024 Jun 21:S0190-9622(24)00963-0.
3. Bologna JL, Cooper DL, Glusac EJ. Toxic erythema of chemotherapy: a useful clinical term. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Sep;59(3):524-9.
4. Maguire WF, Lee D, Weinstock C, Gao X, Bulik CC, Agrawal S, *et al.* FDA Approval Summary: Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab for Cisplatin-Ineligible Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2024 15;30(10):2011-2016.
5. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, *et al.* Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(10):875-88.

Cabergoline : au-delà de la lactation, un risque vasculaire cérébral à ne pas méconnaître

Dr Julien Mahé
Centre de pharmacovigilance de Poitiers

La cabergoline est un alcaloïde dérivé de l'ergot de seigle, de longue durée d'action, qui possède des propriétés agonistes dopaminergiques et inhibitrices de la prolactine. Elle est ainsi indiquée pour interrompre/inhiber la lactation pour des raisons médicales, mais aussi pour traiter les troubles liés à une hyperprolactinémie. La cabergoline est également agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2B}, lui conférant des propriétés vasoconstrictrices (1).

Le risque cardiovasculaire des dérivés ergotés utilisés dans l'inhibition de la lactation a déjà été mis en évidence dans les enquêtes de pharmacovigilance, notamment chez des patientes présentant des facteurs de risque vasculaires (2). Les discussions au niveau européen avaient abouti à l'ajout d'une mention dans le RCP de la cabergoline (rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), pour informer notamment que des cas d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral (AVC) ont été rapportés chez des femmes en période post-partum traitées par cabergoline pour l'inhibition de la lactation. Toutefois, rien n'est mentionné à ce jour dans la rubrique « effets indésirables ». En dehors de l'indication de l'inhibition de la lactation, quelques cas de troubles vasculaires du système nerveux central ont été rapportés par les CRPV avec la cabergoline. Un cas a été récemment discuté au cours d'une réunion à l'ANSM (3). Ce cas concerne une femme trentenaire sans antécédent cardiovasculaire et traitée par cabergoline pour un microadénome hypophysaire depuis 7 ans. L'accident ischémique transitoire (AIT) est survenu 2 jours après une prise deux fois plus importante que la posologie normalement prescrite. Le traitement par cabergoline a été arrêté en raison de l'absence d'autre hypothèse diagnostique.

Dans la littérature, aucun cas d'AVC ou d'AIT n'est décrit mais des cas de syndromes de vasoconstriction cérébrale (SVCR) sont rapportés sachant que cette affection peut être induite par des médicaments vasoconstricteurs. Mosche-Lilie *et al.* décrivent la survenue d'un SVCR chez un homme de 47 ans, une semaine après une augmentation de la posologie de cabergoline de 0,5 mg/semaine à 1,5 mg/semaine dans un contexte de macroadénome (4).

Ainsi, la description de troubles vasculaires cérébraux avec la cabergoline en dehors de l'utilisation dans l'inhibition de la lactation mérite d'être portée à la connaissance des professionnels de santé. Le rationnel pharmacologique sous-jacent et la chronologie d'apparition des tableaux cliniques (*i.e.* au décours d'une augmentation de posologie) doivent faire considérer une étiologie médicamenteuse en cas de survenue de troubles vasculaires cérébraux chez les patients traités par cabergoline.

Références :

1. Huang XP, Setola V, Yadav PN, Allen JA, Rogan SC *et al.* Parallel functional activity profiling reveals valvulopathogens are potent 5-hydroxytryptamine(2B) receptor agonists: implications for drug safety assessment. *Mol Pharmacol.* 2009 Oct;76(4):710-22.
2. Comité scientifique permanent Surveillance et pharmacovigilance du 19/11/2019 - Formation restreinte Expertise accessible à https://archive.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b6c0e6b8878cd5b911f04cef09b5471c.pdf [Consulté le 13/09/2024]
3. Comité scientifique permanent Pharmaco-surveillance et bon usage - Formation restreinte signal - Réunion du 14/05/2024 - accessible à <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-scientifique-permanent-pharmaco-surveillance-et-bon-usage-formation-restreinte-signal-8> [Consulté le 13/09/2024]
4. Moshe-Lilie O, Miller P, Lane M. A unique case of cabergoline-induced reversible cerebral vasoconstriction. *Neurol Clin Pract.* 2019 Dec;9(6):536-538.

