

Centre Régional de
Pharmacovigilance Nord – Pas de
Calais et
Centre d'Addictovigilance des Hauts-
de France
C.H.U. Lille
Place de Verdun
59037 Lille Cedex
Ligne directe : 03 20 96 18 18
Ligne CHU : 03 20 44 54 49
Fax : 03 20 44 56 87
E-mail : pharmacovigilance@chu-lille.fr
E-mail : pharmacodependance@chu-lille.fr
Site : <http://pharmacovigilance-npdc.fr>

SOMMAIRE

Editorial	1
Pharmacologie sociale : les analogues GLP-1	
Addictovigilance	2
Modification du conditionnement du tramadol	
Questions	3
Antécédent de TIH et utilisation de concentré de complexe prothrombinique	
A suivre ...	3
Toxicité du fenouil	
Lidocaïne IV parmi les nouveaux « never events »	4
Littérature	4
Point sur les Car-T cells	

Ont participé à la réalisation
de ce numéro : J. Béné, S. Bergeron, R.
Bordet, A-S. Caous, L. Carton, S. Deheul,
L. Gaboriau-Louvieaux, S. Gautier, L.
Parigny, C. Potey, J. Pamart



Brèves de PHARMACO-ADDICTOVIGILANCE Numéro 81 : Avril – Juin 2024

EDITORIAL : Après la chirurgie plastique qui s'adapte aux conséquences de la prise des analogues GLP-1 pour maigrir, l'agroalimentaire s'adapte également avec Nestlé (l'un des leaders de l'agroalimentaire) qui introduit sa ligne « Vital Pursuit », ligne de produits alimentaires ayant pour vocation d'accompagner les personnes utilisant des médicaments contre l'obésité. Nestlé se désole effectivement de voir que ses plats préparés sont délaissés par les personnes (obèses ou non) utilisant les analogues GLP-1 pour maigrir. Ce succès des analogues GLP-1 s'en ressent également au plan économique, puisqu'au Danemark, le laboratoire danois qui produit OZEMPIC® et WEGOVY® (sémaglutide) a permis au PIB (Produit Intérieur Brut) du pays de connaître une hausse notable. Par ailleurs, Weight Watchers a vu son titre en bourse plonger aux Etats-Unis depuis qu'Oprah Winfrey l'a délaissé au profit d'un analogue GLP-1 pour assurer son amaigrissement.

Pendant ce temps-là, l'accès à ces médicaments est toujours compliqué et limité en France à la poursuite des traitements déjà initiés, en raison de la tension d'approvisionnement qui dure depuis plusieurs mois maintenant, prévue jusqu'à septembre 2024. De plus, la France n'a pas trouvé d'accord de prix avec le laboratoire sur la commercialisation du sémaglutide dans l'indication obésité et l'accès précoce au WEGOVY® a donc été interrompu le 27 septembre 2023. Alors que le mésusage d'OZEMPIC® ressurgit*, on peut rappeler trois risques à l'utilisation de ce traitement : l'un concernant la nécessité de prendre le traitement en continu (puisque à l'arrêt, l'effet d'amaigrissement disparaît), sachant que les risques à l'utilisation en continu de ces traitements ne sont pas encore connus mais que par exemple, un risque de cancer de la thyroïde est évoqué (1). Par ailleurs, on peut citer le ralentissement de la vidange gastrique (gastroparésie) qui pourrait poser problème en cas d'anesthésie générale, avec en particulier des cas de pneumopathies d'inhalation parfois fatales, amenant à des recommandations spécifiques des Sociétés d'anesthésie (2). Enfin, le risque d'anaphylaxie, rare, mais néanmoins grave est difficile à accepter quand l'utilisation du traitement n'est pas justifiée... Comme on le voit, les analogues GLP-1 n'ont pas fini de faire parler d'eux, alors ensemble, soyons attentifs à bien prescrire et suivre les patients concernés !

**Des ordonnances suspectes pour l'obtention des analogues GLP-1 et/ou de capteurs de glycémie sont régulièrement signalés dans notre région.*

1- Bezin et al. GLP-1 receptor agonists and the risk of thyroid cancer. *Diabetes care* 2023;46:384-390. 2- Ushakumari et al. ASA consensus-based guidance on preoperative management of patients on glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Anesthesiology* 2024;140:346-348.

