

Pharmacovigilance

Provence-Corse-Alpes-Côte d'Azur

CRPVs Marseille-Provence-Corse et Nice-Alpes-Côte d'Azur



- >> **01** Apparition ou aggravation d'une HTAP chez un patient VHC :
Penser au sofosbuvir (Sovaldi*, Harvoni*)
- >> **02** Œdème sous association Gliptines et IEC
- >> **03** Alopécie au cours d'un traitement par apixaban ?
- >> **04/05** Quelle différence fait-on entre acide folique et acide folinique, et quelles sont leurs indications respectives ?
- >> **06** Bolus de prednisolone et hépatite parfois sévère
- >> **07** Effets indésirables neurologiques et généraux sous lamotrigine
Mésusage du lopéramide (Imodium® et génériques) et Torsades de Pointes
- >> **08** Erythème toxique aux chimiothérapies
Mise à jour du thésaurus des IAM du 12 Aout 2016
- >> **09** Quelques erreurs médicamenteuses
- >> **10/11** Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle

ABONNEZ-VOUS GRATUITEMENT :
pharmacovigilance@chu-nice.fr

ET SI C'ÉTAIT LE MÉDICAMENT ?





NOUS AVONS LU POUR VOUS

Apparition ou aggravation d'une HTAP chez un patient VHC : Penser au sofosbuvir (Sovaldi*, Harvoni*)

Les hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP) sont des pathologies rares définies par une augmentation de la pression artérielle dans l'artère pulmonaire supérieure à 25 mm Hg au repos. La symptomatologie initiale est fréquemment frustrante, le diagnostic suspecté à l'échographie cardiaque ne pouvant être établi de façon formelle que par la réalisation d'un cathétérisme cardiaque. Les HTAP peuvent être idiopathiques mais également induites ou aggravées par des médicaments (amphétamines anorexigènes, inhibiteurs de recapture de la sérotonine, dasatinib, interférons alpha et bêta).

Récemment, des cas d'HTAP chez des patients exposés au sofosbuvir, antiviral d'action directe qui cible la polymérase du VHC, ont été évalués par les centres de références et déclarés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (1, 2,3). Plusieurs situations cliniques ont été identifiées :

- Patients présentant une HTAP confirmée ou suspectée en l'absence de bilan complémentaire avant l'instauration du traitement,
- Patients présentant des comorbidités (4 coinfectés VIH/VHC, 5 avec hypertension portale sur cirrhose),
- Patients présentant des comédications antérieures prédisposant à une HTAP (interféron alpha, bêta ou gamma).
- Patients développant une HTAP de novo, lors de l'exposition au sofosbuvir.



Dans les cas d'aggravation d'une HTAP préexistante, certains éléments font suspecter l'implication directe ou indirecte du sofosbuvir :

- Une HTAP stabilisée au moment de l'introduction du sofosbuvir.
- Une aggravation significative et rapide de la dyspnée et des paramètres hémodynamiques dans un délai de quelques mois après son introduction.
- Un retour à l'état antérieur à l'arrêt du traitement .

A RETENIR

Tout épisode dyspnéique inaugural ou s'aggravant dans le cadre d'une HTAP connue, survenant chez un patient traité par sofosbuvir, devrait conduire à une prise en charge médicale précoce et à une notification d'effet indésirable.

Références bibliographique :

- (1) Renard et al. Severe Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Treated for Hepatitis C with Sofosbuvir Chest Volume 149, Issue 3, March 2016, Pages e69-e73
- (2) Savale et al. Direct-Acting Antiviral Medications for Hepatitis C Virus Infection and Pulmonary Arterial Hypertension Chest Volume 150, Issue 1, July 2016, Pages 256-258
- (3) Borentain et al. Response to Direct-Acting Antiviral Medications for Hepatitis C Virus Infection and Pulmonary Arterial Hypertension Chest Volume 150, Issue 1, July 2016, Pages 258



VOS QUESTIONS AU CRPV

Œdème sous association Gliptines et IEC

Un homme âgé de 72 ans, ayant comme antécédents un diabète de type II, une dyslipidémie, une hypertension artérielle, une asbestose, une lobectomie gauche, reçoit au long cours périndopril/amlodipine (Coveram®), sitagliptine (Januvia®), répaglinide (Novonorm®), metformine, rosuvastatine (Crestor®) et lansoprazole.

Le 23/05/2016, il présente un œdème de la face, survenant après le repas du midi, d'évolution favorable après administration de corticoïdes et d'antihistaminiques. Le 12/06/2016, peu après le repas du soir, il présente un nouvel épisode d'œdème laryngé. Le patient est alors hospitalisé. A l'examen clinique, le patient est hémodynamiquement stable, eupnéique, avec un important œdème lingual, isolé, blanc, translucide, non douloureux et associé à des troubles de la déglutition. La première prise en charge, par administration de méthylprednisolone 120mg, de dexchlorphéniramine (Polaramine®) et d'adrénaline en aérosol, restera inefficace. Dans un second temps, le patient recevra 2g d'acide tranexamique (Exacyl®) ainsi que 30 mg d'icatibant (Firazyr®) et l'évolution sera favorable avec régression progressive de l'œdème.