Cas clinique : colite et inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI)

Dr Flora Charbonneau
Centre de Pharmacovigilance de Limoges

Cas clinique :

Un homme âgé de 70 ans présente une récurrence d'un mélanome de la cloison nasale. Il est pris en charge par une double immunothérapie et reçoit 4 cures d'une association d'ipilimumab et de nivolumab.

À J7 de la quatrième cure, le patient rapporte des diarrhées avec de nombreuses selles liquides (7 épisodes par jour).

À J10, le patient est hospitalisé devant la persistance des diarrhées malgré un traitement symptomatique (5 épisodes par jour). À l'examen clinique, il n'est pas mis en évidence de douleurs abdominales, de rectorragie, ni de nausée ou de vomissement. Un léger syndrome inflammatoire biologique est observé avec une CRP à 17 mg/L.

La coloscopie révèle une recto-colite érosive sans intervalle de muqueuse saine, et la biopsie colique est en faveur d'une colite inflammatoire active. Les examens sont compatibles avec une colite secondaire à l'immunothérapie. Les coprocultures reviennent négatives. L'immunothérapie est suspendue. Une corticothérapie orale rapidement introduite permet une évolution favorable.

Après arrêt de la corticothérapie, le nivolumab est repris en monothérapie sans récurrence des troubles du transit.

Inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI, *immune checkpoint inhibitor* en anglais) :

Les ICI sont une immunothérapie utilisée pour renforcer la réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses. Ces médicaments sont des anticorps monoclonaux qui ciblent et bloquent les points de contrôle immunitaires, tels que PD-1/PD-L1 et CTLA-4, régulant ainsi l'activité des lymphocytes T. En inhibant ces points de contrôle, les ICI permettent aux lymphocytes T de reconnaître et de détruire plus efficacement les cellules tumorales (Figure 1).

Tableau 1 : Liste des ICI selon leurs cibles

Cible	ICI
Ac anti-PD-1	Cémiplimab Dostarlimab Nivolumab Pembrolizumab
Ac anti-PD-L1	Atézolizumab Avélumab Durvalumab
Ac anti-CTLA-4	Ipilimumab Trémélimumab

Les ICI sont principalement indiqués dans le traitement de divers cancers, notamment le mélanome, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer rénal. Leur utilisation a révolutionné la prise en charge de ces maladies en améliorant significativement les taux de survie pour de nombreux patients. Cependant, ils peuvent entraîner des effets indésirables immuno-médiés en raison de la suractivation du système immunitaire, qui peuvent concerner tous les organes.

Toxicité intestinale des ICI (1-3) :

Parmi les effets indésirables immuno-médiés des ICI, la localisation digestive est fréquente et peut être grave.

La toxicité gastro-intestinale des anti-PD1 peut réaliser différents tableaux cliniques : colite aiguë (la forme principale ; similaire aux poussées de colites inflammatoires), colite microscopique (lymphocytaire ou collagène), inflammation de l'estomac et du duodénum, pseudo-obstruction.

Fréquence et délai d'apparition :

Les colites aiguës associées aux ICI surviennent plus fréquemment avec les anti-CTLA-4 (diarrhée chez 17 à 54 % des patients, colites chez 8 à 22 % d'entre eux) comparés aux anti-PD1 (diarrhée chez 10 % des patients et colites chez 1,5 % d'entre eux). Le délai d'apparition est variable, mais les symptômes apparaissent généralement dans les premières semaines à quelques mois après le début du traitement. L'association de plusieurs ICI est un facteur de risque.

Principaux symptômes :

Les symptômes de la colite aiguë aux anti-CTLA-4 incluent des diarrhées, des douleurs abdominales, un amaigrissement, et parfois du sang dans les selles, de la fièvre, des nausées ou vomissements. Ces colites peuvent être plus ou moins sévères et entraîner des complications graves comme une perforation colique.

Diagnostic :

Le diagnostic de la colite repose principalement sur l'évaluation clinique, l'endoscopie et la biopsie des muqueuses coliques. La coloscopie révèle souvent une inflammation de la muqueuse intestinale avec des ulcérations, et les biopsies montrent des infiltrations lymphocytaires.

Les principaux diagnostics différentiels sont les infections gastro-intestinales (éliminées par une coproculture et la recherche de la toxine du *Clostridium difficile*) et les lésions induites par la tumeur (carcinose péritonéale, métastases gastrointestinales).

