

Pharmacovigilance

Provence-Corse-Alpes-Côte d'Azur

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



BONNES FÊTES

>> 01

Aripiprazole et aggravation de troubles psychiatriques

>> 02

Existe-t-il un risque d'interaction médicamenteuse lors de l'introduction de clarithromycine chez un patient sous paroxétine ?

Et si nous parlons un peu de perturbateurs endocriniens ?

>> 03

Antipsychotiques et troubles digestifs graves

>> 04

Insuffisance surrénalienne : les dermocorticoïdes aussi !

>> 05

Myocardiopathies sous Anti PD1 / Anti PDL1

>> 06

Peut-on prescrire de l'ivermectine (Stromectol®) chez une femme enceinte pour le traitement d'une gale ?

>> 07

Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle

ABONNEZ-VOUS GRATUITEMENT :

Marseille : 04, 2A, 2B, 13 et 84

pharmacovigilance@ap-hm.fr

Nice : 05, 06 et 83

pharmacovigilance@chu-nice.fr

ET SI C'ÉTAIT LE MÉDICAMENT ?





NOUS AVONS LU
POUR VOUS

Aripiprazole et aggravation de troubles psychiatriques



L'aripiprazole, molécule commercialisée depuis 2004, est le premier et le seul agoniste partiel sur les récepteurs D2 dopaminergiques. Cet antipsychotique (AP) se distingue des autres AP qui sont tous des antagonistes dopaminergiques. Son association à d'autres AP pourrait aggraver les troubles psychiatriques préexistants. En effet, cette association pharmacologiquement illogique d'un agoniste dopaminergique partiel (aripiprazole) avec d'autres AP (antagonistes dopaminergiques) pourrait antagoniser l'effet antidopaminergique de l'AP associé, donc diminuer l'effet sur les symptômes psychotiques.

Cette inefficacité de traitement se manifeste la plupart du temps par une exacerbation de la pathologie psychiatrique pouvant prendre entre autres les formes suivantes : épisode maniaque, agressivité, délire, jeu pathologique, hallucinations, panique, état confusionnel, tentative de suicide, etc. L'apparition de l'ensemble de ces symptômes est la plupart du temps contemporaine de l'ajout d'aripiprazole à un autre AP et ces derniers régressent à l'arrêt de l'aripiprazole.

Cette exacerbation ou décompensation de la pathologie psychiatrique peut être observée lors de 2 situations :

L'addition d'aripiprazole à un traitement préexistant par AP ou vice versa qui peut exposer à un risque de recrudescence de symptômes psychotiques chez un patient déjà bien équilibré par son traitement préexistant par AP. En effet, l'effet agoniste (partiel) dopaminergique de l'aripiprazole est « pris en compte » par certains cliniciens puisqu'ils proposent de traiter l'hyperprolactinémie ou les troubles lipidiques induits par les antipsychotiques (antagonistes dopaminergiques) par l'aripiprazole. Cependant, tout en diminuant l'hyperprolactinémie ou les troubles lipidiques, cette association risque également de diminuer l'effet antipsychotique ce qui a pour conséquence la survenue d'évènements indésirables neurologiques et psychiatriques (dont des aggravations de symptômes psychotiques).

Le passage d'un AP à l'autre (switch), situation fréquente en psychiatrie, constitue une situation de co-exposition entre aripiprazole et d'autres AP pouvant également provoquer une aggravation de troubles psychotiques. Ce switch qui a pour but une amélioration des troubles métaboliques ou neurologiques provoqués par les autres AP conduit au final à un déséquilibre de la pathologie psychiatrique.

L'association d'aripiprazole (agoniste D2 partiel) et d'un AP (tous antidopaminergiques D2) expose donc à un risque d'interaction médicamenteuse d'ordre pharmacodynamique et peut avoir des répercussions importantes sur la clinique en exposant le patient à un risque d'exacerbations psychotiques sévères qui augmente le risque de rechute. Cette situation peut conduire à une augmentation des doses d'antipsychotiques voire l'adjonction d'une 3^{ème} molécule AP, ce qui majore le risque d'effets indésirables liés à ces molécules.

