



LETTRE D'INFORMATION

PHARMACOVIGILANCE DE BRETAGNE

R E N N E S B R E S T

PHARMACOVIGILANCE – PHARMACOEPIDEMOLOGIE – INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

N°1 JANVIER-FEVRIER-MARS 2017

VOS QUESTIONS AU CRPV	1
Cancer de l'utérus et biothérapies.....	1
A PROPOS D'UN CAS.....	3
Dolirhume® et rétention urinaire	3
INFORMATIONS ANSM.....	4
Gelofusine®, Gelaspan® et Plasmion® (gélatine fluide modifiée seule ou en association) : risque de réaction croisée en cas d'allergie à la viande rouge et aux abats.....	4

VOS QUESTIONS AU CRPV

Cancer de l'utérus et biothérapies

Existe-il un sur-risque de cancer de l'utérus chez les femmes traitées par biothérapie, point soulevé dans la revue Prescrire dans son numéro de décembre 2016 ?

CONTEXTE DE LA DEMANDE

Dans son numéro de décembre 2016, la revue **Prescrire** [1] **citait** les résultats de **2 études** pharmacoépidémiologiques récentes [2*] et indiquait que ces mêmes études montraient une augmentation du **risque de cancer du col de l'utérus et/ou de dysplasie cervicale de haut grade** chez des **femmes traitées** pour une **polyarthrite rhumatoïde** (PR) par infliximab (Rémicade®) [2] ou d'autres **biothérapies** [anti-TNF étanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), golimumab (Simponi®), certolizumab pégol (Cimzia®); inhibiteurs d'interleukine anakinra (Kineret®), tocilizumab (Roactemra®), abatacept (Orencia®); et anti-CD20 rituximab (Mabthera®)].

*La revue Prescrire ne mentionne pas la référence de la 2nde étude

DONNEES DE LA LITTERATURE

Une **infection persistante à HPV** (papillomavirus) est considérée comme un **facteur de risque** pour les **cancers cervicaux** et les **dysplasies cervicales de haut grade** (néoplasie cervicale intraépithéliale de grade I ou II) [3]. D'autres facteurs de risque ont été identifiés tels que l'âge, le génotype HPV, des co-infections, une immunosuppression et une inflammation [3,4].

Des études ont montré une **augmentation de l'incidence des tests de Papanicolaou (Pap smear) positifs** (test de détection des anomalies du col de l'utérus) chez des **patientes** présentant des **maladies inflammatoires intestinales** comparativement aux contrôles (femmes sans pathologie inflammatoire) [5,6].

Kane et al., en 2008, ont ainsi montré que dans un **groupe de patientes** présentant des **Pap smear positifs** de « haut risque », l'ensemble des **lésions** étaient positives **au HPV** (sérotypé 16 ou 18) [6]. Les **patientes exposées à des immunomodulateurs** (azathioprine, 6-mercaptopurine – 6-MP, prednisone, méthotrexate ou infliximab) **pour une maladie inflammatoire intestinale** semblaient présenter par ailleurs **plus de risque** d'avoir des **Pap smear anormaux** que les patientes du **groupe contrôle** (sans maladie inflammatoire intestinale ou sans traitement immunomodulateur) avec un Odds Ratio (OR) à 4.5 (95% CI 1.5–12.3). La même tendance est retrouvée lorsqu'on compare les patientes avec **maladie inflammatoire intestinale non exposées aux immuno-modulateurs comparativement au groupe contrôle** (OR 1.9, 95% CI 1.1–12.1). On notera **cependant un faible effectif** et des **intervalles de confiance très larges** signifiant un **manque de puissance**.

Une **méta-analyse** récente de Simon et al. incluant 15 études n'a **pas** révélé de **sur-risque de cancer cervical chez les patientes présentant une PR** comparativement aux patientes sans maladie rhumatismale issues de la population générale (standardized incidence ratio - SIR, 0.87 [0.72-1.05], ajusté sur l'âge et le sexe) [7].