Notre commentaire :

Le diagnostic posé est celui d'un œdème angioneurotique dans un contexte de prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) potentialisé par l'association de gliptine.

En effet, des manifestations d'angioedèmes peuvent survenir en association avec la prise de différents médicaments, au premier rang desquels se détachent très clairement les IEC. L'accumulation, sous l'effet d'un traitement par IEC, de bradykinine et de substance P, expliquerait la survenue d'angioedèmes sous IEC avec une incidence de 2 cas pour 1000 patients traités par an et une prévalence de 0.2% [1]. Les facteurs favorisants sont la race noire, le sexe féminin, l'âge supérieur à 65 ans et le tabagisme. La prise concomitante aux IEC de certains traitements est également associée à une majoration du risque d'angioedème : les gliptines (inhibiteurs des DPP-4, avec un risque multiplié par 9) ou encore les inhibiteurs de mTOR (cytotoxiques immunosuppresseurs du type rapamycine/sirolimus, évérolimus). Une méta-analyse [2] réalisée en 2009 montrait que chez les patients prenant un IEC, la prise de vildagliptine était associée à un excès d'angioedème (OR = 4,57 [IC 95%: 1,57-13,3]).



Il est important de prendre en compte ce risque dans les choix thérapeutiques chez les patients diabétiques traités par gliptines et présentant une indication pour un IEC.

Références bibliographiques :

1-Guide d'information aux usagers -Laurence Bouillet - Isabelle Boccon-Gibod, Clinique universitaire de médecine interne, Centre de référence national des angioedèmes (CREAK), CHU de Grenoble.

2-BROWN NJ, BYIERS S, CARR D et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor use associated with increased risk of ACEinhibitor-associated angioedema. Hypertension, 2009; 54 : 516-23.





VOS OBSERVATIONS

AU CRPV

Alopécie au cours d'un traitement par apixaban ?

Une femme de 68 ans (1m67, 63 kg) se plaint d'une alopécie sévère, trois semaines après le début d'un traitement par apixaban (Eliquis®) 10 mg/j pour prévention de thrombophlébite récurrente (patiente porteuse d'une mutation du facteur V).



Dans ses antécédents, on note des phlébites à répétition à la suite d'une phlébite post-chirurgicale initiale en 1990 sur un terrain de thrombophilie, une thyroïdite d'Hashimoto depuis les années 1970 substituée par de la lévothyroxine (Lévothyrox®) 25mg/jour et l'ablation d'un flutter en 2014. Sa clairance de la créatinine est normale (Cl Cockcroft = 81.9 ml/min/1.73m²).

La patiente, qui nécessite un traitement anticoagulant à vie pour

thrombophilie, a déjà présenté une alopécie sous chacun des trois AVK disponibles (fluidione-Previscan®, warfarine-Coumadine® et acénocoumarol-Sintrom®), puis sous chacun des deux anticoagulants oraux directs (dabigatran-Pradaxa® et rivaroxaban-Xarelto®), après une dizaine de jours de traitement avec ces derniers. Pour ces raisons, l'apixaban a été initié en dernier recours. La patiente a alors allégué une chute de cheveux plus abondante et plus durable encore avec l'apixaban qu'avec les autres AOD.

Notre commentaire :

L'alopécie est un effet indésirable bien décrit dans la littérature et connu depuis de nombreuses années pour les AVK comme pour les héparines. [1,2,3,4,5,6,7,8] Le mécanisme provoquant cette chute de cheveux n'est pas formellement identifié mais une hypothèse avance que ces médicaments provoqueraient une mort prématurée du cheveu, l'effluvium télogène. En effet, les cheveux se trouvant en phase anagène passeraient prématurément dans la phase catagène. Ainsi, la proportion de cheveux en phase de repos prêts à être évacués augmente et engendre une perte de cheveux excessive. [9]

Une récente publication [10] s'est intéressée aux AOD comme alternative à la chute des cheveux associée aux AVK. Malheureusement, la forte incidence d'alopécie chez des patients sous rivaroxaban ou dabigatran (4,4 pour 100 patients années) mais aussi sous apixaban n'a pas permis de confirmer ces espoirs.

La base de données Vigilyze® recense plus d'une centaine de cas d'alopécie sous apixaban. Même si cet effet indésirable est principalement déclaré comme non grave, les conséquences peuvent être dévastatrices psychologiquement chez certains patients et amener également à une non prise du traitement. Il est ainsi nécessaire de ne pas prendre à la légère cet effet qui pourrait sembler anodin.