L'ensemble de ces arguments pharmacologiques converge avec de nombreux cas publiés dans la littérature et ceux également évalués pharmacologiquement et cliniquement par le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

Malgré des recommandations à privilégier la monothérapie d'AP et à ne réserver l'association d'AP qu'à des situations exceptionnelles et restreintes, la co-prescription d'AP ou appelée aussi polypharmacie d'AP est une pratique fréquente en France et ailleurs.

- Dans ce contexte, l'ajout d'aripiprazole à un autre AP ou d'un AP à l'aripiprazole, de manière transitoire (switch) ou permanente est une situation qui doit appeler à la prudence. L'apparition de symptômes d'aggravation psychotique pouvant être confondue avec l'évolution de la pathologie psychiatrique ne doit pas être sous-estimée et doit faire l'objet d'une surveillance rapprochée.
- Devant des troubles psychiatriques aggravés (ex: épisode maniaque, agressivité, délire, jeu pathologique, hallucinations, panique, état confusionnel, tentative de suicide, etc) apparaissant après l'introduction d'aripiprazole sur un traitement par AP préexistant ou en cours de switch d'un AP vers aripiprazole ou vice-versa, le clinicien doit s'interroger sur cette potentielle interaction pharmacodynamique. Cette particularité pharmacologique de l'aripiprazole étant peu connue à ce jour, la notification de ces effets indésirables au Centre Régional de Pharmacovigilance est primordiale.

Références bibliographiques:

Barnes TR, Paton C. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: benefits and risks. *CNS Drugs*. 2011 May;25(5):383-99.

Hoffer ZS, Roth RL, Mathews M. Evidence for the partial dopamine-receptor agonist aripiprazole as a first-line treatment of psychosis in patients with iatrogenic or tumorigenic hyperprolactinemia. *Psychosomatics*. 2009 Jul-Aug;50(4):317-24.

Takeuchi H, Remington G. A systematic review of reported cases involving psychotic symptoms worsened by aripiprazole in schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013 Jul;228(2):175-85

Takase M, Kanahara N, Oda Y, Kimura H, Watanabe H, Iyo M. Dopamine supersensitivity psychosis and dopamine partial agonist: a retrospective survey of failure of switching to aripiprazole in schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2015 Apr;29(4):383-9.





VOS QUESTIONS AU CRPV

Nous rapportons le cas d'une femme de 51 ans ayant comme antécédents une dépression, une BPCO et une hypothyroïdie substituée, bien équilibrée sous paroxétine 20mg par jour depuis 5 ans. Sept jours après l'instauration d'un traitement par clarithromycine 500mg deux fois par jour, elle présente une confusion, des hallucinations, des vomissements, une diarrhée et des tremblements faisant évoquer un syndrome sérotoninergique. La patiente a été hospitalisée en psychiatrie devant ses propos incohérents.

Après l'arrêt de la clarithromycine et de la paroxétine, l'évolution a été spontanément favorable en quelques jours.

LE POINT SUR

Bien que ne figurant pas dans la liste des médicaments, les perturbateurs endocriniens environnementaux constituent un problème de santé publique. La vie fœtale y semble particulièrement sensible. En effet, l'exposition aux perturbateurs endocriniens est associée à certains effets immédiats comme des malformations congénitales, mais aussi des effets « programmés » dans la vie future comme des cancers hormonaux-dépendants, des désordres métaboliques ou encore des risques d'infertilité.

Nous pouvons vous apporter quelques conseils et recommandations pour votre patientèle. Ainsi, aux femmes enceintes il est rappelé d'éviter de manière générale l'utilisation de récipient en matière plastique pour réchauffer les aliments au micro-ondes, d'éviter de manière générale ces mêmes récipients en plastique qui comporteraient le chiffre 3, 6 ou 7 mentionnés à l'intérieur d'un petit triangle, et d'éviter l'utilisation de poêle comportant un revêtement antiadhésif en téflon. De plus chez le tout petit enfant, il faut à tout prix éviter l'utilisation d'aliments à base de soja, en particulier le lait de soja, qui contient des phyto œstrogènes en quantité importante.

Existe-t-il un risque d'interaction médicamenteuse lors de l'introduction de clarithromycine chez un patient sous paroxétine ?