DONNEES DE LA LITTERATURE – ETUDES SUR BASES DE DONNEES MEDICO-ADMINISTRATIVES

Dans une **étude récente** sur des bases de données médico-administratives (BDMA), **Kim et al.** ont utilisé les données issues de **2 assurances commerciales américaines** [8]. Globalement, sur un effectif de près de **133 500 patientes présentant une maladie auto-immune (maladies inflammatoires intestinales, PR, lupus érythémateux, psoriasis)**, l'analyse statistique ne révèle **pas de différence statistiquement significative entre la présence d'une maladie auto-immune et les dysplasies ou cancer cervicaux** (critère composite), **comparativement aux patientes sans maladies auto-immunes** (Hazard Ratio - HR ajusté, 1.16 [0.97-1.39]). Lorsqu'on **s'intéresse au type de maladie**, aucun lien statistique n'est observé avec les maladies inflammatoires intestinales ou encore le psoriasis ; en revanche, un **sur-risque de dysplasie et cancers cervicaux est observé chez les patientes avec PR** (HR ajusté, 1.49 [1.11-2.01]) **et avec lupus érythémateux** (HR ajusté 1.53 [1.07-2.19]). L'ajustement du modèle statistique était réalisé sur diverses comorbidités (âge, activité sexuelle, diagnostic d'infection sexuellement transmissible - IST, utilisation de contraceptifs, vaccination anti-HPV, maladies du foie ou du rein, diabète, utilisation de médicaments immunosuppresseurs, AINS, corticoïdes). **L'analyse stratifiée sur l'utilisation d'immunosuppresseurs** (azathioprine, cyclophosphamide - CYC, cyclosporine, hydroxyurée, léflunomide, méthotrexate, 6-MP, mycophénolate, pimécrolimus, tacrolimus, abatacept, adalimumab, alefacept, anakinra, certolizumab pégol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab, ustekinumab) à l'inclusion n'a **pas révélé de différence de risque de dysplasies et cancer cervicaux**, sur la comparaison globale entre maladies auto-immunes et absence de maladie, ni pour les différents types de maladies. L'utilisation de stéroïdes était associé à un sur-risque pour le groupe de patientes présentant un lupus (HR ajusté 1.69 [1.05-2.72]) ; pour les patientes avec PR, HR ajusté à 1.49 [1.00-2.21]). Etonnamment, un sur-risque a été identifié chez les patientes avec PR alors qu'elles ne recevaient pas d'immunosuppresseurs ou de corticoïdes.

Dans une **étude suédoise sur BDMA** utilisant **divers registres** pour leur collecte de données, **Wadström et al.** ont comparé les **patientes initiant un anti-TNF** pour la toute 1^{ère} fois **aux patientes naïves** d'anti-TNF (molécules non précisées) [9]. Les analyses ont révélé **l'absence de différence statistiquement significative pour les dysplasies cervicales intra-épithéliales (CIN) modérées (CIN 1)** (HR ajusté, 1.23 [0.87-1.74]) ; pour les **dysplasies sévères (CIN 2+)** **et les cancers cervicaux invasifs** (avec ou sans antécédent de CIN), une **augmentation du risque** a été observée, respectivement, HR ajusté à 1.36 [1.01-1.82] et 2.10 [1.04-4.23].

Dans une analyse de sensibilité de cette étude, **Wadström et al.** ont modifié le suivi des patientes initiant un anti-TNF et l'ont stoppé au 90^{ème} jour après l'arrêt de l'anti-TNF reçu alors par la patiente (dans l'analyse globale, l'arrêt du traitement n'était pas pris en compte dans l'arrêt du suivi) : aucune différence significative n'est observée quant au risque de CIN 1 (HRa, 1.21 [0.82-1.78]) ou de cancer cervical invasif (HRa, 1.81 [0.78-4.18]) ; en revanche, le risque de CIN 2 chez les patientes initiant un anti-TNF demeure augmenté (HRa, 1.50 [1.09-2.05]) comparativement aux patientes avec PR naïves d'anti-TNF.