Prise en charge :

Elle se fait selon la sévérité de l'atteinte basée sur la classification de la diarrhée induite par les médicaments anticancéreux, selon le *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

Pour un grade 1 : l'ICI peut être poursuivi, un antidiarrhéique est recommandé ainsi qu'une bonne hydratation orale.

Pour un grade 2 à 4 : l'ICI doit être arrêté au moins temporairement pour les grades 2 et 3, et définitivement pour les grades 4, et un traitement spécifique doit être mis en place. Les corticoïdes systémiques sont le traitement de première ligne pour réduire l'inflammation. En cas de non-réponse aux corticoïdes, l'infliximab ou le védolizumab peuvent être nécessaires.

La durée médiane des symptômes dans une étude chez 80 patients est de 1,4 mois (0,2 à 8,6) pour les colites aiguës (légèrement plus longue pour les anti-PD1 avec 11,4 mois versus 2,0 pour les anti-CTLA4) et de 3,5 mois (1,4 à 10,5) pour les colites microscopiques. Les rechutes à l'arrêt ou à la diminution des doses de corticoïdes sont fréquentes.

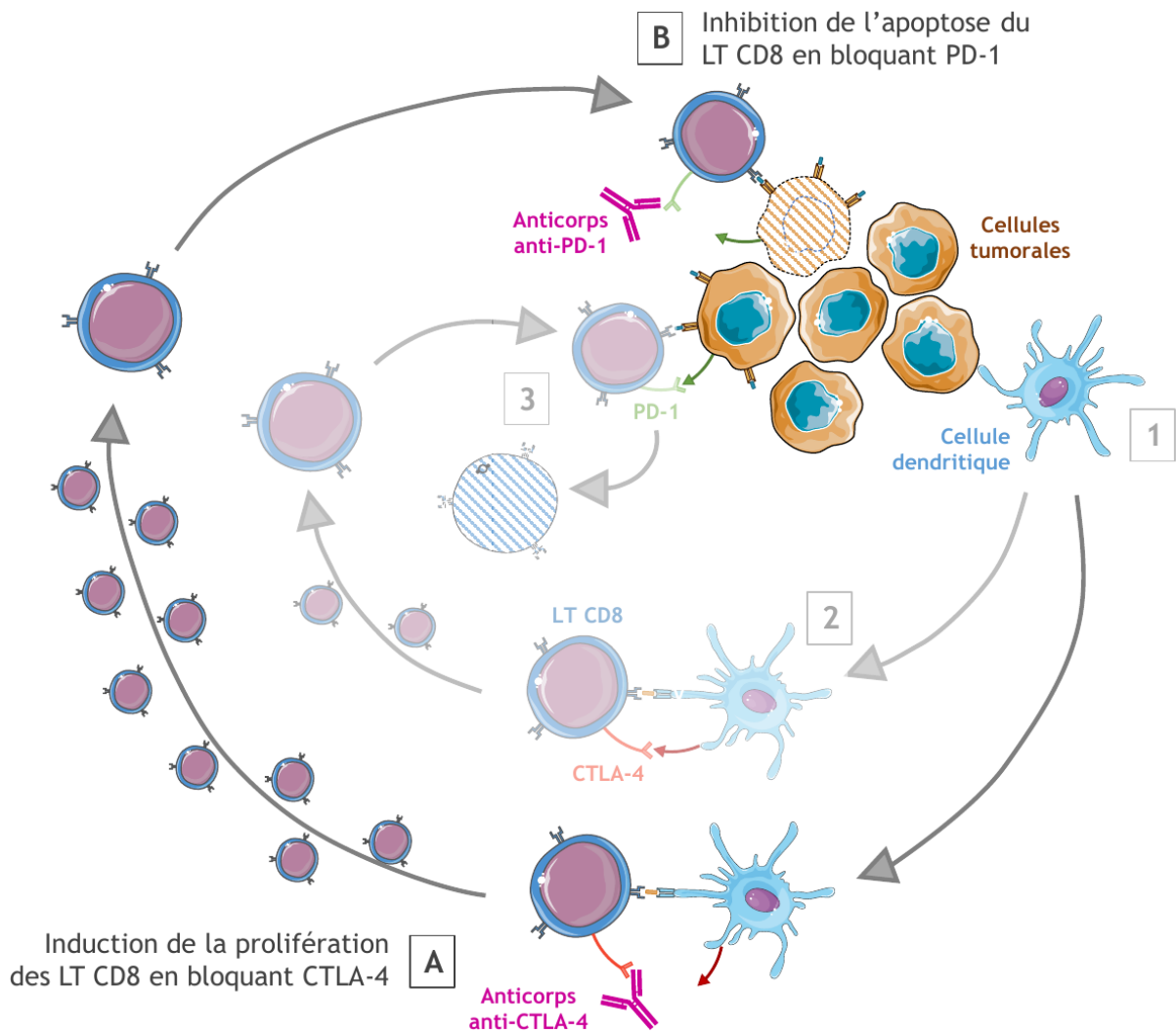
Risque de récurrence :

