



# Bulletin canadien des effets indésirables

Volume 24 • numéro 1 • janvier 2014

[www.sante.gc.ca/bcei](http://www.sante.gc.ca/bcei)



## Dans ce numéro

Les inhibiteurs du récepteur du VEGF et la microangiopathie thrombotique	1
Incidents impliquant l'utilisation de la matrice de régénération de la dure-mère Durepair avec des produits auxiliaires	3
Sommaire des avis	4

## Portée

Ce bulletin trimestriel prévient les professionnels de la santé des signaux potentiels qu'a pu révéler l'étude des notifications présentées à Santé Canada. Il s'agit d'un moyen utile pour stimuler la déclaration d'effets indésirables, ainsi que pour diffuser de l'information sur les effets indésirables soupçonnés chez l'humain concernant certains produits de santé, avant d'entreprendre des évaluations intégrées des risques et des avantages et de prendre des décisions réglementaires. L'évaluation continue des profils d'innocuité des produits de santé dépend de la qualité de vos déclarations.

## Signaler les effets indésirables

### Programme Canada Vigilance

Téléphone : 866 234-2345

Télécopieur : 866 678-6789

En ligne : [www.sante.gc.ca/medeffet](http://www.sante.gc.ca/medeffet)

## Saviez-vous?

Pour recevoir le **bulletin** et les **avis** sur les produits de santé, gratuitement par courriel, **abonnez-vous** à l'**Avis électronique MedEffet<sup>MC</sup>** à [www.sante.gc.ca/medeffet](http://www.sante.gc.ca/medeffet)

## Les inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire et la microangiopathie thrombotique

### Points clés

- La littérature scientifique semble indiquer une association potentielle entre l'inhibition du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et la microangiopathie thrombotique (MAT).
- Dans certains cas, les manifestations cliniques de la MAT ont disparu ou se sont atténuées suite à l'interruption du traitement.
- On rappelle aux professionnels de la santé qu'une surveillance rigoureuse et une reconnaissance précoce des signes et symptômes de la MAT sont des éléments importants lors du traitement de patients avec des agents anti-VEGF.

Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et ses récepteurs jouent un rôle central dans l'angiogenèse des tumeurs<sup>1</sup>. Le blocage de cette voie est considéré comme une stratégie thérapeutique visant à inhiber la croissance tumorale. Généralement, les agents anti-VEGF bloquent la voie du VEGF de l'une de ces 2 façons, soit en empêchant l'interaction du VEGF avec son récepteur (c.-à-d. antagonistes du VEGF, qui comprennent les anticorps monoclonaux anti-VEGF comme le bevacizumab), soit en ciblant la fonction des récepteurs de surface (c.-à-d. inhibiteurs du récepteur du VEGF, l'objet du présent article).

Six inhibiteurs du récepteur du VEGF sont commercialisés au Canada (tableau 1). Le risque de microangiopathie thrombotique (MAT) est actuellement indiqué dans la section *Données recueillies après la commercialisation* de la monographie de produit canadienne du sunitinib (Sutent) ainsi que dans les sections *Mises en garde et précautions*, *Effets indésirables* et *Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation* de la monographie de produit canadienne du pazopanib (Votrient)<sup>2,3</sup>.

Les MAT sont un groupe d'affections caractérisées par une thrombose microvasculaire occlusive, une thrombocytopenie et une atteinte des organes cibles<sup>4</sup>. Le purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU) sont 2 principaux sous-types de MAT. Parmi les symptômes cliniques du PTT figurent typiquement la thrombocytopenie, l'anémie hémolytique microangiopathique (AHMA), des anomalies neurologiques, une insuffisance rénale et de la fièvre. Le SHU peut se manifester par des signes et des symptômes similaires; toutefois, il est généralement diagnostiqué dans les cas où l'insuffisance rénale est le signe prédominant. En général, un diagnostic de PTT est posé dans les cas où des anomalies neurologiques telles qu'une convulsion ou des troubles visuels sont prédominantes.