En 2016, **Kim et al.** (étude citée dans La Revue Prescrire) ont **comparé des patientes présentant une PR et initiant une biothérapie versus DMARDs** (disease modifying antirheumatic drugs) [2]. Les biothérapies concernaient abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab et tocilizumab. Les DMARDs concernaient méthotrexate, hydroxychloroquine, léflunomide, azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine, D-penicillamine, sels d'or et sulfasalazine. Le suivi était réalisé jusqu'à la survenue du critère de jugement, l'arrêt du traitement DMARDs ou biothérapie, l'ajout d'une biothérapie aux DMARDs, la sortie du plan d'assurance maladie, la mort ou fin d'étude. La cohorte finale a concerné **14 729 paires matchées (DMARDs/biothérapies) dans le plan d'assurance maladie publique (Medicaid) et 7 538 paires matchées dans les plans d'assurance maladie privée**. Parmi les **biothérapies, 92 % concernaient des anti-TNF** où l'éta nercept était la molécule la plus fréquemment utilisée (47 % dans le Medicaid et 41 % dans les bases commerciales). Pour les bases privées, le **DMARD le plus utilisé était le MTX** (40 %) puis l'hydroxychloroquine (14-15 %) puis le léflunomide (8-10 %).

Le **risque ajusté de survenue de dysplasie de haut grade (CIN 2+) ou cancer cervical** (critère composite) n'était **pas significativement différent** entre les patientes initiant une biothérapie de celles initiant un DMARD : Medicaid - HRa 1.25 [0.78-2.01] ; Privé - HRa 1.63 [0.62-4.27] ; Poolée - HRa 1.32 [0.86-2.01].

1. Prescrire Rédaction. Infliximab : cancers du col de l'utérus. *Revue Prescrire* 2016, 36(398): 906
2. Kim SC et al. Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Risk of High-Grade Cervical Dysplasia and Cervical Cancer in Rheumatoid Arthritis: A Cohort Study. *Arthritis & Rheumatology* 2016; 68:2106-2113.
3. Wheeler CM. Natural history of human papillomavirus infections, cytologic and histologic abnormalities, and cancer. *Obstetrics & Gynecology Clinics of North America* 2008; 35:519-536; vii.
4. Dalstein V et al. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *International Journal of Cancer* 2003; 106: 396-403.
5. Bhatia J et al. Abnormalities of uterine cervix in women with inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology* 2006; 12: 6167-6171.
6. Kane S et al. Higher incidence of abnormal Pap smears in women with inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology* 2008;103: 631-636.
7. Simon TA et al. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Research & Therapy* 2015; 17: 212.
8. Kim SC et al. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015; 74: 1360-1367.
9. Wadström H, Frisell T, Sparén P, Askling J, ARTIS study group. Do RA or TNF inhibitors increase the risk of cervical neoplasia or of recurrence of previous neoplasia? A nationwide study from Sweden. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016; 75: 1272-1278.

Au total :

- Les **patientes** présentant des **maladies auto-immunes** sont **plus à risque** de présenter des **dysplasies cervicales et lésions intraépithéliales**. Des données indiquent que chez des patientes avec maladies auto-immunes, les dysplasies cervicales de « haut grade » sont en lien avec une infection HPV 16 ou 18.
- Le **lien entre maladies auto-immunes et cancer cervical** (entité en tant que telle et n'incluant pas les dysplasies cervicales) n'est **pas établi**.
- Le **lien entre traitement immunosuppresseur et anomalies cervicales concernant la survenue de cancer cervical** n'est **pas démontré**.
- L'étude de **Wadström sur registres** suédois a comparé le **risque de dysplasies et néoplasies cervicales** chez des **patientes PR initiatrices d'anti-TNF et patientes PR naïves d'anti-TNF** : l'analyse de sensibilité ne montre **pas de différence** sur les dysplasies CIN 1 ni sur le cancer cervical invasif mais révèle un sur-risque pour les dysplasies CIN 2 [9].
- L'étude de **Kim** sur des **données d'assurance maladie** (Medicaid et 2 assurances privées commerciales) a évalué le **risque de dysplasie cervicale de haut grade ou de cancer cervical** (critère de jugement composite) chez des patientes présentant une **PR et initiant une biothérapie versus DMARDs** : **aucune différence significative** n'a été montrée entre les deux groupes de traitement [2].

