

VIEKING NORMAND JUILLET 2024



Chères lectrices, chers lecteurs, après une longue pause, le Vigiking revient avec des nouvelles rafraichissantes.

Au programme : deux cas d'intérêt avec une polyglobulie sous glifozine, des erreurs d'utilisation du Balsolène ; un peu de lecture concernant le risque d'HTA chez les patients atteints de cancers solides, traités par inhibiteurs des poly(ADP-ribose)polymérases (PARPi), lecture aussi concernant une coprescription à risque IPP et inhibiteur de tyrosine kinase.

Vous retrouverez aussi les news de l'ANSM de ces derniers mois.

N'hésitez pas à nous contacter si vous souhaitez voir un sujet discuté dans notre bulletin.



CAS D'ICI ET D'AILLEURS

Polyglobulie sous Inhibiteur de SGLT2

Balsolène ; ça passe par les poumons



INFOS DES AUTORITÉS DE SANTÉ

Doliprane et Keppra, problème de pipettes

Never Events

Sniffy

Digoxine

Gardasil 9



LITTÉRATURE

<u>L'hypertension artérielle n'est pas un effet « classe » des inhibiteurs des PARP (PARPi) chez les patients atteints de cancers solides</u>

<u>Vigilance accrue de la co-prescription inhibiteur de la pompe à protons/ inhibiteur de protéine kinase dans le cancer du poumon</u>

CAS D'ICI ET D'AILLEURS

POLYGLOBULIE SOUS INHIBITEUR DE SGLT2 Marion SASSIER

Le mécanisme d'action de cette classe médicamenteuse passe par une inhibition d'un co-transporteur de réabsorption du glucose et de sodium dans le tube contourné proximal rénal nommé SGLT2.



L'augmentation du taux d'hématocrite sous inhibiteurs du SGLT2 (SGLT2i) ne serait pas causée par une hémoconcentration due à leur action diurétique, mais serait plutôt liée à l'augmentation de la concentration d'érythropoïétine.

Les fibroblastes autour du tubule proximal expriment leur capacité de production d'érythropoïétine lorsqu'ils sont normaux, leur capacité à produire de l'érythropoïétine est perdue lorsqu'ils sont altérés.

Données RCP :Augmentation de l'hématocrite

Jardiance ® : peu fréquent Forxiga® : fréquent Invokana® : fréquent

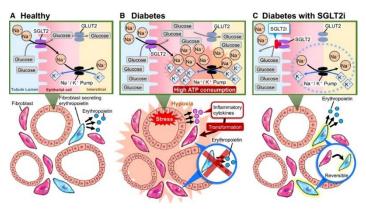
Effet de classe des inhibiteurs de SGLT2

Données de la base mondiale de pharmacovigilance VigiBase® avec le PT Polycythaemia:

| Médicament | nombre cas | IC _{0,25*} |
|--------------------------|------------|---------------------|
| Empagliflozine JARDIANCE | 55 | 4.0 |
| Dapagliflozine FORXIGA | 51 | 4,1 |
| Canagliflozine INVOKANA | 16 | 2,5 |

*ICO.25 = indice de disproportionnalité

Dans les conditions hyperglycémiques chroniques, les tubules proximaux deviennent hypoxiques et les fibroblastes sont endommagés (figure 1). L'amélioration de l'état d'hypoxie des tubules proximaux grâce à l'administration de SGLT2i restaure la capacité de production d'érythropoïétine et élève l'hématocrite. Par conséquent, des taux d'hématocrite élevés après l'administration de SGLT2i peuvent être un marqueur de substitution d'un pronostic rénal amélioré¹⁻².



<u>Figure 1</u>. Mécanisme possible par lequel les SGLT2i augmentent la production d'érythropoïétine¹

^{1.} Sano M, Goto S. Circulation. 2019;139:1985-7.