Tableau 1 : Liste des inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) commercialisés au Canada

Inhibiteur du récepteur du VEGF (nom commercial)	Date de la mise en marché
Sunitinib (Sutent)	2006
Sorafénib (Nexavar)	2006
Pazopanib (Votrient)	2010
Vandétanib (Caprelsa)	2012
Axitinib (Inlyta)	2012
Régorafénib (Stivarga)	2013

Plusieurs cas de MAT associée au sunitinib ont été publiés dans la littérature<sup>5-10</sup>. Dans certains de ces cas, les manifestations cliniques de la MAT ont disparu ou se sont atténuées suite à l'arrêt du sunitinib (parallèlement à un traitement de prise en charge)<sup>5,6,8,10</sup>. Dans un cas, la fonction rénale est demeurée normale et les analyses de laboratoire n'ont indiqué aucun signe de MAT. Toutefois, une biopsie du rein a par la suite révélé des caractéristiques typiques de la MAT<sup>7</sup>. Ce cas souligne la divergence possible entre les manifestations cliniques légères et les caractéristiques de MAT grave observées à la biopsie du rein. Même si la majorité des cas de MAT induite par un agent anti-VEGF semble localisée aux reins, une défaillance organique généralisée peut survenir<sup>11</sup>. À titre d'exemple, 5 cas de MAT systémique comprenant notamment l'AHMA ont été déclarés chez des patients ayant reçu un traitement combiné de sunitinib et bevacizumab<sup>12</sup>.

Même si l'on soupçonne les inhibiteurs du récepteur du VEGF d'être associés à la MAT, le mécanisme exact de cette association n'est pas clair. Une atteinte de l'endothélium rénal serait le mécanisme proposé qui expliquerait le développement des effets indésirables liés à la MAT<sup>13</sup>. Cette association n'exclut pas la possibilité que d'autres facteurs ou voies entrent en ligne de compte<sup>7,8</sup>. Bien que ce ne soit pas l'objet du présent article, des cas publiés de MAT ou de MAT soupçonnée ont également été signalés avec des antagonistes

du VEGF<sup>13,14</sup>. Compte tenu que la MAT a été observée avec l'utilisation de nombreux agents anti-VEGF, il a été suggéré que ce risque pourrait représenter un effet de classe<sup>4,7</sup>.

Au 30 juin 2013, Santé Canada n'avait reçu aucun cas de MAT (PTT ou SHU) soupçonné d'être associée à l'un des 6 inhibiteurs du récepteur du VEGF commercialisés au Canada.

On rappelle aux professionnels de la santé que cet effet indésirable peut être sous-diagnostiqué et sous-déclaré. La prise en charge de la MAT devrait être axée sur une surveillance rigoureuse et une reconnaissance précoce des signes et des symptômes chez les patients traités par des agents anti-VEGF<sup>4</sup>. Les professionnels de la santé sont encouragés à signaler à Santé Canada tous les cas de MAT, tels que les cas de PTT ou de SHU, soupçonnée d'être associée à des agents anti-VEGF.

Rania Mouchantaf, PhD, Santé Canada

## Références

1. Moreira IS, Fernandes PA, Ramos MJ. Vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibition—a critical review. *Anticancer Agents Med Chem* 2007;7(2):223-45.
2. *Sutent (sunitinib)* [monographie du produit]. Kirkland (Qc): Pfizer Canada Inc.; 2013.
3. *Votrient (pazopanib)* [monographie du produit]. Mississauga (Ont.): GlaxoSmithKline Inc.; 2013.