Une des principales limites concerne, pour une partie **des études**, la **comparabilité réelle entre les groupes**. Elle peut en effet être **mise en doute** puisqu'un groupe de patientes traitées est comparé à un groupe sans maladie ou avec une maladie non traitée donc potentiellement moins active (biais d'indication).

Ainsi, les données de la littérature ne permettent pas aujourd'hui de conclure quant à un sur-risque de cancer cervical chez des patientes recevant un traitement pour une maladie rhumatismale et en particulier une biothérapie.

A PROPOS D'UN CAS

Dolirhume® et rétention urinaire

Un patient âgé de 53 ans bénéficie depuis plusieurs années d'un suivi urologique pour une hypertrophie bénigne de la prostate, équilibrée par un traitement à base de *Serenoa repens*. En janvier, il s'automédique avec la spécialité Dolirhume® (paracétamol 500 mg, pseudo-éphédrine 30 mg). Dans les 2 jours, il est pris en charge pour une rétention aiguë de 735 ml d'urines claires et bénéficie d'un drainage par sonde vésicale.

Le Dolirhume® est un **décongestionnant de la sphère ORL renfermant un vasoconstricteur, la pseudo-éphédrine**. Il est en **vente libre**, disponible en automédication.

En décembre 2011, l'**AFSSAPS** (aujourd'hui ANSM) avait rappelé les **règles de bon usage** des traitements **décongestionnants vasoconstricteurs suite** à la persistance de **signalements d'effets indésirables cardiaques et neurologiques**, en lien avec leur **activité sympathomimétique**. Les **effets sur la sphère uro-génitale** découlent des mêmes effets sympathomimétiques et sont **signalés** dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (**RCP**) de Dolirhume®. Les **troubles uréthro-prostatiques** sont **mentionnés en contre-indication**.

Il est du rôle des pharmaciens d'officine de s'assurer que le patient ne présente pas de contre-indication à la prise du traitement. Or, si les risques cardiaques et neurologiques ont fait l'objet d'une communication large et répétée, le risque sur la sphère urinaire est probablement moins connu.

Quant aux patients exposés à une forte publicité, ils doivent être mis en garde sur la prise de traitement sans avis médical et sur l'importance de lire les notices.

Gelofusine®, Gelaspan® et Plasmion® (gélatine fluide modifiée seule ou en association) : risque de réaction croisée en cas d'antécédent d'allergie à la viande rouge et aux abats.

Suite à la présentation en comité technique de pharmacovigilance le 13.09.2016 d'un cas marquant de choc anaphylactique provoqué par l'administration d'une gélatine fluide modifiée (GFM), l'ANSM a émis des recommandations sur le risque de réaction croisée avec ces spécialités chez des patients à antécédent d'allergie à la viande rouge.

RAPPELS SUR LES GELATINES FLUIDES MODIFIEES

La **Gelofusine®**, le **Gelaspan®** et le **Plasmion®** sont 3 spécialités contenant de la GFM seule, pour la 1^{ère}, ou en association. Elles sont indiquées dans le traitement ou la prophylaxie des hypovolémies relatives ou absolues ainsi que dans les états de choc vasoplégiques. Elles sont issues de la dégradation du collagène d'os de bovidés.