^{2.} Shikuma J, et al. Medicine (Baltimore). 2022 Oct 21;101(42):e31122

CAS D'ICI ET D'AILLEURS

BALSOLENE; ÇA PASSE PAR LES POUMONS — Marine AROUX-PAVARD

NE PAS AVALER

Médicament sous forme de solution pour inhalation par fumigation, et indiqué dans le traitement d'appoint dans les états congestifs des voies aériennes supérieures. Il doit être versé dans un bol d'eau chaude ou dans un inhalateur en plastique.

Réservée à l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.

COMPOSITION: teinture de Benjoin du Laos, d'huile essentielle d'eucalyptus et d'huile essentielle de niaouli, ainsi que de Lévomenthol, avec comme excipient de l'éthanol à 96%.

- Juin 2023 : 8 déclarations reçues par le CRPV pour ingestion d'une cuillère à soupe de Balsolene.
- Effets indésirables reçus : toux, de nausées/vomissements, des douleurs épigastriques ou de douleurs ou irritations oropharyngées, une éructation ou encore un mauvais gout en bouche.
- Mesures prises : Afin de réduire ce risque d'erreur médicamenteuse, la mention « Ne pas avaler », inscrite sur l'étui et l'étiquetage de Balsolene a été agrandie en 2022 afin d'améliorer la lisibilité de la voie d'administration. Néanmoins, les erreurs médicamenteuses persistent encore à ce jour ...



LITTÉRATURE

L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE N'EST PAS UN EFFET « CLASSE » DES INHIBITEURS DES PARP (PARPI) CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCERS SOLIDES Pierre-Marie MORICE

Des cas d'hypertension artérielle (HTA) ont été rapportés au cours de la plupart des essais contrôlés et randomisés (RCTs) évaluant la sécurité et l'efficacité des inhibiteurs des poly(ADP-ribose)polymérases (PARPi) chez les patients atteints de cancers solides. Dans un contexte d'extension des autorisations de mise sur le marché de certains de ces médicaments, nous avons souhaité évaluer le risque et l'incidence de cet effet indésirable, puis en décrire les principales caractéristiques cliniques¹.

La première partie de ce travail a été de réaliser une revue systématique de la littérature (MEDLINE, Cochrane CENTRAL et ClinicalTrials.gov) associée à une méta-analyse de sécurité. Les RCTs étaient éligibles à l'inclusion s'ils comparaient un PARPi à un placebo et si l'HTA était rapportée. Au total, 41 RCTs (n=15 264 patients) ont été inclus avec des périodes de suivi variant de 6,6 à 67,2 mois.

A l'échelle de la classe, les patients sous PARPi (n=8 930, 59%) n'ont pas plus de risque de développer d'HTA que ceux sous placebo (n=6 334, 41%) comme le dénote le risque relatif (RR) global estimé à 1,08 (95% Cl: 0,83-1,40; p=0,59), marqué cependant par une importante hétérogénéité entre les RCTs (l²=71%; χ² p<0,01).

A l'échelle individuelle et comparativement au placebo, le risque de développer une HTA sous niraparib est multiplié par ~3 (RR 2,84; IC 95 %: 1,76-4,57; p<0,01; $l^2=66$ %; χ^2 p=0,01; 6 RCTs). L'incidence des hypertensions est de 19,87% (tous grades) et de 6,43% (grades \geq 3). Sous olaparib, ce risque est réduit de 23% (RR 0,77; IC 95%: 0,68-0,86]; p<0,01; $l^2=19$ %; χ^2 p=0,26; 16 RCTs). Enfin, les patients sous veliparib et rucaparib n'ont pas plus de risque de développer cet effet indésirable que ceux sous placebo.

L'HTA est un effet indésirable attendu d'après le RCP du niraparib. Au plan pharmacodynamique, différents mécanismes hors-cibles seraient impliqués dans la survenue de l'HTA, comme l'inhibition de DYRK1A (impliquée dans la régulation du système monoaminergique) ou l'inhibition directe des transporteurs de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine.