Notre commentaire :

Au moment de l'hospitalisation en psychiatrie, une interaction médicamenteuse entre la paroxétine et la clarithromycine n'a pas été envisagée.

Cette interaction n'est en effet pas répertoriée dans le Thésaurus des Interactions Médicamenteuses (IAM) de l'ANSM. Une information est précisée dans le RCP des spécialités de la paroxétine dans la rubrique des IAM, précisant que « lorsque la paroxétine doit être associée à un inhibiteur enzymatique connu, les doses recommandées les plus faibles seront utilisées ». Notre patiente n'était cependant qu'à la posologie minimale de 20 mg/j de paroxétine.

La paroxétine est un antidépresseur dont l'élimination dépend principalement des CYP2D6 et CYP3A4. La clarithromycine est un inhibiteur puissant du CYP3A4. L'association de ces deux médicaments s'est très certainement traduite par une réduction marquée de l'élimination de l'antidépresseur, et donc une augmentation rapide de ces taux plasmatiques. Ce « surdosage » a certainement provoqué le syndrome sérotoninergique chez notre patiente, survenu lors de l'introduction de la clarithromycine et dont les signes cliniques ont régressé à l'arrêt de ces traitements, signant l'interaction médicamenteuse.

Ce cas nous rappelle qu'il ne faut pas négliger les IAM, surtout en présence d'inhibiteurs ou d'inducteurs enzymatiques.

Références bibliographiques :

Jaber B. L et al. The serotonin syndrome complicating co-prescription of paroxetine and clarithromycin. *The American journal of medicine* (2006) 119,3

Thésaurus des interactions médicamenteuses (ANSM) Septembre 2016

Vidal consulté en novembre 2016

Et si nous parlions un peu de perturbateurs endocriniens ?



LE POINT SUR

Antipsychotiques et troubles digestifs graves

- Si les troubles cardiovasculaires, métaboliques et neurologiques induits par les antipsychotiques sont bien identifiés, les troubles digestifs graves sont eux souvent sous-estimés et banalisés. Pourtant, environ 40% des patients schizophrènes souffriraient de constipation. En outre, ces symptômes peuvent s'aggraver et devenir de réelles urgences somatiques avec mise en jeu du pronostic vital. Une étude de pharmacovigilance française a décrit 38 cas de colite ischémique ou nécrose intestinale associée à l'utilisation d'antipsychotiques dont 14 cas (37%) ont conduit à un décès. Des cas d'iléus paralytiques fatals sous antipsychotiques ont également été décrits. Une association d'antipsychotiques est rencontrée dans plus de 50% de ces cas de troubles digestifs graves.

Quels facteurs de risques ?

La survenue de troubles digestifs graves chez le patient souffrant de troubles psychiatriques est multifactorielle.

Le traitement médicamenteux, notamment par antipsychotiques, est un facteur favorisant la survenue de troubles digestifs sévères. Les propriétés anticholinergiques ou atropiniques de ces médicaments, entre autres, sont responsables d'une diminution de la motilité intestinale pouvant être à l'origine d'effets indésirables graves. Bien que parfois présentés comme dépourvus de propriétés atropiniques en comparaison aux antipsychotiques dits de première génération, les antipsychotiques dits atypiques comme la clozapine, la rispéridone peuvent induire des complications digestives sévères. Par ailleurs, l'association de plusieurs médicaments atropiniques (y compris de correcteurs tels que la tropatépine) majore le risque de survenue de complications digestives sévères. Ceci est à mettre en regard du recours fréquent à une association d'antipsychotiques chez les patients souffrant de troubles psychiatriques.