Si vous **observez un effet indésirable** grave et/ou inattendu ou si vous désirez un **renseignement sur un médicament**,
n'hésitez pas à nous contacter :

☎ : 03-20-96-18-18

☎ : 03-20-44-56-87

✉ : pharmacovigilance@chu-lille.fr

ADDICTOVIGILANCE : Tramadol en France : moins de comprimés pour un meilleur usage

Le tramadol est le médicament antalgique opioïde le plus prescrit en France [1]. Commercialisé depuis 1997, il est indiqué dans le traitement de certaines douleurs modérées à sévères. Il figure sur la liste I des substances vénéneuses et ne peut être obtenu que sur prescription médicale. **Depuis 2024, à la demande de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), des boîtes contenant des quantités réduites de tramadol sont commercialisées (10 à 15 comprimés ou gélules), en complément des conditionnements déjà existants (20 à 30 comprimés ou gélules) [1].**

Le tramadol est un antalgique au mode d'action atypique, possédant une double activité agoniste des récepteurs opioïdes mu et inhibitrice de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Son métabolite principal, le O-desméthyl-tramadol, possède les mêmes propriétés pharmacologiques qui sont cependant plus puissantes. Ce dernier est produit par le cytochrome CYP2D6, dont l'activité est soumise à un polymorphisme génétique. Ainsi l'intensité des effets pharmacologiques produits lors d'une prise de tramadol peut varier d'une personne à l'autre. Ses propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques expliquent ses effets indésirables ainsi que son potentiel d'abus et de dépendance.

Les données issues des travaux du réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) avaient mis en évidence le doublement du nombre de notifications d'usage problématique (abus, dépendance) de tramadol entre 2013 et 2018 [2]. En effet, ses propriétés sérotoninergiques exposent à un **risque de sevrage médicamenteux difficile**, pouvant favoriser **une pharmacodépendance**. De plus, comme tout opioïde, le tramadol peut être responsable d'une **dépression respiratoire** en cas de surdosage. D'autres effets indésirables graves parfois moins connus incluent **l'abaissement du seuil épileptogène** avec un risque de convulsions, **un syndrome sérotoninergique** ou encore **un risque d'hypoglycémie et d'hyponatrémie** [3]. En outre, ses effets psychoactifs sont à l'origine d'un **usage détourné, d'abus ou de dépendance**. En réponse à ces préoccupations, l'ANSM avait alors limité la durée de prescription à 12 semaines en 2020 [4]. Depuis, **le tramadol demeure le principal antalgique impliqué dans les décès directs, devant la morphine (DTA 2022-décès toxiques par antalgiques)** [5]. Il est également associé à des **décès dans le cadre d'abus ou de dépendance-DRAMES 2022 (Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances)** [6]. Entre 2018 et 2022, le tramadol, seul ou en association au paracétamol, a également fait l'objet d'une augmentation du nombre de demandes par ordonnances suspectes de falsification présentées en officine, figurant **au deuxième rang des médicaments les plus cités (enquête OSIAP 2022)** [7].

Devant la persistance de signalements de cas d'abus et de dépendance auprès du réseau national d'Addictovigilance, l'introduction de conditionnements de petite taille vise à **garantir le respect de la courte durée de traitement indiquée par les prescripteurs, à encourager une réévaluation régulière de la douleur et de son traitement** ainsi que **l'accompagnement des patients traités**. Cette mesure permet également de **limiter le stockage de médicaments excédentaires** dans les foyers, réduisant ainsi les possibilités d'accès non autorisé au tramadol par des tiers, **notamment pour des usages détournés à des fins psychoactives**. Enfin, il est important de rappeler que tout cas d'abus ou de dépendance lié à un médicament ou une substance psychoactive peut être facilement déclaré sur le portail d'Addictovigilance : <https://addictovigilance.fr>. Cette démarche contribue à la sécurité sanitaire et à une meilleure utilisation des médicaments.