Le risque de récurrence des symptômes gastro-intestinaux après réintroduction d'un ICI varie de 11 à 32 %, est plus fréquent si le traitement repris est un anti-CTLA-4 plutôt qu'un anti-PD-1, et si l'entérocolite initiale était sévère et/ou prolongée.

Références:

1. S. Grover, Y. Wang, M. Dougan. UpToDate. 2024. Immune checkpoint inhibitor colitis. Disponible sur: https://www.uptodate.com/contents/immune-checkpoint-inhibitor-colitis?search=colite+induite+par+inhibiteur+de+point+de+controle&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1

2. Carbonnel F. FMC-HGE. Entéropathies médicamenteuses. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2020-paris/enteropathies-medicamenteuses/>
3. Carbonnel F. FMC-HGE. 2018. Toxicité gastro intestinale des immunothérapies du cancer. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/toxicite-gastro-intestinale-des-immunotherapies-du-cancer/>
4. De Malet A, Antoni G, Collins M, Soularue E, Marthey L, Vaysse T, *et al.* Evolution and recurrence of gastrointestinal immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer.* janv 2019;106:106-14.



En l'absence de traitement (*voie représentée en transparence*), le système immunitaire reconnaît les cellules tumorales (1). Toutefois, des points de contrôle peuvent parfois être activés, bloquant l'activation et la prolifération des cellules immunitaires (2). Ces points de contrôle sont parfois induits par les cellules tumorales elles-mêmes (3), pouvant entraîner la mort des lymphocytes impliqués.

L'utilisation d'ICI (*voie représentée en couleurs vives*) permet d'outrepasser l'activation des points de contrôle et l'inhibition du système immunitaire. Une première approche (A) consiste à bloquer la molécule CTLA-4, ce qui restaure la prolifération des lymphocytes T. Une seconde approche (B) consiste à bloquer le récepteur PD-1, ce qui empêche les lymphocytes T d'entrer en apoptose et leur permet de lyser les cellules tumorales.

Figure 1 : Mécanisme d'action des anti-PD-1/PD-L1 et anti-CTLA-4
(Source : Planet Vie)

Les erreurs d'utilisation de la méthadone ajoutées à la liste des *never events*

Dr Hélène Géniaux
Centre de pharmacovigilance de Limoges

La méthadone est indiquée dans le traitement de substitution des pharmacodépendances aux opioïdes dans le cadre d'une prise en charge personnalisée globale. Elle figure sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS. En France, plus de 70 000 patients ont eu un remboursement de méthadone en ville en 2022 (soit le double environ par rapport à 2009). (1)

Le maniement de la méthadone n'est pas aisé en raison de **ses spécificités pharmacologiques** et du **risque de surdose potentiellement fatale**. Les modalités d'accès à la méthadone sont dans ce contexte encadrées depuis sa commercialisation en 1995 associée à une surveillance renforcée (1).

En 2022, après la mise en évidence de la progression du nombre d'hospitalisations et de décès liés à un surdosage en méthadone chez les usagers de drogues, une alerte de l'ANSM rappelait **les règles de bon usage de la méthadone** permettant d'éviter ces surdosages et l'importance pour les patients traités de **disposer systématiquement sur eux d'un kit de naloxone prête à l'emploi** (2).

Récemment, en juin 2024, **les erreurs d'utilisation de la méthadone** ont été ajoutées à la liste des *never events* (3). Il s'agit notamment d'erreurs liées à la non prise en compte **des contre-indications (CI), des interactions médicamenteuses (IM) et surdosages** (notamment pendant la période d'introduction du traitement, de l'augmentation de dose ou de la reprise du traitement après une période d'arrêt).