HISTOIRE DE LA DECOUVERTE DE L'ALLERGIE A L'APHA-GAL [1-4]

Il y a une dizaine d'années, des médecins américains ont découvert la cause d'anaphylaxies IgE médiées sévères pouvant être fatales associées au **cétuximab** (Erbix®), anticancéreux utilisé en perfusion [2]. Leurs travaux ont conduit à la

mise en évidence d'un nouvel allergène, l'alpha-gal, oligosaccharide qui s'exprime dans les **cellules de la plupart des mammifères non primates. L'Homme, certains singes, les oiseaux, les reptiles et les poissons ne l'expriment pas.** Le **cétuximab** est un anticorps monoclonal recombinant chimérique, **humain et murin**. La partie murine provient de la Souris, mammifère non primate. **L'alpha-gal a été retrouvé à l'extrémité** du fragment Fab (fragment antigen binding) **du cetuximab**. A noter que pour d'autres anticorps chimériques, tels que le rituximab, l'expression de l'alpha-gal n'a jusqu'à présent pas été mise en évidence [3].

Les **chocs allergiques au cetuximab** pouvaient survenir dès la 1^{ère} injection, ce qui laissait suggérer une **sensibilisation préalable à l'alpha-gal** [2-3]. Les chercheurs américains ont alors remarqué que la prévalence des réactions allergiques au cetuximab variait entre 1% et 20% selon les états américains. Ils ont alors fait rapidement le lien avec les piqûres de tiques. En effet, ces **tiques** étaient **abondantes dans les régions à forte prévalence de réactions au cetuximab** comme la Louisiane. D'autre part, une **élévation des taux d'IgE anti-**

alpha-gal avait été mise en évidence chez des **patients ayant présenté des réactions inflammatoires suite à des piqûres de tiques** : il a été suggéré que les tiques puissent inoculer à l'Homme, au moment de la piqûre, de l'alpha-gal probablement présent dans leur salive suite à un précédent repas de sang sur un hôte mammifère non primate [4]. **En parallèle**, les médecins américains ont pris **connaissance**, chez certains de leurs patients, de

phénomènes allergiques sévères, nocturnes le plus souvent et finalement identifiés comme des **réactions semi-retardées aux viandes de mammifères (bœuf, porc, agneau) et liées à la sensibilisation à l'alpha-gal** (présence d'IgE anti-alpha-gal chez les patients) [3]. Ces patients toléraient les viandes aviaires (poulet, dinde, canard, pintade ...) dépourvues de résidus alpha-gal.

Description du cas présenté au comité technique
(avec l'aimable autorisation du CRPV de Nantes)

Homme de 80 ans vu en allergologie pour le bilan d'un choc anaphylactique survenu au cours d'un pontage coronarien sous circulation extracorporelle : survenue d'une cardioplégie 4 minutes après une 1^{ère} perfusion de Gelofusine®, puis nouvelle chute tensionnelle lors d'une 2^{ème} perfusion de Gelofusine®, en fin d'intervention.

Ce patient présente par ailleurs une allergie alimentaire connue aux viandes rouges (bœuf, mouton, porc, veau, agneau, cheval, chèvre selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé) depuis 2006, qui apparait plusieurs heures après les repas. Il est par ailleurs chasseur.