Références bibliographiques :

- [1] Cornbleet T, Hoit L. Alopecia from coumarin. *AMA Arch Derm.* 1957;75(3):440-1.
- [2] Umlas J, Harken DE. Warfarin-induced alopecia. *Cutis.* 1988;42(1):63-4.
- [3] Al-Ibrahim K, Mohammed Z. Warfarin-induced alopecia: case report and review of the literature. *Saudi Heart J.* 1993;4(2):71.
- [4] Nakamizo S, Egawa G, Arakawa A, Miyachi Y, Kabashima K. Warfarin-induced alopecia after repeated chemotherapy. *Eur J Dermatol EJD.* 2010;20(6):828-9.
- [5] Poquet Jornet J, Pales Argullos A, Portis Espinosa M. Acenocoumarol-induced alopecia: report of three cases. *Farm Hosp.* 2000;24(5):314-8.
- [6] Barnes C, Deidun D, Hynes K, Monagle P. Alopecia and dalteparin: a previously unreported association. *Blood.* 2000;96(4):1618-9.
- [7] Hirschboeck JS, Madison FW, Pisciotto AV. Alopecia and other toxic effects of heparin and synthetic heparinoids. *Am J Med Sci.* 1954;227(3):279-82.
- [8] Fleisch P. Inhibition of keratinizing structures by systemic drugs. *Pharmacol Rev.* 1963;15:653-71.
- [9] Pillans PI, Woods DJ. Drug-associated alopecia. *International journal of dermatology.* 1995;34(3):149-58.
- [10] Watras, Magdalena M., Jignesh P. Patel, and Roopen Arya. "Traditional Anticoagulants and Hair Loss: A Role for Direct Oral Anticoagulants? A Review of the Literature." *Drugs-real world outcomes* 3.1; 2016: 1-6.



VOS QUESTIONS AU CRPV

Quelle différence fait-on entre acide folique et acide folinique, et quelles sont leurs indications respectives ?

- Il s'agit de deux formes de la vitamine B9 (folates) qui est essentielle au bon fonctionnement de notre organisme.
- Elles interviennent dans le transfert des groupes monocarbonés, nécessaires notamment à la synthèse des bases puriques et d'une base pyrimidique, entrant dans la composition de l'ADN et de l'ARN, et ont un rôle dans la croissance cellulaire (globules rouges, système nerveux et immunitaire, peau et muqueuses).

L'acide folinique est la forme réduite de l'acide folique, après réduction par la dihydrofolate réductase, et intervient directement dans la synthèse de l'ADN. Son administration ne doit se faire qu'après vérification de l'absence de carence en vitamine B12. En effet, la vitamine B12 est responsable de la transformation de l'acide folique en sa forme active. Ainsi, une carence en vitamine B12 entraînera une accumulation de la forme inactive des folates, et une supplémentation en folates pourrait masquer une carence profonde en vitamine B12, potentiellement responsable de complications neurologiques.

L'acide folinique, ou folinate de calcium (Lederfoline®, Folinoral®) est un cofacteur de la thymidylate synthétase, enzyme clef de la synthèse de l'ADN.

Ses indications sont la prévention et la correction de l'hématotoxicité induite par les médicaments inhibiteurs de la DiHydroFolate Réductase (DHFR) comme le méthotrexate, le triméthoprime, la pyrimétamine ou encore la salazopyrine au long cours.

Il s'agit de la seule forme d'acide folinique compatible avec une prévention de la toxicité hématologique de ces produits. En effet, l'inhibition de la DHFR par ces médicaments induit une absence de production du métabolite actif (l'acide folinique).

Les posologies dépendent de celles des médicaments hématotoxiques utilisés en comédication.

L'acide folique (Spéciafoldine®) intervient dans le développement embryonnaire, et sa carence est susceptible de provoquer des anomalies du développement du fœtus (spina bifida++, anencéphalie), des anomalies du développement des tissus maternels (placenta, circulation sanguine), un retard de croissance du fœtus et un risque de prématurité. Il intervient également dans le développement cellulaire et de l'ADN, lorsque l'organisme n'est pas soumis à l'action d'inhibiteurs de la DHFR.

Une carence en B9 peut provoquer une anémie, des troubles digestifs et neurologiques, des atteintes cutanées et muqueuses.

Ses indications sont :

- Le traitement des anémies macrocytaires par carence en acide folique, les troubles chroniques de l'absorption intestinale ou encore les carences d'apport (éthylisme, malnutrition) à la posologie de 5mg, 1 à 3 fois par jour.
- La prévention des anomalies de fermeture du tube neural chez toutes les femmes en cas de désir de grossesse
 - à la posologie de 0.4mg par jour en périconceptionnel, à débiter 4 semaines avant la conception et à prolonger jusqu'à 8 semaines après la conception dans le cas général.
 - à la posologie de 5mg par jour, en périconceptionnel également, à débiter 4 semaines avant la conception et à prolonger jusqu'à 3 mois après la conception pour les femmes présentant un antécédent de ce type de malformation ou traitées par certains antiépileptiques (phénobarbital, phénytoïne).

Il n'existe pas de signe de surdosage décrit pour ces deux molécules, l'organisme n'utilisant que ce qui est nécessaire à son fonctionnement.