1.ANSM [Internet]. [cité 3 juin 2024]. Actualité - Tramadol : moins de comprimés dans les boîtes pour un meilleur usage. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/tramadol-moins-de-comprimes-dans-les-boites-pour-un-meilleur-usage> 2.Roussin A, et al. Increase of high-risk tramadol use and harmful consequences in France from 2013 to 2018: Evidence from the triangulation of addictovigilance data. Br J Clin Pharmacol. 2022;88:3789-802. 3.Moulis F, et al. [Serious adverse drug reactions with tramadol reported to the French pharmacovigilance database between 2011 and 2015]. Therapie. 2017;72:615-24. 4.ANSM [Internet]. [cité 3 juin 2024]. Actualité - TRAMADOL : une mesure pour limiter le mésusage en France. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/tramadol-une-mesure-pour-limiter-le-mesusage-en-france> 5.CEIP-Addictovigilance de Grenoble. Décès Toxiques par Antalgiques Résultats 2022 [Internet]. [cité 3 juin 2024]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2024/05/Resultats-DTA-2022.pdf> 6.CEIP-Addictovigilance Grenoble. Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances Principaux résultats enquête DRAMES 2022. 7.Centre d'Addictovigilance de Toulouse. Synthèse des résultats OSIAP 2022 [Internet]. [cité 3 juin 2024]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2024/03/Resultats-nationaux-de-lenquete-OSIAP-2022.pdf>

Le Pharmacoquiz du 19/04/2024 nous challengeait sur le même thème

Concernant le tramadol, quelle est la réponse ❌ FAUSSE ❌ ? [Difficulté ★]

Réponse

- 1/ Prescription 28 jours max
- 2/ Risque de sevrage
- 3/ Effets sérotoninergiques
- 4/ Disponible par 10 comprimés



QUESTION : *Est-il possible d'administrer OCTAPLEX® ou CONFIDEX® à des patients ayant un antécédent de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) en l'absence d'alternative thérapeutique ?*

Nous avons été interrogés sur la possibilité d'utiliser les spécialités OCTAPLEX® et CONFIDEX® qui sont des concentrés de complexe prothrombinique indiqués en prévention et en traitement des saignements en cas de déficit congénital ou acquis en facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants, en contexte de rupture d'approvisionnement en KANOKAD®.

A la différence du KANOKAD®, chaque flacon d'OCTAPLEX® et de CONFIDEX® contient de l'héparine, jusqu'à 500 UI pour les flacons d'OCTAPLEX® 1000 UI. En cas d'administration à un patient avec antécédent de TIH, la récurrence risque de se manifester sur un mode plus sévère et dans des délais raccourcis par rapport à l'épisode initial.

Dans la littérature, nous ne retrouvons pas de cas rapportés de TIH sous OCTAPLEX®, CONFIDEX® ou d'autres concentrés de complexe prothrombinique contenant de l'héparine, en dehors de 2 cas rapportés dans le cadre d'une étude rétrospective incluant 93 patients ayant reçu un concentré de complexe prothrombinique, l'un de ces deux patients avait présenté une TIH 13 mois auparavant. Tous les deux avaient également reçu de l'héparine dans le cadre de leur prise en charge, respectivement transplantation cardiaque et prophylaxie thrombo-embolique.

Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, nous retrouvons deux cas de TIH dans lesquels la responsabilité de l'OCTAPLEX® était suspectée :

- Patient de 79 ans, avec antécédent de TIH sans plus de précisions, ayant présenté une thrombopénie 2 jours après l'administration d'OCTAPLEX®. Les plaquettes se normalisaient à J10 (pas de recherche d'anticorps anti-PF4 effectuée chez ce patient).
- Patient de 62 ans, sans antécédent de TIH, traité par LOVENOX® pendant 6 jours, puis 1 administration d'OCTAPLEX®, puis relais par HNF, présentant après 16 jours de traitement par HNF une thrombopénie. La recherche d'anticorps anti-PF4 et le test d'agrégation plaquettaire étaient négatifs.

Au total, au vu des données retrouvées et des mécanismes physiopathologiques impliqués, et après avis du service d'Hémostase du CHU, l'administration de concentrés de complexe prothrombinique contenant de l'héparine est à notre avis à éviter chez les patients avec antécédent de TIH de type 2 documentée. En l'absence d'alternatives thérapeutiques et en situation d'urgence, elle est possible mais la mise en place d'un suivi clinique et biologique très rapproché sera dans ce cas indispensable.

- 1- Hellstern P. Thromb Res. 1999 Aug 15;95(4 Suppl 1):S3-6.
- 2- Sin J. J Crit Care. 2016 Dec;36:166-172.

A SUIVRE

Tisanes et compléments alimentaire à base de fenouil : nouvelles données de toxicité ?