4. Blake-Haskins JA, Lechleider RJ, Kreitman RJ. Thrombotic microangiopathy with targeted cancer agents. *Clin Cancer Res* 2011;17(18):5858-66.
5. Levey SA, Bajwa RS, Picken MM, et al. Thrombotic microangiopathy associated with sunitinib, a VEGF inhibitor, in a patient with factor V Leiden mutation. *NDT Plus* 2008;1(3):154-6.
6. Kapiteijn E, Brand A, Kroep J, et al. Sunitinib induced hypertension, thrombotic microangiopathy and reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Ann Oncol* 2007;18(10):1745-7.
7. Bollée G, Patey N, Cazajous G, et al. Thrombotic microangiopathy secondary to VEGF pathway inhibition by sunitinib. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(2):682-5.
8. Frangié C, Lefaucheur C, Medioni J, et al. Renal thrombotic microangiopathy caused by anti-VEGF-antibody treatment for metastatic renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2007;8(2):177-8.
9. Talebi TN, Stefanovic A, Merchan J, et al. Sunitinib-induced microangiopathic hemolytic anemia with fatal outcome. *Am J Ther* 2012;19(4):143-5.
10. Choi MK, Hong JY, Jang JH, et al. TTP-HUS associated with sunitinib. *Cancer Res Treat* 2008;40(4):211-3.
11. Hayman SR, Leung N, Grande JP, et al. VEGF inhibition, hypertension, and renal toxicity. *Curr Oncol Rep* 2012;14(4):285-94.
12. Feldman DR, Baum MS, Ginsberg MS, et al. Phase I trial of bevacizumab plus escalated doses of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(9):1432-9.
13. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008;358(11):1129-36.
14. Pellé G, Shweke N, Duong Van Huyen JB, et al. Systemic and kidney toxicity of intraocular administration of vascular endothelial growth factor inhibitors. *Am J Kidney Dis* 2011;57(5):756-9.

# Incidents impliquant l'utilisation combinée de la matrice de régénération de la dure-mère Durepair et des produits auxiliaires de fermeture de plaies

## Points clés

- Certaines données semblent indiquer la possibilité d'un risque accru de complications lorsque des produits auxiliaires de fermeture de plaies sont utilisés conjointement avec des implants de collagène, notamment la matrice Durepair, dans le cadre d'une duroplastie.
- Au 15 octobre 2013, 5 incidents soupçonnés d'être associés à la matrice Durepair avaient été signalés à Santé Canada. Dans certains de ces cas, il a été rapporté que la matrice Durepair avait été implantée conjointement avec la colle de fibrine Tisseel.
- Les médecins sont encouragés à consulter les directives d'utilisation des produits auxiliaires avant d'envisager leur utilisation concomitante avec la matrice Durepair.

La matrice de régénération de la dure-mère Durepair est un implant de collagène utilisé pour la réparation des défauts de la dure-mère en neurochirurgie. Il s'agit d'une substance de remplacement de la dure-mère qui provient du derme fœtal bovin<sup>1</sup>. Au cours de l'implantation, la matrice Durepair peut être suturée en place ou appliquée en apposition<sup>2</sup>. Sa structure poreuse favorise l'infiltration de fibroblastes et la vascularisation de l'implant, ainsi que le remodelage éventuel du site avec du collagène natif<sup>1</sup>.

Au 15 octobre 2013, Santé Canada avait reçu 5 déclarations d'incidents relatifs à un matériel médical soupçonnés d'être associés à la matrice Durepair. Dans un de ces incidents, il a été rapporté qu'une matrice Durepair implantée chez un patient conjointement avec la colle de fibrine Tisseel a été retirée ultérieurement et sa texture ressemblait à celle du dentifrice. Dans les 4 autres cas, les patients ont développé une méningite chimique (ou aseptique) après l'implantation de la matrice Durepair. Dans un de ces 4 cas, la matrice Durepair avait été implantée conjointement

avec la colle de fibrine Tisseel et une reprise chirurgicale s'est avérée nécessaire. En ce qui concerne les 3 autres de ces 4 cas, on ignore si des produits auxiliaires de fermeture de plaies (p. ex., agents de scellement, agents hémostatiques) ont été utilisés en concomitance avec la matrice Durepair. Dans la monographie de produit de la colle de fibrine Tisseel, il est indiqué que son innocuité et son efficacité lors d'interventions neurochirurgicales n'ont pas été évaluées<sup>3</sup>.