- **Avant** toute prescription de méthadone, il est indispensable de s'assurer de **l'absence de contre-indication** (âge < 15 ans ; insuffisance respiratoire grave) et de rechercher les **interactions médicamenteuses** (inhibiteurs/inducteurs enzymatiques, dépresseurs du SNC [opioïdes gabapentinoïdes], médicaments allongeant le QT, *etc.*) et autres substances (alcool, cannabis, cocaïne, CBD, *etc.*) pris par le patient puis de se référer au RCP et [Thésaurus](#) pour s'assurer de l'absence d'IM. Cela implique d'établir **la liste exhaustive et actualisée des médicaments et substances pris par le patient**.
- **L'introduction d'un traitement** par méthadone est une phase sensible et le **risque de surdosage est particulièrement important** lors de la période d'introduction du traitement, période qui peut nécessiter une dispensation quotidienne. Les doses sont à augmenter progressivement compte tenu de la longue demi-vie de la méthadone, par ailleurs très variable selon les individus (pouvant aller de 12 à 60 heures, mais des cas avec une demi-vie de 120 heures ont été rapportés). L'obtention des concentrations plasmatiques à l'équilibre nécessite plusieurs jours avec un risque d'accumulation majeur pendant cette période et d'augmentation soudaine des concentrations entre le 4^e et le 6^e jour (exposant à un surdosage pouvant être fatal).
- Le patient devra être **étroitement surveillé** afin de détecter tout signe de dépression respiratoire et de sédation. Une surveillance clinique, électrolytique et ECG est également nécessaire pour les patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT.
- En cas **d'arrêt puis de reprise du traitement**, les mêmes précautions doivent être prises que lors de la mise en place initiale.
- Il est également important de garder en tête **tout le long du traitement** que la suppression ou l'addition d'une spécialité médicamenteuse sur une ordonnance contenant de la méthadone peut potentiellement modifier sa concentration plasmatique.

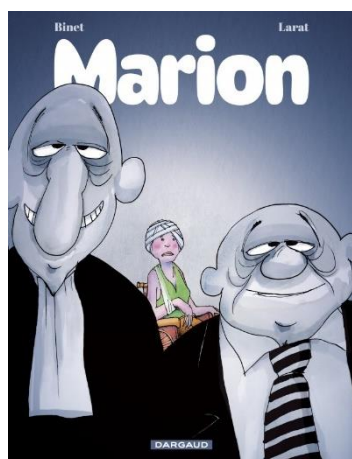
Une [fiche synthétique](#) d'informations réalisée par le réseau d'addictovigilance est disponible pour vous aider pour la prescription, la délivrance et le suivi des patients sous méthadone. N'hésitez pas à la consulter (4).

Références :

1. CRPV de Marseille. Rapport d'enquête de pharmacovigilance : Méthadone AHPH sirop et gélules ZORZION. 2022
2. ANSM. Méthadone : les précautions à prendre pour éviter le surdosage (novembre 2022) <https://ansm.sante.fr/actualites/methadone-les-precautions-a-prendre-pour-eviter-le-surdosage>
3. ANSM. La liste des « never events » est actualisée (juin 2024) <https://ansm.sante.fr/actualites/la-liste-des-never-events-est-actualisee>
4. Bulletin d'Addictovigilance n° 22 sur la Méthadone (février 2024) <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2024/02/Bulletin-dAddictovigilance-n%C2%B022-fevrier-2024-sur-la-Methadone.pdf>

On a lu pour vous : « Marion » de Christian Binet (Scénario, Dessin) Marion Larat (Scénario)


Dr Hélène Géniaux, centre de pharmacovigilance de Limoges



Christian Binet, forcément vous le connaissez, c'est le célèbre dessinateur des Bidochon, Robert et Raymonde, notre couple de français préféré. Marion Larat, vous ne la connaissez probablement pas... En revanche vous avez peut-être déjà entendu parler de son histoire mais surtout de ses conséquences en terme de santé publique.