En mai 2023, l'EMA (European Medicines Agency) via l'HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products) a mis à jour la monographie du fenouil (doux et amer) en ajoutant des nouvelles données de toxicité. Est décrit notamment un risque cancérigène et mutagène lié à la présence d'une substance, l'estragole, basé sur des données *in vitro* (sur cellules hépatiques humaines) et *in vivo* (chez le rat et la souris) mais pas sur des données cliniques. Logiquement, il est recommandé aux femmes enceintes et allaitantes, et aux enfants de moins de 4 ans de ne pas consommer de compléments alimentaires contenant des parties aériennes de fenouil, sans émettre cependant de restrictions réglementaires. En ce qui concerne les tisanes (produits alimentaires) contenant du fenouil (doux et amer), suite à ces nouvelles données, une évaluation par l'EFSA (European Food Safety Authority) est actuellement en cours puisque l'estragole est aussi retrouvé dans les tisanes à base de fenouil. A noter que d'après les études réalisées, la teneur en estragole serait variable en fonction de la nature de la matière première (les infusions préparées à partir de fruits de fenouil entiers contenant environ 3 fois moins d'estragole que les infusions préparées à partir de fenouil finement coupé) ou encore de la technique d'infusion (en particulier, le fait de presser le sachet à la fin de l'infusion augmenterait les teneurs en estragole). Les résultats de cette évaluation sont attendus pour mai 2025 et pourraient aboutir à des restrictions. Malgré une large consommation de tisanes à base de fenouil par les femmes allaitantes ayant pour but de stimuler la lactation, cette information n'a été que très peu reprise par les sociétés savantes ou les institutions puisque seule l'Association nationale des sages-femmes libérales l'a reprise (1).

Dans l'attente d'éventuelles restrictions, les produits et compléments alimentaires à base de fenouil continuent d'être commercialisés mais ces données, bien qu'incomplètes, incitent bien sûr à la prudence.

1- [Infusion au fenouil déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement | Infos | ANSFL](#)

A QUOI SERT LE CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ? QUE PEUT-IL VOUS APPORTER ?

- Il répond à vos questions sur le médicament (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),
- Il recueille et expertise les suspicions d'effet indésirable médicamenteux,
- Il vous aide dans le diagnostic et la prise en charge des effets indésirables médicamenteux.

LITTÉRATURE : Les CAR-T cells : traitement novateur et profil de sécurité

Article repris ad integrum du Bulletin d'information en pharmacovigilance de Nouvelle-Aquitaine, n°12, mai 2024, CRPV Bordeaux, Limoges, Poitiers (par le Dr Nassir Mirfendereski)

L'immunothérapie adoptive représente un progrès majeur dans la prise en charge des patients atteints de cancers notamment des leucémies aiguës lymphoblastiques à cellules B, des lymphomes à cellules B, folliculaires ou à cellules du manteau et du myélome multiple en augmentant la durée de survie globale sans progression par rapport aux traitements de référence. Elle consiste à reprogrammer *ex vivo* le contenu génique des lymphocytes T du patient afin qu'ils expriment à leur surface un récepteur chimérique ciblant un antigène des cellules tumorales puis à les administrer au patient. Ces médicaments sont appelés les CAR-T cells (chimeric antigen receptor-T cells). Il existe à ce jour 6 médicaments CAR-T ayant une AMM, qui ciblent soit i) le CD-19 tels que Breyanzi® (lisocabtagene maraleucel), Kymriah® (tisagenlecleucel), Tecartus® (brexucabtagene autoleucel) et Yescarta® (axicabtagene ciloleucel) indiqués dans les lymphomes et les leucémies, ii) soit la BCMA (Beta-cell maturation antigen) tels que Abecma® (idecabtagene vicleucel) et Carvykti® (ciltacabtagene autoleucel) indiqués dans le myélome multiple. Les principaux effets indésirables attendus sont (1) :

- **le syndrome de relargage cytokinique** (CRS, cytokine release syndrome) qui est la résultante directe de la reconnaissance des antigènes tumoraux et de l'activation des CAR-T cells, expliquant sa survenue chez la majorité des patients traités. Cette stimulation induit la sécrétion de diverses cytokines recrutant le système monocyte/macrophage qui va à son tour produire un large spectre de cytokines proinflammatoires, dont l'IL-6, à l'origine d'une fièvre et d'une hypotension, principaux symptômes caractérisant le CRS. Le délai d'apparition est compris entre quelques heures à 15 jours et les symptômes peuvent durer entre 2 à 3 semaines après l'injection. Une admission en réanimation est souvent nécessaire avec administration de dexaméthasone et de tocilizumab.
- **une neurotoxicité** (ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) qui représente toute manifestation neurologique dans les suites de l'injection de CAR-T cells. Les symptômes précoces sont la plupart du temps une modification de l'écriture et une aphasie, suivis d'une progression vers des symptômes variés tels que faiblesse musculaire, crises convulsives, perte de connaissance, etc.
- **des cytopénies** prolongées et retardées qui sont observées entre 4 à 6 semaines après l'injection et après une phase première phase de récupération hématologique.
- **une hypogammaglobulinémie** et la survenue d'infections.