La difficulté de dépistage des troubles digestifs sévères souvent rencontrés et pouvant être liés à la pathologie psychiatrique en elle-même (sédentarité, insensibilité à la douleur, difficultés de communication, etc) est également un facteur de risque. Cette difficulté de dépistage / repérage contribue au développement de complications digestives fatales (ex : iléus, perforation digestive ou péritonite, etc.). La survenue de ces troubles est fréquemment rencontrée dans un contexte d'aggravation brutale de symptômes peu spécifiques et ne présageant pas initialement d'une évolution vers des formes graves. Par ailleurs, certains symptômes tels que l'agitation peuvent être confondus avec la maladie psychiatrique ce qui peut conduire à une majoration des doses ou l'ajout d'un traitement antipsychotique conduisant à une aggravation des troubles digestifs déjà présents. Ainsi, bien qu'étant un élément critique, le repérage de ces troubles digestifs et leur aggravation, comme la constipation sévère, ne semble pas systématiquement réalisé et reste difficile à mettre en place au sein d'une population souffrant de troubles psychiatriques, de surcroît hospitalisée.

Quelle prévention ?

A ce jour, les mesures de prévention existantes sont relativement empiriques. Les mesures hygiéno-diététiques telles que le maintien d'un bon niveau d'hydratation, d'une alimentation riche en fibres, d'une activité physique sont des mesures préventives simples à mettre en place et/ou à consolider. Des mesures préventives pharmacologiques comme l'utilisation systématique de laxatifs pourraient se montrer bénéfique à condition qu'elle soit accompagnée de mesures favorisant leur efficacité (ex : hydratation importante, traçabilité de l'administration, etc). Lorsque réalisable, l'allègement de la charge atropinique, liée à l'association de plusieurs médicaments aux propriétés anticholinergiques, est essentielle afin de réduire le risque de troubles digestifs sévères. Dans le cas contraire, une surveillance accrue et des mesures renforcées doivent être mises en place. De manière générale, le patient souffrant de troubles psychiatriques et traité par antipsychotique est exposé au risque de troubles digestifs bénins pouvant évoluer vers des formes sévères et doit donc être surveillé. L'absence de protocole standardisé, évalué et validé est le témoin de la complexité de la problématique des complications digestives sévères chez le patient souffrant de troubles psychiatriques traité par antipsychotique. Les troubles digestifs graves sous antipsychotiques ne doivent être banalisés par aucun des acteurs du système de soin. Le repérage et la surveillance de ces troubles ainsi que leur changement d'intensité devraient être au contraire intégrés et promus dans le soin des patients par l'ensemble des soignants et des médecins.

Références bibliographiques :

- Bulot V, Lemogne C, Nebot N, Blondon H, Roux P. Systematic prevention of severe constipation induced by antipsychotic agents: A quasi-experimental study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Oct;26(10):1690-1.
- De Hert M, Dockx L, Bemagie C, Peuskens B, Sweers K, Leucht S, Tack J, Van de Straete S, Wampers M, Peuskens J. Prevalence and severity of antipsychotic related constipation in patients with schizophrenia: a retrospective descriptive study. *BMC Gastroenterol*. 2011 Mar 8;11:17.
- Koizumi T1, Uchida H, Suzuki T, Sakurai H, Tsunoda K, Nishimoto M, Ishigaki T, Goto A, Mimura M. Oversight of constipation in inpatients with schizophrenia: a cross-sectional study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013 Nov-Dec;35(6):649-52.
- Nielsen J, Meyer JM. Risk factors for ileus in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2012 May;38(3):592-8.
- Peyrière H, Roux C, Ferard C, Deleau N, Kreft-Jais C, Hillaire-Buys D, Boulenger JP, Blayac JP; French Network of the Pharmacovigilance Centers. Antipsychotics-induced ischaemic colitis and gastrointestinal necrosis: a review of the French pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009 Oct;18(10):948-55



VOS OBSERVATIONS Insuffisance surrénalienne : les dermocorticoïdes aussi !

AU CRPV

Nous rapportons le cas d'un enfant de 4 ans ayant une maladie inflammatoire de la peau (« syndrome de DITRA ») traité depuis sa naissance par application de dermocorticoïdes sur tout le corps. Dans un contexte d'endoscopie sous anesthésie générale, un arrêt des corticoïdes est réalisé. Le lendemain de l'arrêt, l'enfant se plaint de douleurs abdominales, de nausées et vomissements. Le dosage du cortisol est effondré. Le diagnostic de décompensation surrénalienne aiguë est retenu et de l'hydrocortisone 10mg en IV est prescrit. Après diminution progressive de l'hydrocortisone puis relais per os (à 3 jours) et arrêt (à 6 jours), l'enfant sort de l'hôpital.