Les complications connues associées à l'utilisation de greffes durales sont souvent de nature hydrodynamique et incluent les fuites de liquide céphalorachidien (LCR), le pseudomeningocèle, la méningite chimique (ou aseptique) et l'hydrocéphalie retardée<sup>4</sup>. Toutefois, des résultats d'études non randomisées semblent indiquer la possibilité d'un risque accru de complications lorsque des produits auxiliaires de fermeture de plaies sont employés en association avec des implants de collagène utilisés en duroplastie<sup>5,6</sup>, y compris la matrice Durepair<sup>7</sup>. Selon une étude, 5 sur 9 patients ayant reçu la matrice Durepair en association avec l'agent de scellement dural DuraSeal (un hydrogel de polyéthylène glycol) ont présenté des complications hydrodynamiques, et 3 patients sur 9 ont eu besoin d'une reprise chirurgicale. Tous les 5 cas de complications sont survenus 16 jours après la chirurgie ou plus tard. Les auteurs ont suggéré que l'utilisation d'un agent de scellement auxiliaire pourrait avoir inhibé la migration des cellules dans la région du greffon, retardant ainsi l'inflammation et la cicatrisation postchirurgicales<sup>7</sup>.

D'autres chercheurs ont également soulevé l'hypothèse que l'emploi d'agents de scellement auxiliaires réduirait l'efficacité d'une greffe durale de collagène au fil du temps, en nuisant possiblement à la conductivité, entraînant ainsi une détérioration du greffon sans réparation du tissu natif<sup>6</sup>. Il est toutefois possible que la hausse du nombre de complications soit liée à la tendance à utiliser plusieurs produits dans les cas où, dès le départ, le risque perçu de fuite de LCR (ou d'autres complications hydrodynamiques) est plus élevé<sup>6</sup>. Aucun essai clinique randomisé évaluant précisément cette question

n'a été publié. Toutefois, les directives d'utilisation de la matrice Durepair mentionnent ceci : « Les études menées sur des animaux semblent indiquer que la réaction à des corps étrangers associée à l'utilisation d'agents de scellement et hémostatiques conjointement avec la matrice Durepair peut être plus prononcée que lorsque la matrice Durepair est utilisée seule. Cette réaction peut augmenter les taux d'incidence des risques connus des produits de remplacement de la dure-mère<sup>2</sup>. » Les médecins sont encouragés à consulter les directives d'utilisation des produits auxiliaires avant d'envisager leur utilisation concomitante avec Durepair.

Andrew Gaffen, DDS, MSc, Santé Canada

## Références

1. Zerris VA, James KS, Roberts JB, et al. Repair of the dura mater with processed collagen devices. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2007;83B(2):580-8.
2. *Durepair Dura Regeneration Matrix* [directives d'utilisation]. Minneapolis (MN): Medtronic; 2011.
3. *Tisseel (colle de fibrine [humaine], traitée à la vapeur et par solvant-détergent)* [monographie de produit]. Mississauga (Ont.): Corporation Baxter; 2013.
4. Moskowitz SI, Liu J, Krishnaney AA. Postoperative complications associated with dural substitutes in suboccipital craniotomies. *Neurosurgery* 2009;64(3 Suppl):28-33.
5. Litvack ZN, Anderson VC, Delashaw JB. Neurosurgical applications for a PEG based hydrogel (DuraSeal): effectiveness and safety across the spectrum of neurosurgical procedures [présentation par affiche]. Congress of Neurological Surgeons 56th Annual Meeting; 2006.
6. Litvack ZN, West GA, Delashaw JB, et al. Dural augmentation: Part I – Evaluation of collagen matrix allografts for dural defect after craniotomy. *Neurosurgery* 2009;65(5):890-7.
7. Parker SR, Harris P, Cummings TJ, et al. Complications following decompression of Chiari malformation Type I in children: dural graft or sealant? *J Neurosurg Pediatrics* 2011;8(2):177-83.