Un risque potentiel de cancers secondaires a été identifié avec ces médicaments et a fait l'objet d'une alerte par la FDA (Food and Drug Administration) (2). Une étude récente réalisée à partir des données de pharmacovigilance américaines, a analysé les notifications de cancers secondaires après traitement par l'un des six CAR-T actuellement commercialisés (3). Il s'agissait dans 57 % des cas de néoplasies myéloïdes, dans 29 % de tumeurs solides et dans 2,8 % d'hémopathies malignes issues de lymphocytes T. Le délai médian de survenue d'hémopathies malignes issues de lymphocytes T était de 1 an (1 à 19 6/12 mois) (4) ce qui est plus court que les délais décrits pour les pathologies myéloïdes postgreffe de cellules souches (5). Les auteurs soulignent plusieurs biais liés à la notification spontanée (impossibilité d'établir une incidence par absence de dénominateur commun) ou encore une exposition antérieure à des cytotoxiques rendant un lien causal difficile à établir. Dans 3 cas, une analyse du clone tumoral a détecté la présence d'un CAR transgène mais tout lien avec les CAR-T reste à démontrer puisque ces clones tumoraux pourraient être antérieurs à l'injection du traitement (6). Le Comité de Pharmacovigilance Européen a également initié une revue de données portant sur des cancers secondaires liés aux lymphocytes T dont des lymphomes et des leucémies.

En conclusion, les CAR-T sont des médicaments qui représentent une amélioration significative de la survie dans différents cancers hématologiques. La majorité des effets indésirables sont relativement précoces et leur prise en charge est bien connue. Attention toutefois à certains symptômes peu spécifiques et dont le délai de survenue jusqu'à 15 jours peut compliquer le diagnostic. Enfin, la survenue de cancer secondaire et d'hémopathies a été récemment évoquée et souligne la nécessité d'une surveillance des effets à long terme des traitements par CAR-T.

(1) Blood Sci. 2023;5:237-248. (2) <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-requires-boxedwarning-t-cell-malignancies-following-treatment-bcma-directed-or-cd19-directed> (3) N Engl J Med. 2024;390:584-586. (4) Blood Cancer J. 2022;12:113. (5) Blood. 2024;blood.2024024166. (6) <https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-janvier-2024-8-11-janvier>

A SUIVRE Surdosage en lidocaïne par voie intraveineuse : intégration à la liste des « never events »

Le 31 mai 2024, une actualisation de la liste des « never events » (événements liés à des erreurs médicamenteuses évitables et graves) était publiée dans le *Bulletin officiel santé* (1), intégrant le surdosage en lidocaïne par voie IV.

Ce risque est lié à la confusion entre concentration et quantité totale de lidocaïne. Pour rappel, la lidocaïne IV est utilisée à l'hôpital (notamment en urgence cardiologique) et est disponible dans 2 spécialités Xylocard® de concentrations différentes (20mg/mL en ampoules de 5mL contenant 100mg de lidocaïne et 50mg/mL en flacon de 20mL contenant 1000mg de lidocaïne). En 2021, les étiquettes du Xylocard® ont été modifiées afin de limiter le risque d'erreur entre ces spécialités mentionnant plus clairement la quantité totale de lidocaïne présente par conditionnement unitaire. Cependant, malgré ces modifications, de nouveaux cas d'erreurs ont depuis été décrits (2). Dans un article publié récemment sur le sujet (2), La Revue Prescrire ajoute que la minimisation du risque de l'usage de la lidocaïne IV devrait également passer par l'amélioration de notices des produits, une modification de habitudes de stockage, et l'intérêt de présentations prêtes à l'emploi.

Ainsi lors de l'usage de la lidocaïne IV attention à ne pas confondre concentration et quantité de principe actif.

1- sante.gouv.fr/fichiers/bo/2024.11.sante.pdf 2- La Revue Prescrire 2024 ;488 :424-5.