En 2006, Marion est en classe préparatoire à Bordeaux. Un soir alors qu'elle se prépare à rejoindre des amis, elle s'écroule dans sa salle de bain familiale. Elle sera retrouvée quelques minutes plus tard et le diagnostic est sans appel : accident vasculaire cérébral (AVC) massif. L'étiologie, elle, est moins évidente. On évoque d'abord une cause cardiologique puisque Marion ne prend pas de drogues et ne prend pas de médicaments. Enfin, pas tout à fait, elle ne prend « que la pilule », ça ne peut pas être la cause ! Mais en 2011, le lien causal entre la prise de cette pilule et l'accident est reconnu par la commission régionale de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux. L'histoire aurait pu s'arrêter là, mais Marion ne lâche rien et devient la première française à porter plainte contre le laboratoire Bayer en 2012. L'occasion pour les autorités de santé de réévaluer les risques liés aux contraceptifs oraux et de mettre en évidence que la France est mauvais élève : on y prescrit trop de pilules de 3^e et 4^e génération, au détriment de celles de 2^e génération, qui comportent moins de risques thromboemboliques.

Pour les pharmacologues avertis qui liraient ce billet, sachez que la BD ne traite pas ou peu de iatrogénie, du lien entre AVC et pilule ou de facteurs de risque. Le propos est autre : simplement raconter l'histoire de Marion. Une jeune adulte dont la vie va être bouleversée en quelques secondes mais aussi et surtout sa reconstruction, ses infimes petits pas pour réapprendre à vivre, son quotidien devenu combat permanent. Binet a su recueillir le récit de Marion et retranscrire avec tendresse et humour, les efforts de la jeune femme pour réapprendre à marcher, parler, écrire, manger. Mais aussi, dépeindre de façon cocasse ses parents qui s'émerveillent de minuscules progrès, ou avec cynisme, les amies qui viennent rendre visite une fois, puis plus. Quant aux professionnels de santé, ils ne sont pas épargnés. Binet et Marion dressent un portrait acerbe des grands spécialistes, cachés derrière leur brumeux jargon scientifique. « C'est l'aphasie de Broca »



annonce le neurologue devant des parents totalement sidérés et désemparés « la meilleure » ajoute-t-il ! De cet interne sans humanité qui ne cesse de répéter : « elle ne remarquera jamais ». Ou encore cette infirmière qui recommande à Marion, alors en fauteuil roulant, d'être prudente et de privilégier l'escalier si elle croise le type pas très net, qui se tripote dans les couloirs du service.

Un bel équilibre entre noirceur, tendresse et humour.

Quant à la rencontre entre Marion et Binet, vous la découvrirez dans la préface. Disons qu'il s'agit de la rencontre improbable et un peu magique d'un dessinateur de 77 ans, touché par l'histoire d'une jeune femme qui pourrait être sa petite-fille, qui décide d'utiliser ses crayons pour mieux la raconter !

RÉPONSE

Madame X 42 ans est greffée rénale depuis 2021. Son traitement immunosuppresseur comprend ENVARUSUS® (tacrolimus) 2,5 mg (1-0-0)

CELLCEPT® (mycophénolate mofétil) 500 mg (1-0-1)

Lors de sa dernière délivrance, on lui dispense ENVARUSUS® (tacrolimus) 1 mg et une boîte de PROGRAF® (tacrolimus) 0,5 mg.

Qu'en pensez-vous ? Y a-t-il des risques associés à cette dispensation ?

Dr Hélène Géniaux, centre de pharmacovigilance de Limoges

Le **tacrolimus** est un médicament à **marge thérapeutique étroite**. Il commercialisé sous différents noms : ADVAGRAF®, ENVARUSUS®, CONFEROPT®, PROGRAF®, MODIGRAF®, ADOPT®. Ces différentes spécialités de tacrolimus *per os* **ne sont pas équivalentes** : différents dosages, différentes formes galéniques et différentes modalités de prises (cf. tableau). Ces spécialités **ne sont donc pas interchangeables**.

Pas d'interchangeabilité entre les formes LI et LP, ni au sein d'une même forme (LI ou LP)