Références bibliographiques :

Vidal : Spéciafoldine, Lederfoline, méthotrexate

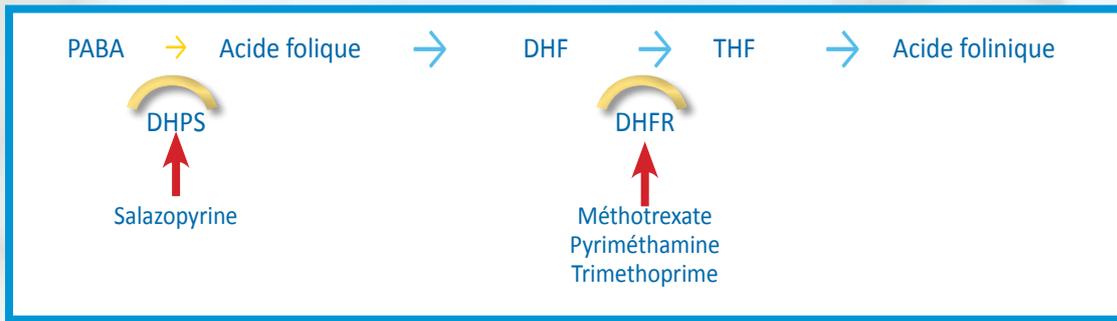
AFSSAPS, Acide folique/ Acide folinique : attention à ne pas les confondre !, Vigilances N°53, Mars 2011

Cochrane, Acide folique ou acide folinique pour réduire les effets secondaires du méthotrexate chez les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde, juin 2013

ANSES Vitamine B9 ou Acide folique, 14/04/2016 www.anses.fr/fr/content/vitamine-b9-ou-acide-folique



Métabolisme de l'acide folique, et interactions médicamenteuses



PABA : acide para-aminobenzoïque + dihydroptéridine

DHF : Dihydrofolates

THF : Tétrahydrofolates

DHFR : Dihydrofolate réductase

DHPS : Dihydroptéroate synthetase

AFSSAPS 2011 : acide folique et acide folinique : Attention à ne pas les confondre !

Pour rappel

1- Spécialités à base d'acide folinique

LEDERFOLINE® 5, 15 et 25 mg, comprimé

FOLINORAL® 25 mg et 50 mg, gélule

Indications :

prévention et correction de l'hématotoxicité ou des accidents toxiques induits par un traitement par triméthoprime, salazopyrine, pyriméthamine, méthotrexate.

2- Spécialités à base d'acide folique (= vitamine B9):

ACIDE FOLIQUE CCD® 0,4 mg et 5 mg, comprimé

SPECIAFOLDINE® 0,4 mg et 5 mg, comprimé

Indications :

Présentations à 0,4 mg : Désir de grossesse : prévention primaire des risques d'anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural (AFTN: spina bifida...) chez toutes les femmes à l'exception de celles ayant un antécédent (personnel ou familial) d'AFTN ou traitées par certains anti-épileptiques pour lesquelles un autre dosage est recommandé.

Présentations à 5 mg : Anémies macrocytaires par carence en acide folique.

Troubles chroniques de l'absorption intestinale quelle que soit leur origine.

Carences d'apport: malnutrition, éthylysme.

Grossesse, en cas de carence prouvée.



VOS QUESTIONS AU CRPV

Bolus de prednisolone et hépatite parfois sévère

L'un de nos confrères nous a récemment interrogés sur l'éventuelle responsabilité de la prise de glatiramère (Copaxone®) ou de bolus de méthylprednisolone (Solumédrol®) pour expliquer la survenue d'une hépatite aigüe ictérique chez une patiente de 31 ans traitée pour une sclérose en plaques.

Notre commentaire :

Après avoir écarté les principaux diagnostics différentiels (échographie des voies biliaires, sérologies des hépatites A, B, C, E, CMV et de la toxoplasmose, auto-anticorps) une possible cause médicamenteuse est évoquée. La chronologie et tout particulièrement la constatation d'une élévation des transaminases suivant le 3^{ème} bolus de méthylprednisolone (ASAT=80 UI/l, ALAT=161 UI/l) puis d'une aggravation majeure 24 jours après le bolus suivant (ASAT=605 UI/l, ALAT=1089 UI/l) nous conduisent à retenir sa responsabilité.

Dans la littérature une vingtaine de cas similaires chez des patients traités pour des pathologies auto-immunes diverses sont identifiés, dont quelques-uns d'évolution fatale. Voici deux exemples :

Chez une femme de 57 ans, une atteinte hépatique récurrente après chacun des 3 cycles de bolus de méthylprednisolone (pic d'ALAT à 1223 (40N) 3 jours après le 3^{ème} cycle) et cytolyse aigüe à l'examen anatomo-pathologique (Rivero F et Coll Rev Esp Enferm Dig 2008; 100: 720-3)

Chez une patiente de 71 ans, une atteinte cytolytique avec insuffisance hépatique d'évolution fatale, après 5 cycles de bolus de méthylprednisolone associés à la prise de méthimazole (antithyroïdien de synthèse) prescrits dans le cadre d'une maladie de Basedow avec atteinte oculaire (Weissel M Thyroïd 2000; 10 : 521)

L'analyse des cas notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance, après exclusion des cas de réactivation virale, retrouve :

- Des cas d'atteinte hépatique sévère d'évolution favorable dont : une cytolyse avec insuffisance hépatique d'évolution favorable après le 2^{ème} cycle de bolus de Solumédrol® 500mg/j pendant 3 jours administré à une femme de 40 ans ; cytolyse centrolobulaire avec ALAT à 40N, 6 semaines après le 2^{ème} cycle de bolus chez un homme de 46 ans.
- Quelques cas d'élévation plus modérée des transaminases rapportés sans ambiguïté à l'utilisation de bolus de Solumédrol® chez des patients jeunes.