Notre commentaire :

Les effets sur le système endocrinien des corticoïdes par voie systémique sont des effets indésirables bien connus des professionnels de santé. Pourtant, leur interruption brutale reste la cause la plus fréquente d'insuffisance surrénalienne.

Nous avons souhaité vous faire un petit rappel sur cet effet grave qui peut également se produire lors d'un traitement par corticoïde en topique.

Par quel mécanisme ?

- Les effets de la corticothérapie sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) sont complexes. Cependant, l'effet principal est le freinage de l'axe corticotrope avec inhibition de la sécrétion d'ACTH (Adrenocorticotrophic Hormone) par rétrocontrôle négatif : on parle également de « mise au repos de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien ». Pendant le traitement, cette insuffisance surrénalienne est masquée par les signes d'imprégnation cortisolique.
- En cas d'arrêt brutal, il existe alors un risque d'insuffisance surrénalienne secondaire et plus précisément un risque d'insuffisance corticotrope. Cette insuffisance est le plus souvent transitoire, mais peut durer plusieurs mois.

Quels sont les facteurs de risques ?

- Un traitement par corticoïde avec une forte activité glucocorticoïde
- Un traitement au long cours
- Une surface de traitement importante
- Des doses élevées : habituellement avec des doses supraphysiologiques (plus de 30 mg d'équivalence hydrocortisone, soit plus de 7 mg de prednisone, par exemple) pendant 3 à 4 semaines.
- L'intégrité de la peau : les plis cutanés, la peau lésée ou inflammatoire favorisent l'absorption
- Un mode d'application en occlusion favorise l'absorption.

Par ailleurs, il existe une grande variabilité interindividuelle de sensibilité aux corticoïdes.

Nos conseils pour éviter ces effets :

- Eviter l'application sous forme de pansement occlusif mais aussi l'application sur de larges surfaces de peau lésée, sur des muqueuses ou dans les plis car cela augmente l'absorption systémique des corticoïdes.
- Arrêter de manière progressive un traitement maintenu au long cours pour permettre une relance étalée de la sécrétion physiologique de la corticosurrénale mise au repos et pour éviter la survenue d'une insuffisance surrénale aiguë.
- Vérifier la réactivité surrénalienne par le test au Synacthène®.

Références bibliographiques :
<http://www.sfendocrino.org>



NOUS AVONS LU

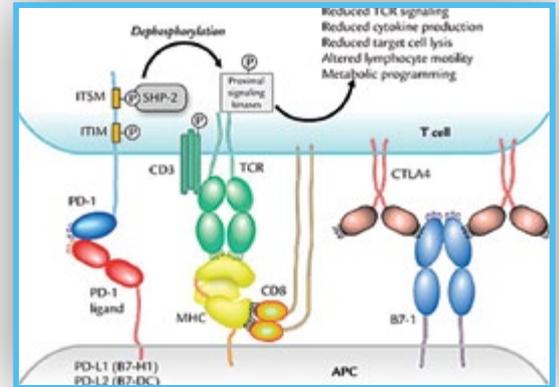
POUR VOUS

Mycardiopathies sous Anti PD1 / Anti PDL1

Les inhibiteurs de PD1 nivolumab (Opdivo®) et PDL1 pembrolizumab (Keytruda®) ont montré depuis quelques années leur intérêt dans la stratégie de traitement des cancers par immunothérapie permettant une amélioration de la survie des patients atteints de mélanomes métastatiques, de carcinome pulmonaire ou rénal.

Leur mécanisme commun consiste à bloquer le signal PD1 / PDL1 (qui est un signal inhibiteur) afin de rétablir l'activité des effecteurs immunitaires (et des lymphocytes T en particulier) à l'égard des cellules tumorales (Fig1).

Ce blocage est également à l'origine d'une dérégulation du système immunitaire expliquant la survenue d'effets indésirables de type « immunologique » avec des atteintes cutanées, endocriniennes, pulmonaires gastro-intestinales et rénales.