La seconde partie de ce travail a été de décrire les caractéristiques cliniques des 2336 cas d'HTA associée au niraparib grâce à une requête réalisée dans la base mondiale de pharmacovigilance de l'OMS, VigiBase®, dont les principaux résultats sont synthétisés ci-dessous :

66% (1532/2336) de cas graves

20 jours de délai d'apparition 53% (1105/2070) de retrait du niraparib

Les médicaments suspectés d'être également impliqués dans la survenue de l'HTA étaient les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (31%; 104/336), le bevacizumab (27%; 90) et les corticostéroïdes (26%; 87).

Avant d'instaurer le niraparib, les patients doivent avoir une pression artérielle contrôlée. Après l'instauration du médicament, celle-ci doit être surveillée hebdomadairement pendant les 2 premiers mois, puis mensuellement. La prise en charge de l'HTA peut débuter par une (ré-) instauration des règles hygiéno-diététiques associée (ou non) à une suspension puis une réduction de la dose quotidienne de niraparib. Le recours aux antihypertenseurs (ex : ARAII ou IEC) est indiqué sur la base des seuils de pression artérielle fournis par l'American Heart Association ou l'European Society of Cardiology^{2,3}.

3.Lyon AR, et al. European Heart Journal. 2022;43(41):4229-4361.



^{1.}Blaize C, et al. Fundam Clin Pharmacol. Published online January 25, 2024.

^{2.}Cohen JB, et al. Hypertension. 2023;80(3):e46-e57.

LITTÉRATURE

VIGILANCE ACCRUE DE LA CO-PRESCRIPTION INHIBITEUR DE LA POMPE À PROTONS/ INHIBITEUR DE PROTÉINE KINASE DANS LE CANCER DU POUMON Louis BOISMOREAU, avec l'aimable

relecture du Dr Fabien DESPAS, Pharmacologue au CHU de Toulouse Les inhibiteurs de protéine kinase (IPK) ont permis de réelles avancées dans le traitement du cancer du poumon en interagissant avec des cibles impliquées dans les processus oncologiques. L'utilisation fréquente d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) pour prendre en charge les troubles gastriques des patients atteints de cancer traités par des IPK suscite des préoccupations d'interactions médicamenteuses pouvant modifier les bénéfices des IPK et concourir à une altération de la survie des patients.

PROBLÈME CLÉ

L'impact des IPP sur le pH est significatif puisque c'est le principe même de leur mécanisme d'action. Cependant, les données précliniques et cliniques montrent que la biodisponibilité de plusieurs IPK est directement fonction des valeurs du gradient de pH. Or, des études de consommation montrent que 20 à 33% des patients atteints de cancer utilisent des IPP. Des études épidémiologiques ont montré une diminution de la survie globale et de la survie sans progression chez les patients exposés à l'interaction IPK-IPP. Dans d'autres études, les résultats n'étaient pas significatifs.

ÉTUDE ACTUELLE ET SES RÉSULTATS Bordet et. al publiée en 20241

Couvre une période de 10 ans et utilise des données du Système National des Données de Santé (SNDS) en France.

Sur 34 048 patients analysés:

l'erlotinib, 9,2% le gefitinib, 4,2% l'afatinib et 9,8% l'osimertinib.

☑ La majorité (73,6%) a également reçu une chimiothérapie et une immunochimiothérapie.

pendant au moins 20% du temps de traitement IPK.

Les patients exposés à cette interaction pendant 20% ou plus du temps de traitement ont montré un risque accru de décès (HR 1,60 [IC 95 %, 1,57-1,64] par rapport à ceux exposés <10% du temps. Ce risque est significatif dès 10% du temps et atteint un HR à 2,19 dès 80%.

PRÉCISIONS ET NUANCES : Pour tenter de limiter les biais de confusion, l'étude a intégré plusieurs variables de contrôle :

- -Variables sociodémographiques (âge, sexe, indice de privation sociale) et caractéristiques du cancer du poumon (chirurgie antérieure, radiothérapie, immunochimiothérapie, présence de métastases),
- -Comorbidités chroniques, périodes d'hospitalisation et utilisation d'antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS).