Tous ces cas ont en commun une survenue parfois très tardive (souvent 6 semaines après l'un des cycles de bolus), une atteinte typiquement hépatocellulaire, une récurrence en cas de ré-administration, un mécanisme non clairement identifié et dans la plupart des cas une évolution lentement favorable en 3 ou 4 mois.

En conclusion la méthylprednisolone est vraisemblablement responsable de cette toxicité hépatique, conduisant à la contre-indiquer définitivement chez cette patiente.



VOS OBSERVATIONS

AU CRPV

Plusieurs de nos confrères nous ont récemment interrogés sur la survenue de tremblements, confusions, céphalées, sensations vertigineuses et malaises chez des patients sous lamotrigine (Lamictal®), antiépileptique au long cours.



LE POINT SUR

Effets indésirables neurologiques et généraux sous lamotrigine

Ces effets indésirables sont bien décrits sous lamotrigine dans la littérature. Ils apparaissent essentiellement en début de traitement ou lors d'une augmentation de posologie ; ce sont des effets dose-dépendants.

Petit rappel important, la lamotrigine est également bien décrite pour entraîner un risque de réactions cutanées très sévères dont l'incidence est nettement augmentée lors d'instauration de traitements à posologies élevées ou trop rapidement augmentées.

Pour ces différentes raisons, il est donc important qu'une augmentation de posologie se fasse de façon progressive en respectant des paliers et délais de progression afin de limiter ces effets indésirables. Les doses doivent être augmentées par paliers de maximum 50 à 100 mg toutes les 1 à 2 semaines, jusqu'à atteindre la réponse optimale.

Références bibliographiques :
RCP du Lamictal®. Vidal® consulté le 03/07/2016.



Mésusage du lopéramide (Imodium® et génériques) et Torsades de Pointe

Le lopéramide (Imodium® et génériques) est un anti-diarrhéique puissant très connu et très utilisé. On oublie parfois que ses propriétés antidiarrhéiques sont dues au fait qu'il s'agit d'un opiacé, agoniste des récepteurs μ . Ses effets sont cantonnés au tube digestif sans effets centraux aux doses habituelles, en raison d'une très mauvaise biodisponibilité (par un effet de premier passage hépatique majeur), d'un passage médiocre de la barrière hémato-méningée, et d'une forte fixation aux protéines plasmatiques.

Toutefois, un mésusage du lopéramide est en train d'apparaître aux États-Unis où certains patients en prennent à doses élevées dans un but euphorisant ou en substitution d'autres opiacés. De ce fait, malgré sa faible biodisponibilité, l'augmentation des doses de lopéramide ingérées est associée à des concentrations sanguines qui deviennent conséquentes. Un tel mésusage est alors associé à des augmentations importantes de l'intervalle QT et du QRS à l'électrocardiogramme. Dans certains cas des arythmies ventriculaires graves à type de torsades de pointe, voire des morts subites surviennent.

En fait, ce médicament qui ne présente que peu de risque en cas d'utilisation normale, se révèle être un redoutable bloqueur des canaux sodiques et potassiques cardiaques, d'où la prolongation de l'intervalle QT à l'origine de torsades de pointe.

Les États-Unis sont souvent précurseurs en termes de mésusages, ensuite observés sur notre vieux continent. Il pourrait être judicieux d'ouvrir l'œil sur les consommations excessives de lopéramide.

Références bibliographiques :
Kang J, Compton DR, Vaz RJ, Rampe D. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. Published online 16 août 2016.





LE POINT SUR

Erythème toxique aux chimiothérapies

Les réactions cutanées sont fréquentes chez les patients sous chimiothérapie et posent régulièrement le problème de la poursuite ou non d'un traitement potentiellement efficace. L'enjeu est de différencier les toxidermies graves immuno-allergiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital et les réactions de mécanisme toxique.

- L'érythème toxique aux chimiothérapies (ETC) est un effet secondaire cutané qui autorise le plus souvent la poursuite de la molécule impliquée, à posologie réduite.
- L'ETC est une toxidermie à différentes formes cliniques dont le substratum histologique commun est une atteinte de la glande eccrine et d'origine cytotoxique et non immuno-allergique. Cet élément est important car il explique son caractère dose-dépendant, la possibilité de sa survenue dès le 1^{er} cycle et l'absence d'aggravation systématique au cours des cycles suivants.

L'ETC se manifeste le plus souvent sur le plan clinique par un érythème inflammatoire douloureux souvent bilatéral avec sensation de cuisson, un prurit, des paresthésies. Les régions acrales sont privilégiées ainsi que les zones de pression ou de contact et la récurrence intéresse souvent les mêmes sites. Il régresse le plus souvent spontanément avec une évolution desquamative en moyenne en deux à trois semaines.

Ces manifestations cliniques peuvent être regroupées en différents syndromes tels que le syndrome mains-pieds ou Erythrodysesthésie (capécitabine, fluorouracile, doxorubicine...), l'érythème Ara-C ears (Arabinosylcytosine-Cytarabine), le P.A.T.E.O syndrome (Peri Articular Thenar Erythema and Onycholysis avec les taxanes) ; ou se caractériser par des atteintes inflammatoires sévères cuisantes des plis inguinaux et axillaires (docétaxel, gemcitabine, doxorubicine).