D'après Mahoney et al. The Next Immune-Checkpoint Inhibitors: PD-1/PD-L1 Blockade in Melanoma Clin Ther. 2015 Apr 1; 37(4):764-82.

Un article récent fait écho à des cas évalués par le Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance de mycardiopathies sévères survenues sous anti PD1, ainsi qu'à plusieurs case reports fatals publiés.

Tadokoro et al. relatent le cas d'un patient de 69 ans atteint de mélanome malin qui a présenté brutalement après 3 cycles de nivolumab (2 mg/kg toutes les 3 semaines) une insuffisance cardiaque. L'échographie réalisée en urgence montrait une hypokinésie diffuse du ventricule gauche avec une Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche (FEVG) à 30.2%. La coronarographie était normale, une biopsie cardiaque réalisée au 5^{ème} jour mettait en évidence à l'histologie, une infiltration lymphocytaire diffuse avec une prédominance de lymphocyte T CD8+. La mise en place d'une corticothérapie précoce et l'arrêt du nivolumab ont permis une normalisation de l'état cardiaque au 5^{ème} mois.

Il faut noter que les souris déficientes en PD1 présentent des mycardiopathies spontanées et des cardiopathies dilatées (Tarrío et al.).

L'analyse de l'ensemble de ces cas permet de retrouver plusieurs caractéristiques communes :

- ➔ L'absence d'antécédent ou de facteur de risque cardiaque dans la plupart des cas
- ➔ Une survenue précoce, lors des premières administrations de nivolumab
- ➔ Une aggravation rapide avec des altérations sévères de la fonction VG
- ➔ L'association à d'autres effets indésirables immunologiques et à une atteinte musculaire concomitante ou précédant l'atteinte cardiaque dans plusieurs cas.

Par ailleurs, contrairement à ce que l'on retrouve dans les modèles de souris déficientes en PD1, la présence d'Ac anti troponine n'est pas la règle, l'aspect histologique étant celui d'un infiltrat diffus de lymphocytes T CD8+ témoignant d'une toxicité lymphocytaire directe.

Les praticiens utilisant le nivolumab doivent être avertis de la survenue possible de cardiomyopathies sévères, les patients présentant des antécédents cardiovasculaires doivent être particulièrement surveillés, un dépistage rapide de ces effets et la mise en place d'une corticothérapie précoce sont indispensables.

Références bibliographiques :

Gibson R, Delaune J, Szady A, Markham M. Suspected autoimmune myocarditis and cardiac conduction abnormalities with nivolumab therapy for non-small cell lung cancer. BMJ Case Rep. 2016 Jul 20; 2016.

Läubli H, Balmelli C, Bossard M, Pfister O, Glatz K, Zippelius A. Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. J Immunother Cancer. 2015 Apr 21; 3:11.

Mehta A, Gupta A, Hannallah F, Koshy T, Reimold S. Myocarditis as an immune-related adverse event with ipilimumab/nivolumab combination therapy for metastatic melanoma. Melanoma Res. 2016 Jun; 26(3):319-20.

Semper H, Muehlberg F, Schulz-Menger J, Allewelt M, Grohé C.. Drug-induced myocarditis after nivolumab treatment in a patient with PDL1- negative squamous cell carcinoma of the lung. Lung Cancer 2016 Sep; 99:117-9.

Tadokoro T, Keshino E, Makiyama A, Sasaguri T, Ohshima K, Katano H, Mohri M. Acute Lymphocytic Myocarditis with Anti-PD-1 Antibody Nivolumab. Circ Heart Fail. 2016 Oct; 9(10).

Tarrío ML, Grabie N, Bu DX, Sharpe AH, Lichtman AH. PD-1 protects against inflammation and myocyte damage in T cell-mediated myocarditis. J Immunol. 2012 May 15; 188(10):4876-84





VOS QUESTIONS AU CRPV

Peut-on prescrire de l'ivermectine (Stromectol®) chez une femme enceinte pour le traitement d'une gale ?

Un de nos confrères nous a interrogés sur les risques d'une exposition à un traitement par voie orale de l'ivermectine (Stromectol®) chez une femme enceinte.