La variabilité d'interaction entre les différents IPP et IPK reste à définir, tout comme le biais d'indication de ces IPP.

A noter que dans la population étudiée, la survie était moins bonne que celle attendue dans les indications actuelles de prescription en 1ère ligne de traitement systémique. Plus de 70% des patients avaient reçu l'anti-EGFR après la première thérapeutique.

CONCLUSION ET IMPLICATIONS CLINIQUES

Risque accru de mortalité : L'étude souligne un risque significatif de décès associé à l'interaction IPK-IPP.

Suivi régulier des cliniciens :

- Réévaluer la nécessité et la prescription des IPP
- Explorer des alternatives pour gérer les symptômes gastrointestinaux

Infos des Autorités de Santé

PIPETTES GRADUÉES - UNE IMPRESSION QUI FAIT DÉFAUT Miriam ZEINO

En Avril et en Mai 2024, l'ANSM signale l'absence de graduation pour le Doliprane® 2,4 % suspension buvable laboratoire Opella Healthcare France et le Keppra® 100 mg/ml, solution buvable laboratoire UCB Pharma.

Aucun effet indésirable n'a été déclaré à la pharmacovigilance pendant cette période.

Lots concernés:

- Doliprane® 2,4 % suspension buvable: lots 3KLR12D1, 3KLR13D2, 3KLQ70DU, 3KLQ69DT, 3KLR14D3, 3KLQ71DV, 3KLQ72DW
- Keppra® 100 mg/ml, solution buvable : lot 23J09

MESURES PRÉVENTIVES

- Vérifier la présence des lots concernés dans vos stocks
- Vérifier l'état de chaque pipette au moment de la délivrance, devant le patient
- Si la graduation de la pipette est manquante, contacter le laboratoire pour retour du produit et obtenir un avoir
- Échanger leur boîte aux patients qui rapporteraient une boîte avec une pipette non graduée.

Pipette graduée (conforme)



Pipette non graduée (non conforme)

CONSEILS PATIENTS

- 1. Ne pas utiliser une pipette non graduée
- 2. Ne pas utiliser la pipette d'un autre médicament
- 3. Rapporter la boite en pharmacie pour avoir un échange



Infos des Autorités de Santé

NEVER EVENTS – MISE A JOUR DE LA LISTE Miriam ZEINO



Qu'est ce-que les « never events »?

- ☐ Incidents graves évitables généralement liés à des erreurs humaines et/ou pratiques qui ne devraient jamais se produire.
- ☐ Médicaments où la différence entre la dose efficace et la dose toxique est minime

LIDOCAÏNE - SURDOSAGE /!\

Confusion entre concentration et quantité totale de produit

FLUOROPYRIMIDINE (5-FU)

Recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) <u>obligatoire</u> avant traitement

COLCHICINE – ERREUR D'UTILISATION

- Non respect des schémas de posologie
- Attention aux contre-indications et aux interactions médicamenteuse
- · Prise en compte de l'insuffisance rénale ou hépatique

METHADONE

- Attention aux contre-indications et aux interactions médicamenteuses
- Risques de surdosage

NEVER EVENTS MODIFIES

- Méthotrexate: Administration par voie orale ou sous-cutanée = Erreurs de schémas d'administration
- Confusions dans les médicaments utilisés en anesthésie ou réanimation (Ephédrine/Epinéphrine, Kétamine/Eskétamine)
- Erreur de programmation de dispositifs d'administration (pompes, pousses seringues) etc.