Le traitement de l'ETC reste symptomatique, dermocorticoïdes en première intention sans suspension du traitement oncologique, mais au prix d'une réduction posologique. Les formes sévères peuvent nécessiter un arrêt du traitement.

L'intérêt de connaître et reconnaître cette entité clinique réside dans la possibilité de poursuivre un traitement majeur potentiellement efficace, sans perte de chance pour le patient.

L'état général est conservé et la biologie est sans particularité. Les formes graves sont les formes bulleuses avec un décollement cutané rapide (doxorubicine, paclitaxel) et celles mal tolérées du fait de leur intensité ou de leur durée.

Les formes pégyliées et liposomales sont plus souvent en cause dans l'ETC ainsi que les perfusions longues sur 24 h.

Au plan histologique, on retrouve une atteinte de la glande eccrine avec une syringométoplasie mucineuse ou une hidradénite eccrine neutrophilique en rapport avec un mécanisme toxique local et/ou une excrétion du cytotoxique dans la sueur.

Les diagnostics différentiels sont les toxidermies immuno-allergiques avec notamment au niveau des plis une Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG) et le Baboon syndrome ou « Symmetric Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema » (SDRIFE) et lors de l'évolution bulleuse, un syndrome de Lyell ou un syndrome de Stevens Johnson, mais aussi les éruptions d'origine infectieuse avec au premier rang les cellulites infectieuses.



Mise à jour du thésaurus des IAM du 12 Aout 2016

- Comme tous les 6 mois, l'ANSM met à jour le thésaurus des interactions médicamenteuses.
- Nous vous invitons à consulter son actualisation comportant de nouvelles contre-indications, associations déconseillées, associations faisant l'objet d'une précaution d'emploi, associations à prendre en compte. Le document est disponible en suivant le lien ci-dessous.
- http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1e0b65c96fd2e99fa16247fa32d9289b.pdf



LE POINT SUR

Quelques erreurs médicamenteuses

Nous avons été alertés dernièrement sur plusieurs cas d'erreurs de prises médicamenteuses concernant le méthotrexate par des patients. Voici 2 observations pour illustrer ces erreurs récurrentes :

Le premier cas concerne une patiente de 83 ans, aux antécédents de polyarthrite rhumatoïde et d'insuffisance rénale stade 3, sous Novatrex® au long cours. Sur un bilan standard sont découvertes une leuconéutropénie et une thrombopénie ainsi qu'un syndrome hémorragique clinique nécessitant une prise en charge hospitalière. Il s'est avéré que la patiente avait reçu un comprimé de Novatrex® 2.5mg par jour au lieu de 4 comprimés une fois par semaine, ainsi que 2 comprimés de Speciafoldine® 5mg tous les jours. Une toxicité du méthotrexate a été retenue, et la molécule contre-indiquée. La supplémentation en acide folique a été poursuivie pendant 15 jours pour palier à la toxicité.

Notre commentaire :

Nous pouvons observer dans ce dossier 2 problèmes : la prescription journalière de méthotrexate, et la supplémentation par acide folique, inefficace dans cette situation qui aurait nécessité de l'acide folinique, ce que tout le monde aura relevé après lecture de notre article précédent dans ce journal.

Le deuxième cas nous a été rapporté chez une patiente de 52 ans traitée également par méthotrexate pour une polyarthrite rhumatoïde. La prescription consistait en Imeth®, 15mg par semaine, lansoprazole 15mg par jour et amoxicilline 3g par jour pendant 7 jours.

La patiente a été hospitalisée pour prise en charge d'une réaction cutanée avec atteinte des muqueuses de type cheilite et aphtoses sévères, associée à une agranulocytose. Un interrogatoire de la patiente a permis de retrouver une erreur de prise du méthotrexate durant une semaine, avec confusion entre ce traitement et celui par inhibiteur de la pompe à protons.

Notre commentaire :

La patiente a présenté une toxicité hématologique et une toxicité cutanée qui sont caractéristiques des surdosages en méthotrexate. L'association à l'amoxicilline majore le risque de toxicité hématologique.

Ces deux observations sont autant d'effets indésirables graves évitables par une meilleure compréhension du traitement par le patient et son entourage. Il est primordial de donner une information claire sur l'administration et les effets indésirables du méthotrexate par voie orale chez tout patient ambulatoire.

Profitions de cet article pour rappeler quelques règles de prescription du méthotrexate.