Notre commentaire :

Le choix du traitement de la gale chez la femme enceinte, quel que soit le terme de la grossesse, répond aux mêmes critères que chez l'adulte en dehors de la grossesse :

en 1^{ère} intention
par un traitement local tel
que la perméthrine
(Topiscab®)

en 2^{ème} intention par
ivermectine
(Stromectol®)

Pour ce cas précis, le traitement de 2^{ème} intention était justifié puisqu'il s'agissait d'une gale « résistante » aux traitements locaux malgré une bonne observance.

De façon générale, l'ivermectine est un antihelminthique, dérivé des avermectines isolées à partir de la fermentation de bouillons de *Streptomyces avermitilis*. En se fixant sur les canaux chlorures glutamate-dépendants présents dans les cellules nerveuses et musculaires des invertébrés, l'ivermectine provoque une paralysie neuromusculaire pouvant entraîner la mort de certains parasites.

Dans le traitement de la gale sarcoptique humaine, la posologie d'ivermectine recommandée est de 200 µg/kg en prise unique à jeun avec une posologie maximale de 18 mg/j chez les patients dont le poids est > 80 kg. À noter, la prise journalière doit être unique et à distance des repas, l'influence de l'alimentation sur l'absorption n'étant pas connue. De plus, l'ivermectine étant un substrat de la P-GP, il convient d'être vigilant quant aux interactions médicamenteuses (notamment verapamil, inhibiteurs de la P-GP).

Les données d'exposition à l'ivermectine en prise unique par voie orale pendant la grossesse sont nombreuses et rassurantes. D'après le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), après échec d'un traitement local (de préférence perméthrine), l'ivermectine peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse. Le résumé des caractéristiques du produit et la base de données américaine Micromedex® sont plus prudents, ils ne contre-indiquent pas l'ivermectine pendant la grossesse mais précisent qu'elle ne doit être utilisée que si nécessaire. Cette petite réticence est liée aux études menées chez l'animal qui ont montré, à doses répétées, une augmentation du risque malformatif chez l'animal. La valeur prédictive des études expérimentales n'est cependant pas établie pour l'Homme.

Dans la littérature, plusieurs études se sont intéressées aux nouveau-nés de femmes exposées par inadvertance à l'ivermectine lors de campagne de distribution de traitement de l'onchocercose. Leurs observations montrent qu'il n'existe pas d'anomalie du développement ou de maladie significativement différente chez ces nouveau-nés en comparaison avec une population de référence.

Ainsi, d'après ces données bibliographiques rassurantes, la prescription d'ivermectine par voie orale pour le traitement d'une gale apparaît tout à fait possible en 2^{ème} intention.

Références bibliographiques :

El-Ashmawy IM, el-Nahas AF, Bayad AE. Teratogenic and cytogenetic effects of ivermectin and its interaction with P-glycoprotein inhibitor. *Res Vet Sci.* 2011 Feb;90(1):116-23.

Pacqué M, Muñoz B, Poetschke G, Foose J, Greene BM, Taylor HR. Pregnancy outcome after inadvertent ivermectin treatment during community-based distribution. *Lancet.* 1990 Dec 15;336(8729):1486-9.

Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle

Erreurs médicamenteuses liées à l'administration du méthotrexate

Nous vous mettons déjà en garde sur ce risque d'erreur dans notre dernier bulletin. L'ANSM vous alerte à présent sur plusieurs cas d'erreurs de prises de méthotrexate par voie orale de façon quotidienne à la place d'hebdomadaire. Certaines situations ont été sévères voire fatales, et avaient déjà conduit à renforcer l'information apportée sur ce traitement par une mise en garde, la nécessité pour le prescripteur de préciser le jour de prise et par l'ajout de la prise hebdomadaire dans un encart rouge sur les boîtes de conditionnement. Des erreurs survenant toujours, il est rappelé les précautions d'emploi sur la prise hebdomadaire. De plus, un feuillet d'information sur le méthotrexate devra dorénavant être délivré au patient par le pharmacien.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Methotrexate-par-voie-orale-deces-lies-a-des-erreurs-de-prise-quotidienne-au-lieu-d-hebdomadaire-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Mise en garde sur l'utilisation du topiramate (Epitomax® et ses génériques) hors AMM