INFOS DES AUTORITÉS DE SANTÉ

« SNIFFY »: NE VOUS LAISSEZ PAS ROULER DANS LA FARINE Lionel TCHATAT WANGUEU

COMPOSITION: L-arginine, Créatine, Caféine, L-citrulline, maltodextrine, taurine, beta alanine

FORME: poudre blanche vendue avec une paille avec initialement une absorption nasale

PROPRIÉTÉS: Motivation, Energie, Boost

RISQUES:

Si les différents éléments pris isolement ne sont pas toxiques pour le corps humain, ce sont les ressemblances avec la consommation de cocaïne qui inquiètent les professionnels de santé. En effet, sa commercialisation sous cette forme risque de banaliser l'usage de la cocaïne en milieu festif. Pour le moment, il n'y a pas assez de données pour déterminer si le Sniffy peut avoir un effet addictif chez ses consommateurs.

EVOLUTION:

Sa mise sur le marché a entrainé une réaction du gouvernement français avec le dépôt d'un arrêté le 3 juin2024 auprès de la Commission Européenne afin de suspendre la mise sur le marché des poudres consommées par voie intranasale en raison du « danger grave et immédiat » qu'elles représentent.

Par la suite Sniffy a modifié sur son site le mode d'administration pour de la voie nasale.



Affaire à suivre...



Infos des Autorités de Santé

TENSION AVEC LA DIGOXINE 0,25MG, ATTENTION À LA DOSE DE L'HEMIGOXINE 0,125 MG

Vipushana VITHEYASAKARAN

La digoxine est indiquée en cas d'insuffisance cardiaque et pour certains troubles du rythme cardiaque.

Le médicament Digoxine Nativelle® 0,25 mg fait l'objet de fortes tensions d'approvisionnement qui devraient durer jusqu'à début juin 2024.

Le laboratoire Teofarma indique que cette rupture est due à un problème de fabrication du produit fini.

Lorsque la Digoxine Nativelle® 0,25 mg, comprimé n'est pas disponible, les pharmaciens peuvent le remplacer par Hemigoxine Nativelle® 0,125 mg, comprimé, sans avis médical préalable.

Les deux médicaments ont les mêmes indications et contiennent la même substance active (digoxine) mais en quantités différentes ; la posologie doit donc être adaptée pour atteindre la dose quotidienne adéquate de digoxine. Le patient devra prendre 2 comprimés d'Hemigoxine Nativelle® 0,125 mg en même temps au lieu d'un comprimé de Digoxine Nativelle® 0,25 mg.

A destination des pharmaciens



Si la Digoxine Nativelle® **0,25 mg**, comprimé n'est pas disponible, vous pouvez le **remplacer** par Hemigoxine Nativelle® **0,125 mg**, comprimé. Ce médicament étant **deux fois moins dosé** en digoxine que Digoxine Nativelle® **0,25 mg**, le patient devra prendre ensemble chaque jour **2 comprimés** d'Hemigoxine Nativelle® **0,125 mg**.

Le nom du médicament délivré doit être inscrit sur la prescription, avec la nouvelle posologie.

Informer les patients:

Du **remplacement ponctuel** de son médicament et du **changement de posologie** par rapport à sa prescription

De la nécessité de **prendre les 2 comprimés d'Hemigoxine** en une seule fois et, si c'est un renouvellement, à la même heure que son traitement habituel;

De l'importance de consulter son médecin si des symptômes cliniques inhabituels apparaissent à la suite du changement de médicament.

Informer le prescripteur de ce remplacement.

A destination des patients



En cas d'indisponibilité de votre traitement Digoxine Nativelle® 0,25 mg, comprimé, votre pharmacien pourra vous dispenser un autre médicament Hemigoxine Nativelle® 0,125 mg, comprimé.

Ces deux médicaments sont utilisés pour les mêmes maladies et contiennent la même substance active, la digoxine, mais à des doses différentes. C'est pour cela que vous devrez prendre en même temps 2 comprimés d'Hemigoxine Nativelle® 0,125 mg au lieu d'un seul comprimé de Digoxine Nativelle® 0,25 mg.

Si vous ressentez des symptômes inhabituels après ce changement de traitement, consultez votre médecin traitant ou votre cardiologue dès que possible mais n'arrêtez pas de vous-même votre traitement.