- Ses indications : leucémie aiguë lymphoblastique en traitement d'entretien, polyarthrite rhumatoïde active, formes polyradiculaires de l'arthropathie juvénile idiopathique sévère résistantes aux AINS, et certaines formes de psoriasis de l'adulte
- La posologie dépend du type d'indication. Dans les indications hors cancérologie, la prise du médicament est unique et hebdomadaire (jour à préciser sur l'ordonnance). En effet, la toxicité est majorée en cas de prise quotidienne.
- Ses principaux risques : tératogènes, toxicités hématologique, rénale et hépatique. Une contraception fiable est nécessaire ainsi qu'une surveillance des paramètres biologiques associés.
- Les interactions médicamenteuses à connaître absolument : AINS, aspirine, pénicillines, sulfamides antibactériens, triméthoprime, IPP.
- Une supplémentation en acide folinique à une dose > 5mg/semaine est fortement recommandée pour limiter les toxicités hématologique, hépatobiliaire, cutanée. Attention, afin d'éviter une inefficacité du méthotrexate, son administration ne doit pas avoir lieu le même jour que ce dernier.

L'AFFSAPS rappelait déjà en 2011 la nécessité de ne pas confondre l'acide folique et l'acide folinique, le premier ne pouvant se substituer à sa forme réduite (l'acide folinique) dans la prévention des effets notamment hématologiques du méthotrexate, car étant inefficace dans cette indication.

Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle



Erreurs médicamenteuses

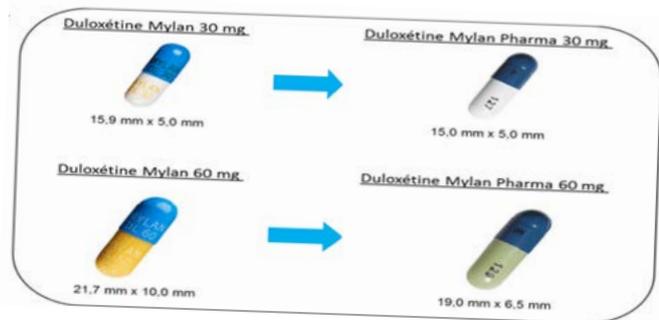
Erreur médicamenteuse chez l'enfant avec le tramadol en solution buvable

Nous en avons fait un article dans notre journal précédent ; plusieurs cas d'erreurs de prises de tramadol en solution, buvable chez l'enfant ont été rapportés. Ces erreurs médicamenteuses ont été fatales dans certains cas. Afin de limiter ce risque, il est désormais recommandé de rédiger la posologie en nombre de gouttes par prise et en nombre de prises par jour. Le pharmacien devra inscrire sur la boîte le nombre de gouttes à administrer par prise. Bien sûr, une information claire doit être délivrée aux parents sur l'administration du traitement et sur les signes évocateurs d'un surdosage.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Solution-buvable-de-tramadol-chez-l-enfant-attention-aux-erreurs-medicamenteuses-Point-d-information>

Risque d'erreur médicamenteuse : modification des gélules de Duloxétine Mylan®

Suite à des signalements d'erreurs médicamenteuses par confusion entre les spécialités de Duloxétine Mylan® 60mg et Doliprane® 500mg, les gélules de Duloxétine Mylan® changent de forme et de couleur. Il est ainsi rappelé que l'identification d'un médicament ne se fait pas uniquement sur sa forme et sa couleur.



<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Modification-de-la-couleur-des-gelules-de-Duloxetine-Mylan-30-mg-et-60-mg-disponibles-a-partir-de-la-semaine-du-5-septembre-2016-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Posaconazole (Noxafil®) : comprimés et solution buvable ne sont pas équivalents

Plusieurs cas d'erreurs médicamenteuses sont survenues suite à des délivrances par inadvertance de comprimés à la place de la solution buvable (surdosages) et inversement (sous-dosages). Il est ainsi rappelé l'importance de préciser la forme et la posologie de posaconazole sur chaque prescription et de ne pas délivrer une forme à la place d'une autre.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Noxafil-posaconazole-comprimés-et-suspension-buvable-ne-sont-pas-interchangeables-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Modification des indications du tiapride (Tiapridal®)

Une réévaluation de la balance bénéfique / risque des spécialités à base de tiapride a conclu à un avis positif mais en limitant les indications chez l'adulte (traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, chorée sévère dans la maladie de Huntington) et l'enfant > 3ans (adulte et enfant : forme sévère de la maladie de Gilles de la Tourette) et en limitant, pour la voie injectable, la dose maximale journalière à 1200mg par jour.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Tiapride-Tiapridal-R-et-ses-generiques-Modification-des-indications-et-pour-la-forme-injectable-de-la-dose-maximale-journaliere-recommandee-Lettre-aux-professionnels-de-sante>



Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle

Colchicine et nouveau schéma posologique

Nous vous rappelons que la colchicine a une activité antimittotique responsable de son utilisation thérapeutique, mais également de toxicités sévères ; il s'agit d'un traitement à faible marge thérapeutique. De nouveaux cas d'effets indésirables, certains d'évolution fatale ont encore été rapportés suite à des surdosages. Ainsi, les RCP des spécialités correspondantes ont été modifiés avec notamment un nouveau schéma posologique visant à diminuer la dose de charge et que nous vous avons déjà présenté dans un précédent article.