Formes à <u>libération immédiate (LI)</u>	= le principe actif est libéré rapidement après la prise		
	Forme Dosages	Modalités de prises	
ADOPT®	Gélules 0,5 mg ; 1 mg ; 2 mg ; 5 mg	À avaler avec un peu d'eau Possibilité de disperser le contenu de la gélule dans de l'eau	
PROGRAF®	Gélules 0,5 mg ; 1 mg ; 5 mg	Administration par sonde nasogastrique possible	
MODIGRAF®	Granules pour suspension buvable 0,2 mg ; 1 mg	Mettre en suspension dans l'eau (2 ml d'eau à température ambiante par mg de tacrolimus) ; administrer la suspension immédiatement après sa préparation Rincer le contenant et boire l'eau de rinçage Ne pas utiliser de récipient, seringue ou sonde en PVC (dégradation du principe actif)	
	2 prises par jour (1 matin + 1 soir)		
	À jeun, au moins 1h avant le repas ou 2-3h après le repas (absorption maximale)		
Formes à <u>libération prolongée (LP)</u>	= le principe actif est libéré tout au long de la journée		
	Forme Dosages	Modalités de prises	
ADVAGRAF®	Gélules LP 0,5 mg ; 1 mg ; 3 mg ; 5 mg	Gélule ou comprimé à avaler entiers avec un peu d'eau Ne pas ouvrir, croquer ni écraser	
CONFEROPT®	Gélules LP 0,5 mg ; 1 mg ; 2 mg ; 3 mg ; 5 mg		
ENVARUSUS®	Comprimés 0,75 mg ; 1 mg ; 4 mg		
	1 prise par jour (le matin)		
	À jeun, au moins 1h avant le repas ou 2-3h après le repas (absorption maximale)		

La substitution par inadvertance ou en l'absence de supervision entre des formulations orales différentes contenant du tacrolimus avec des caractéristiques de libération différentes est risquée. Elle peut conduire à l'administration de posologies incorrectes, ce qui peut être l'origine d'**effets indésirables graves**, dont des **rejets aigus** des organes transplantés ainsi qu'une **toxicité en raison d'un surdosage**.

Seuls les médecins expérimentés dans les traitements immunosuppresseurs et la prise en charge des patients transplantés sont à même de prescrire ce médicament et d'instaurer des modifications du traitement immunosuppresseur.

Dans le cas de Mme X, le pharmacien ne peut donc pas « substituer » ENVARSUS® par PROGRAF® et réciproquement. Il doit délivrer uniquement ENVARSUS à la patiente.

De façon générale, avec le tacrolimus, une **attention particulière doit être portée à toutes les étapes** : prescription, dispensation et administration.

- La prescription ne doit se faire qu'en mentionnant le nom de spécialité de tacrolimus (ENVARSUS®, PROGRAF®, *etc.*).
- Le pharmacien doit délivrer la spécialité prescrite et ne doit en aucun cas considérer que les spécialités sont interchangeables.
- Les patients doivent être parfaitement informés du nom de la spécialité prescrite et du schéma posologique correspondant et des modalités de prise.

Références :

1. Base de données publique des médicaments <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
2. OMEDIT Normandie. Liste des médicaments écrasables. <https://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/bon-usage/liste-des-medicaments-ecrasables/liste-des-medicaments-ecrasables,3184,3511.html>
3. ANSM (archive) Information importante de pharmacovigilance : Risque de confusion PROGRAF/ADVAGRAF (laboratoire Astellas) 2008. <https://archive.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Information-importante-de-pharmacovigilance-Risque-de-confusion-PROGRAF-ADVAGRAF-laboratoire-Astellas>
4. OMÉDIT Centre-Val de Loire. Infomedit. Focus sur le Tacrolimus voie orale. Août 2023 https://www.omedit-centre.fr/medias/Infomedit_Tacrolimus-voie-orale_aout-2023.pdf

CONTACT

CRPV de Limoges - 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

Retrouvez-nous sur le SITE INTERNET :

<https://www.rfcrpv.fr/>

Pour s'inscrire ou se désinscrire de la lettre
d'information

pharmacovigilance@chu-limoges.fr

Conformément à loi Informatique et Liberté du 06/01/1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données vous concernant (Articles 39 et 40).

CONTACT

CRPV de Bordeaux -
Hôpital Pellegrin - Bât 1A Nord
CHU Bordeaux
33076 Bordeaux Cedex

Tél : 05 56 79 55 08

Fax : 05 57 57 46 60

Courriel :

pharmacovigilance@u-bordeaux.fr
pharmacovigilance@chu-bordeaux.fr

Site internet :

<https://www.pharmacobx.fr/equipes/centre-regional-pharmacovigilance-crpv>

CONTACT

CRPV de Poitiers
Vie La Santé, Porte 5, 1^{er} Etage
CHU Poitiers
86021 Poitiers Cedex

Tél : 05 49 44 38 36 (LD)

Fax : 05 49 44 38 45

Courriel :

pharmaco.clin@chu-poitiers.fr

Les Centres de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments de Bordeaux, Limoges et Poitiers ont pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

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