## Sommaire trimestriel des avis à l'intention des professionnels de la santé et des consommateurs

(affichés entre le 19 août 2013 et le 21 novembre 2013)

Date*	Produit	Sujet
20 nov	Produits injectables de phosphate	Présence possible de particules dans certaines fioles
19 nov et plusieurs dates antérieures†	« Poppers » (produits contenant des nitrites d'alkyle)	Mise à jour des adresses des détaillants qui vendent des « poppers »
15 nov	Produits amaigrissants OxyElite Pro	Rapports de lésions hépatiques graves
14 nov	Agents de contraste à base de gadolinium	Mise à jour concernant la fibrose systémique néphrogénique / dermatopathie néphrogénique fibrosante
14 nov	Produits contenant de la rispéridone ou de la palipéridone	Risque de syndrome de l'iris hypotonique peropérateur (SIHP)
6 nov	Boissons nutritionnelles Vega One et boissons pour sportifs	Rappel : possible contamination par du chloramphénicol
1 nov	Vega One au chai vanille et Vega Sport Performance au chocolat	Contamination par du chloramphénicol
1 nov	Imitrex (succinate de sumatriptan) Injection	Rappel : l'aiguille pourrait ne plus être stérile
24 oct	Désinfectant pour les mains de marque Bodico	Contenait du méthanol non déclaré (associé à deux décès)
23 oct	Solutions injectables de Dextran 40 dans du dextrose et de Dextran 40 dans du chlorure de sodium	Risque de cristallisation
18 oct	De nombreux produits de santé naturels	Rappel : possible contamination par du chloramphénicol
18 oct	Produits de santé naturels vendus par Lion King Health Enterprises Group Ltd.	Produits saisis contiennent des ingrédients cachés non homologués analogues du sildénafil
17 oct	Kamizym-U et Kamizym+	Rappel : possible contamination par du chloramphénicol
17 oct	Produits à base d'acide acétylsalicylique (AAS)	Norme d'étiquetage révisée
17 oct et plusieurs dates antérieures†	Produits en vente libre Vita Health	Erreurs d'étiquetage : mise à jour de la liste des produits retirés du marché
15 oct	Sensipar (cinacalcet)	Nouvelles mises en garde : risque d'un rythme cardiaque anormal associé à un faible taux sanguin de calcium
11 oct	Solution de 100 mg de nitroglycérine dans du dextrose à 5%	Rappel : particules trouvées dans la solution
11 oct	Spectrazyme	Rappel : possible contamination par du chloramphénicol

Suite à la page suivante »

## À la recherche d'un ancien numéro du BCEI?

Les anciens numéros du BCEI de janvier 2000 à aujourd'hui sont disponibles à la page [Index des publications du Bulletin canadien sur les effets indésirables](#) sur le site Web de Santé Canada ([www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei\\_index-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_index-fra.php)).

- Les numéros parus avant avril 2011 portent la mention *archivée* dans le cadre de l'initiative relative aux normes Web du gouvernement du Canada.
- Qu'est-ce que cela signifie? Lorsque vous accédez au fichier en format PDF, le BCEI est reproduit dans son intégralité; toutefois, les numéros archivés commencent maintenant à la deuxième page. La publication elle-même n'a pas été modifiée ni mise à jour.

Les numéros du BCEI d'octobre 1996 à aujourd'hui sont également accessibles en ligne dans la [Collection électronique de Bibliothèque et Archives Canada](#) ([http://epe.lac-bac.gc.ca/100/201/301/cdn\\_adverse\\_reaction/index.html](http://epe.lac-bac.gc.ca/100/201/301/cdn_adverse_reaction/index.html)) dans le format d'origine.





Santé Canada  
Direction des produits de santé  
commercialisés  
Localisateur 0701D  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9  
Téléphone : 613-954-6522  
Télécopieur : 613-952-7738

### Équipe de rédaction

Patricia Carruthers-Czyzewski, BScPhm, MSc  
(Rédactrice en chef)  
Christianne Scott, BPharm, MBA  
Jared Cousins, BSP  
Hoa Ly, BSc  
Emir Al-Khalili, RPh, BScPhm, MSc  
Nicoleta Hosszu Ungureau, MSc

### Remerciements

Nous remercions les membres suivants du comité consultatif d'experts sur la vigilance des produits de santé pour la révision du matériel de ce numéro : Colleen J. Metge, BSc(Pharm), PhD; Yola Moride, PhD, FISPE; Rishma Walji, ND, PhD; et Darrel Forsythe, RN, BN, ACCN. Nous remercions aussi Sally Pepper, RPh, BScPhm; Sylvie Martin, MD; et Mélanie Bousquet, PhD, ainsi que Alexandre Pratt; Kristina Klinovski, BSc; et Rachel Mailhot, étudiants en sciences biomédicales, ergothérapie et sciences biomédicales respectivement, pour leur participation dans la production de ce numéro.