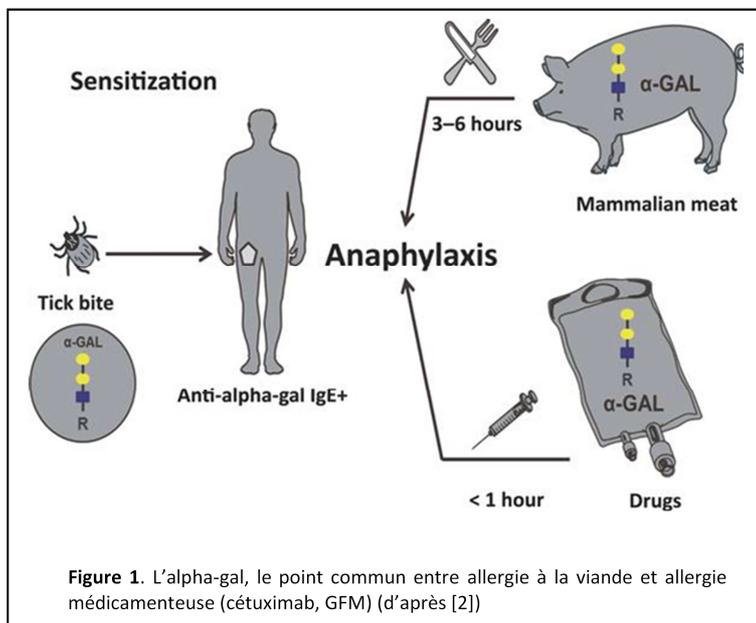
Les prick-tests et IDR sont positifs pour la Gelofusine® et négatifs pour les autres médicaments utilisés au cours de l'intervention. La tryptase en aigu est à 42,7 µg/ml puis redescendue à 4,58 µg/ml 16 h après.

Un allergène découvert récemment, l'alpha 1-3 galactose (encore appelé alpha-gal), serait responsable d'allergies alimentaires apparaissant plusieurs heures après l'ingestion de viande de mammifère (et également d'abats comme les rognons) et lors de perfusion de GFM. Une sensibilisation primaire passerait par des morsures de tiques. L'hypothèse d'une allergie à l'alpha-gal est fortement envisagée pour ce patient devant la réaction à la 1^{ère} administration de GFM, le fait qu'il soit chasseur et aurait pu se faire piquer par des tiques, et qu'il présente une allergie connue à la viande rouge.

AU TOTAL

D'après les connaissances actuelles, les **morsures de parasites tels que les tiques** semblent pouvoir jouer un **rôle important dans l'induction d'IgE anti-alpha-gal**. Une fois sensibilisés, les **patients** sont ensuite **susceptibles de développer une hypersensibilité aux viandes rouges** (Figure 1).

Chez **tout patient réagissant** suite à la consommation de **viandes rouges**, un **bilan allergologique** détaillé doit être effectué. **En cas d'allergie avérée à l'alpha-gal**, le patient **ne doit pas recevoir de médicaments contenant de l'alpha-gal** comme le **cétuximab** ou les **spécialités de GFM** [2].



<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Gelofusine-Gelaspan-et-Plasmion-gelatine-fluide-modifiee-seule-ou-en-association-risque-de-reaction-croisee-en-cas-d-allergie-a-la-viande-rouge-et-aux-abats-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
<http://www.who.int/features/qa/cancer-red-meat/fr/>

[1] Fischer J and Biedermann T. Delayed immediate-type hypersensitivity to red meat and innards: current insights into a novel disease entity. *Journal of the German Society of Dermatology* 2016;14: 38-44.

[2] O'Neil B et al. High incidence of cetuximab-related infusion reactions in Tennessee and North Carolina and the association with atopic history. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25: 3644-8.

[3] Bircher AJ et al. La découverte d'un nouvel allergène : le galactose-alpha-1,3-galactose. *Forum Médical Suisse* 2013; 13: 19-21.

[4] Chung CH et al. Cetuximab- Induced Anaphylaxis and IgE Specific for Galactose-alpha-1,3- Galactose. *New England Journal of Medicine* 2008; 358: 1109-17

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

2 rue Henri le Guilloux
 35033 RENNES Cedex 09

Tel : 02.99.28.43.63 – Fax : 02.99.28.24.2

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 La Cavale Blanche
 Boulevard Tanguy Prigent

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, Dominique CARHLANT-KOWALSKY, Héliène DUMAS, Loyal EL ARIDI, Corinne GUIHARD, Héliène JANTZEM, Catherine MOUCHEL, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Lucie-Marie SCAILTEUX, Louise TRIQUET.

Diffusion : Lettre envoyée aux professionnels de santé de Bretagne ISSN-Dépôt légal mars 2017.