De nombreuses utilisations hors Autorisation de Mise sur le Marché du topiramate ont été identifiées, notamment dans le traitement de troubles de l'humeur. Il est cependant rappelé que l'efficacité du topiramate n'a pas été démontrée à ce jour dans cette indication, et risque d'exposer les patients traités pour troubles de l'humeur à des effets indésirables potentiellement graves ainsi qu'à un risque malformatif chez l'enfant exposé in utero, particulièrement au cours du premier trimestre de grossesse. Du fait de ces risques et d'une efficacité non démontrée, l'utilisation du topiramate dans les troubles de l'humeur est déconseillée.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Topiramate-Epitomax-et-ses-generiques-mise-en-garde-sur-l-utilisation-hors-AMM-dans-les-troubles-de-l-humeur-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Blinatumomab (Blinicyto®) et risque de pancréatite

Blinatumomab est indiqué dans le traitement de la leucémie aigue lymphoblastique. Plusieurs cas de pancréatites, parfois fatales, ont été notifiés au cours de ce traitement, parfois aggravés par de fortes doses de corticoïdes concomitants. La prudence est recommandée vis-à-vis de ce risque lors de l'administration de ce traitement, avec surveillance clinique, biologique et radiologique du patient. En cas de pancréatite, la décision d'arrêt du traitement et de réintroduction se fera en fonction du critère de sévérité de la pancréatite.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Blinicyto-R-Blinatumomab-Risque-de-pancreatite-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Acétate de leuproréline (Eligard®) et risque d'erreur liée à sa reconstitution / préparation et à son administration

L'acétate de leuproréline est indiqué dans le cancer de la prostate hormonodépendant. Des erreurs liées à la reconstitution, à la préparation ou à l'administration d'Eligard® ont conduit à une inefficacité clinique de ce traitement. Afin de prévenir une telle situation, un dosage de la testostéronémie doit désormais être effectué tous les 3 mois, et des taux <50 ng/dl ou atteignant des taux de castration conditionnent la poursuite du traitement.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Eligard-R-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable-acetate-de-leuproreline-reevaluation-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-realisation-d-un-dosage-de-la-testosteronemie-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Implant contraceptif d'etonogestrel (Nexplanon®) et risque de migration

Des cas de migration de cet implant contraceptif radio-opaque ont été rapportés. Certains cas décrivent une migration dans les vaisseaux sanguins, y compris dans l'artère pulmonaire et dans la paroi thoracique, amenant à modifier les recommandations d'utilisation. Ainsi, il est recommandé que Nexplanon® soit inséré et retiré par un professionnel de santé formé à sa manipulation. L'implant doit pouvoir être palpable par le patient et par le professionnel de santé sous la peau du bras de la patiente. Si l'implant n'est pas palpable, il doit être recherché par radiographie bidimensionnelle, TDM ou IRM jusque dans la cage thoracique si nécessaire. En cas d'implant non palpable ayant migré à distance de la peau du bras, il devra être retiré après sa localisation (sous guidage échographique voire par intervention chirurgicale).

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nexplanon-R-risque-de-migration-dans-les-vaisseaux-sanguins-et-dans-la-paroi-thoracique-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Lénalidomide (Revlimid®) : Risque de réactivations virales

Plusieurs cas de réactivation virale ont été rapportés chez des patients traités par lénalidomide, incluant des réactivations de l'hépatite B et des réactivations du virus de la varicelle, dont l'évolution a parfois été fatale. L'effet immunosuppresseur du lénalidomide potentialiserait le risque de réactivations virales ; il est par conséquent recommandé d'effectuer un dépistage du virus de l'hépatite B avant d'initier le traitement, et de diriger le patient séropositif pour le VHB vers un spécialiste. Enfin, toute apparition de signe évocateur de réactivation virale doit être surveillée pendant le traitement.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Lenalidomide-Revlimid-R-nouvelles-recommandations-importantes-relatives-a-la-reactivation-virale-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>

.....

prochaine parution le 21 mars...

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 :

Seda Bakirci, Marjorie Bernier, Sofia Berriri, Milou-Daniel Drici,
Fanny Rocher, Rachel Serfaty, 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