### Des suggestions?

Vos commentaires sont importants pour nous. Dites-nous ce que vous pensez en communiquant avec nous à l'adresse [mhpd\\_dpssc@hc-sc.gc.ca](mailto:mhpd_dpssc@hc-sc.gc.ca)

### Signaler les effets indésirables

Programme Canada Vigilance  
Téléphone : 866-234-2345  
Télécopieur : 866-678-6789  
En ligne : [www.sante.gc.ca/medeffet](http://www.sante.gc.ca/medeffet)

### Droit d'auteur

© 2014 Sa Majesté la Reine du Chef du Canada. Cette publication peut être reproduite sans autorisation à condition d'en indiquer la source en entier. Il est interdit de l'utiliser à des fins publicitaires. Santé Canada n'accepte pas la responsabilité de l'exactitude ou de l'authenticité des renseignements fournis dans les notifications.

En raison des contraintes de temps concernant la production de cette publication, les informations publiées peuvent ne pas refléter les informations les plus récentes.

ISSN 1499-9463, N° cat H42-4/1-24-1F

Also available in English

## Sommaire trimestriel des avis à l'intention des professionnels de la santé et des consommateurs

(affichés entre le 19 août 2013 et le 21 novembre 2013)

Date*	Produit	Sujet
11 oct	Timbres de fentanyl	Rappel concernant l'utilisation et l'élimination sécuritaires pour prévenir l'exposition accidentelle
10 oct	Flora Essentials	Rappel : possible contamination par du chloramphénicol
9 oct	Kadcyla (trastuzumab emtansine) et Herceptin (trastuzumab)	Risque d'erreur de médication en raison de la similarité entre les dénominations communes
26 sept	Drogues de synthèse	Ces drogues sont dangereuses et illégales
26 sept	Écrans solaires FPS 30 pour bébés et pour enfants de Badger	Rappel : contamination microbienne
6 sept	Sutent (malate de sunitinib)	Cas de réactions cutanées graves
6 sept	Produits en vente libre Vita Health	Rappel : erreurs d'étiquetage
5 sept	Esme-28 (lévonorgestrel et éthinyloestradiol)	Rappel : possibilité de la présence d'un comprimé placebo à l'endroit où devait se trouver un comprimé actif
3 sept	BiCNU (carmustine pour injection U.S.P.), poudre lyophilisée	Pénurie de BiCNU étiqueté au Canada et substitution par BiCNU étiqueté aux États-Unis
30 août	Médicaments extra-puissants pour le soulagement des allergies et des sinus de marque Life, Exact, Rexall et Tanta	Rappel : erreur d'étiquetage
29 août	282 MEP (médicament contenant du méprobamate)	Retrait du marché
27 août	Freya-28 (désogestrel et éthinyloestradiol)	Rappel : présence d'un comprimé placebo à l'endroit où devait se trouver un comprimé actif
23 août	Prema G	Présence d'un ingrédient non déclaré (hydroxyhomosildénafil thione)
23 août	Produits d'OM Fusion Distributors LLC	Produits non homologués
23 août	Personnelle Rhume et grippe-en-un Extra Fort et Soulagement de la grippe	Rappel : erreur d'étiquetage
20 août	Zelboraf (vémurafénib)	Risque de progression de certains types de cancer et risque d'éruptions cutanées graves
19 août au 21 novembre	Produits de l'étranger	9 Alertes concernant les produits de l'étranger (APE) ont été affichées pendant cette période

Les avis peuvent être consultés à l'adresse [www.sante.gc.ca/medeffet](http://www.sante.gc.ca/medeffet).

\*Date de diffusion. Cette date peut différer de la date d'affichage.

†Mise à jour d'un avis précédent.