Le médecin pourra vérifier que votre traitement est bien adapté.

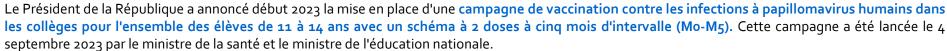
INFOS DES AUTORITÉS DE SANTÉ

GARDASIL 9 - CAMPAGNE VACCINALE CONTRE LES INFECTIONS À HPV Charlène BOULAY

CONTEXTE

- Les infections à papillomavirus humains (HPV) peuvent évoluer vers des cancers dont le plus fréquent est le cancer du col de l'utérus.
- 3000 cas de cancer du col de l'utérus sont diagnostiqués chaque année dont 1 000 en décèdent
- Les hommes sont aussi concernés : sur les cancers liés aux virus HPV, 1 sur 4 les concerne.





Un seul vaccin est actuellement recommandé: le vaccin **Gardasil 9**® protège contre les HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58, et doit être utilisé pour toute nouvelle vaccination depuis le 1^{er} janvier 2021.

Pour ceux qui n'auraient pas été vaccinés à 14 ans, un rattrapage de la vaccination est recommandé pour les jeunes femmes et les jeunes hommes entre 15 et 19 ans inclus : trois doses sont alors nécessaires.

L'ANSM a publié un premier rapport d'analyse des cas de pharmacovigilance déclarés après la 1ère dose.

Cette analyse, réalisée avec le réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), montre qu'aucun signal de sécurité n'a été détecté avec ce vaccin. Les cas déclarés sont majoritairement des effets post-vaccinaux connus et non graves de Gardasil 9[®]: réactions au site d'injection du vaccin (rougeurs, douleurs et/ou inflammation), céphalées, sensations de vertige, troubles gastro-intestinaux, fièvre ou fatigue. Tous ces effets peuvent apparaître rapidement après la vaccination et durent peu de temps.

La campagne de vaccination dans les collèges se poursuit avec la seconde dose à partir d'avril.

L'ANSM a tenu a rappelé l'importance de la surveillance post-vaccination et des conduites à tenir, en particulier pour prévenir des blessures suite à un malaise. En effet, en raison d'un risque de malaise et de syncope parfois sans symptômes pré-syncopaux, en particulier chez les adolescents, les personnes recevant le vaccin doivent être surveillées pendant 15 minutes après l'injection du vaccin. Cet effet indésirable, peu fréquent et rapidement résolutif, peut parfois s'accompagner de tremblements ou raideurs.

Par conséquent : Il est recommandé d'interroger l'enfant sur une potentielle inquiétude ou anxiété sur cette vaccination et lui apporter les éléments pour le rassurer si nécessaire ;

Bien indiquer à l'enfant l'importance de signaler rapidement s'il ne se sent pas bien après la vaccination;

La surveillance attentive de l'adolescent est indispensable pendant la surveillance post vaccinale;

La prévention des blessures en cas de chute est indispensable pendant la surveillance : l'adolescent doit rester préférentiellement allongé (sur des tapis de sol ou couverture si ces derniers sont disponibles) ou assis par terre adossé à un mur dans un espace dégagé.

Dans de rares cas, une réaction anaphylactique peut survenir comme avec tous les vaccins injectables. Il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié.



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 *viα* 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



ROUEN

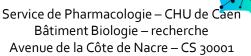
Institut de Biologie Clinique 2ème étage Hôpital Charles Nicolle 1 rue de Germont

76031 Rouen Cedex Tél: 02 32 88 90 79 Fax: 02 32 88 90 49 Mel: pharmacovigilance@chu-rouen.fr

Site: https://www.chu-rouen.fr/service/pharmacovigilance/

@CRPV_Rouen

CAEN



14033 Caen Cedex 9 Tél: 02 31 06 46 72 Fax: 02 31 06 35 55

Mel: pharmacovigilance@chu-caen.fr Site: https://www.chu-caen.fr/pharmacologie.html

@PharmacoC