	Prise en charge précoce (jusqu'à 36h des accès de crise de goutte chez le patient SANS facteur de risque de toxicité)	Posologie maximale à ne jamais dépasser chez le patient SANS facteur de risque de toxicité
1 ^{er} jour	1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)	3 mg (soit 1 mg 3 fois par jour)
2 ^{ème} jour	1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)	2 mg (soit 1 mg 2 fois par jour)
3 ^{ème} jour	1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)	2 mg (soit 1 mg 2 fois par jour)
4 ^{ème} jour et suivants	1 mg	1 mg

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Colchicine-Opocalcium-R-1-mg-et-Colchimax-R-rappel-des-regles-de-bon-usage-pour-limiter-les-risques-de-surdosages-graves-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Durée de conservation de l'Ifosfamide EG 4.mg/ml et risque d'encéphalopathie

Les données de sécurité montreraient un risque plus important d'encéphalopathie chez l'enfant traité par cette spécialité après 7 mois de conservation. L'encéphalopathie peut se manifester par différents symptômes neurologiques, d'une simple somnolence jusqu'au coma. Il s'agit d'un effet dose-dépendant et majoré dans certaines situations à risques telles qu'une insuffisance rénale ou une administration rapide.

Par conséquent, la durée de conservation de cette spécialité est restreinte à 7 mois dans l'attente de confirmation de ces résultats.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Ifosfamide-EG-40-mg-ml-solution-pour-perfusion-reduction-de-la-duree-de-conservation-du-medicament-a-7-mois-et-rappel-de-lots-le-28-juin-2016-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Idelalisib (Zydelig®) : Précautions d'emploi vis-à-vis du risque infectieux

L'idelalisib est un anticancéreux indiqué en traitement de première intention chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique. L'évaluation de données d'études cliniques a mis en évidence une augmentation du nombre de décès par infection sous idelalisib. Par conséquent, l'indication a été revue et des mesures de réduction du risque d'infections de type pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPI) et d'infection à cytomégalovirus (CMV) ont été intégrées avec un traitement prophylactique sur une durée prolongée et une surveillance clinique renforcée.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Idelalisib-Zydelig-R-actualisation-des-recommandations-suite-a-la-reevaluation-europeenne-des-donnees-de-securite-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Résultats des analyses complémentaires suite au défaut qualité de Méningitec®

Les résultats des analyses complémentaires qui ont été effectuées par le laboratoire de contrôle de l'ANSM, dont la recherche élargie de traces métalliques, confirment l'absence d'éléments pouvant être à l'origine d'une toxicité du vaccin Meningitec®.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information-Meningitec-pas-de-risque-pour-les-personnes-vaccinees-Point-d-Information>

Thalidomide et risques de réactivation virale et d'HTAP

L'ANSM a récemment diffusé une lettre d'information pour mettre en garde sur le risque de réactivation virale du virus de l'hépatite B sous lénalidomide (Imnovid®). Cette fois-ci, une information est diffusée sur le risque de réactivation virale chez le patient traité par thalidomide. Il s'agit là de réactivations de virus de la varicelle et du zona ou du virus de l'hépatite B. Comme pour les patients sous lénalidomide, une sérologie VHB doit être effectuée avant instauration du traitement par thalidomide et en cas de résultat positif il est recommandé de consulter un médecin spécialiste.

Sous thalidomide, des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont également été rapportés. Des signes évocateurs d'une telle complication doivent être recherchés chez le patient traité.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Thalidomide-Celgene-R-recommandations-importantes-relatives-a-la-reactivation-virale-et-l-hypertension-arterielle-pulmonaire-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Riociguat (Adempas®) désormais contre indiqué chez le patient ayant une HTAP avec pneumopathie interstitielle idiopathique

Le riociguat (Adempas®) est indiqué chez le patient présentant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ou une hypertension pulmonaire thromboembolique chronique. Les résultats d'une étude de phase II ont montré une augmentation de la mortalité chez le patient traité pour une HTAP associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique. Par conséquent, ce traitement est désormais contre indiqué dans l'HTAP avec pneumopathie interstitielle idiopathique.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Riociguat-Adempas-contre-indication-chez-les-patients-avec-hypertension-pulmonaire-associee-a-une-pneumopathie-interstitielle-idiopathique-Lettre-aux-professionnels-de-sante>





.....

Déclarez-nous vos effets indésirables

Pour Marseille et sa région : pharmacovigilance@ap-hm.fr

Pour Nice et sa région : <http://centre-pharmacovigilance-nice.fr>

.....

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament

HÔPITAL STE MARGUERITE - 270 bd de Ste Marguerite - 13274 MARSEILLE CEDEX 09
Tél. : 04.91.74.75.60 - Fax : 04.91.74.07.80
pharmacovigilance@ap-hm.fr

HÔPITAL DE CIMIEZ - CS 91179 - 06003 NICE CEDEX 1
Tél. : 04.92.03.47.08 - FAX : 04.92.03.47.09
pharmacovigilance@chu-nice.fr - <http://centre-pharmacovigilance-nice.fr>

Ont participé à ce numéro :

CRPV de Nice :

Sofia Berriri, Milou-Daniel Drici, Audrey Lagneau, Fanny Rocher,
Anne Spreux, Caroline Vigier.

CRPV de Marseille-Provence Corse :

Marie Boyer, Delphine Castellan, Anne Default, Brigitte Gueniot,
Farid Kheloufi, Joëlle Micallef, Jacqueline Ponte, Frank Rouby

