

Echos De Pharmacovigilance

Régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand-Est

Edito

Chers lecteurs,

La pharmacovigilance a fait sa rentrée sous le signe du... Levothyrox® (nouvelle formulation) !

Nos équipes sont mobilisées pour prendre en charge les dizaines de déclarations qui nous arrivent chaque jour depuis mi-août, leur particularité étant de provenir majoritairement de patients et non de professionnels de santé.

Ce phénomène, largement amplifié par les réseaux sociaux et la facilitation de la déclaration par le « Portail de signalement des événements sanitaires indésirables », nous amène à revenir très souvent vers les déclarants pour obtenir les informations nécessaires à une bonne évaluation. Ceci est l'occasion de rappeler à tous qu'une bonne évaluation en pharmacovigilance repose sur des critères chronologiques précis (dates de prise du médicament et des symptômes, présence d'antécédents médicaux...), et toutes les données qui sont en relation avec ces effets (biologie et notamment la TSH dans le cas du Levothyrox®, imagerie, avis spécialisé...). Qu'on se le dise... !

Mais l'arbre ne doit pas cacher la forêt... Vous trouverez dans ce bulletin un article sur les caractéristiques des neutropénies retardées et des thrombocytopenies aiguës après traitement par rituximab et une synthèse sur le risque infectieux lié à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), sans oublier la revue des principales alertes sanitaires récentes.

Bonne lecture !

CRPV de Nancy

DANS CE NUMÉRO :

Alertes	2-3
Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) et risque infectieux	3-4
Neutropénies retardées et thrombopénies aiguës secondaires au traitement par Rituximab	4-5
« Vous nous avez rapporté : Quand « Arrêter le médicament » devient le traitement : Exemple des diarrhées sous fumarate d'oxétorone (NOCERTONE®)	6



Le Centre de Pharmacovigilance de votre territoire d'intervention (correspondant à votre ancienne région) :

- **répond à vos questions sur le médicament** (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),
- **recueille et expertise** les suspicions d'effet indésirable médicamenteux.

Nous vous rappelons que tout **effet indésirable** suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de **surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse** ainsi que les effets indésirables liés à une **exposition professionnelle** doivent être notifiés à votre CRPV.

Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.



Alertes des Autorités de Santé

Haldol® 2 mg/mL, solution buvable (halopéridol) : depuis le 01/06/2017, une nouvelle présentation d'Haldol® 2 mg/mL solution buvable est mise à disposition des hôpitaux sous forme de flacons de 100 mL avec une seringue doseuse graduée en mg pour administration orale. La présentation d'Haldol® 2 mg/mL en flacon compte-goutte de 30 mL est toujours disponible sans changement (en établissement de santé et en officine). L'ANSM appelle à la plus grande vigilance en raison de la coexistence de deux présentations avec des dispositifs d'administration ayant des unités de mesure différentes (gouttes ou milligrammes).

Tableau d'équivalence pour Haldol® 2 mg/mL, solution buvable

Nombre de gouttes	mg d'halopéridol
1 goutte	0,10 mg
2 gouttes	0,20 mg
10 gouttes	1 mg

Fluindione (Previscan®) et risque immuno-allergique. Les risques immuno-allergiques (néphropathie tubulo-interstitielle aiguë, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques ou DRESS syndrome), plus fréquemment rapportés en France avec la fluindione en comparaison avec les autres anti-vitamines K, surviennent majoritairement au cours des 6 premiers mois de traitement.

Kétamine et risque d'atteintes hépatiques graves lors d'utilisations prolongées et/ou doses élevées. Dix cas d'atteintes hépatiques graves (cholestatiques de type cholangite) survenus depuis 2014, dont 4 ayant conduit à une transplantation hépatique, sont susceptibles d'être liées à l'administration de kétamine de façon prolongée (1 à 5 mois en continu) et à des posologies élevées (douleurs rebelles : >100 mg/j notamment lors de la réalisation de soins douloureux chez des grands brûlés : 200 à 400 mg/h en 3 à 6 h).

Solutés à base de glucose : risque d'hyponatrémie. Les solutés glucosés, notamment les solutés de G5, ne doivent pas être utilisés à des fins de substitution liquidienne sans apport approprié en électrolytes. En cas de perfusion prolongée et/ou abondante, l'apport liquidien (correspondant à un apport en eau pure, en raison de la métabolisation rapide du glucose dans l'organisme) expose au risque de dilution des électrolytes sanguins, notamment du sodium. L'ANSM alerte sur le risque de survenue d'une hyponatrémie grave en cas d'administration de solutés glucosés dans les populations à risque (enfant), pouvant être à l'origine d'une atteinte cérébrale (encéphalopathie) avec complications neurologiques irréversibles voire fatales.

Acitrétine (Soriatane®) : toujours des grossesses survenant en cours de traitement ou dans les mois suivants son arrêt ! Une étude d'impact, réalisée par la CNAMTS et l'ANSM, montre que parmi les femmes en âge de procréer, les tests de grossesse réalisés à l'initiation du Soriatane® ont augmenté mais restent insuffisamment effectués. L'ANSM rappelle la nécessité du strict respect des conditions de prescription et délivrance de Soriatane® et notamment le maintien de la contraception jusqu'à 3 ans après l'arrêt.

Trimébutine (Débridat® et génériques) : contre-indication chez l'enfant de moins de 2 ans. La réévaluation du rapport bénéfice/risque montre un profil d'effets indésirables dominé par des effets cutanés et immuno-allergiques. Des effets neurologiques (sommolence, convulsions) et cardiaques (bradycardie) ont également été rapportés en cas de surdosage et en lien avec des erreurs médicamenteuses, en particulier chez le nourrisson.

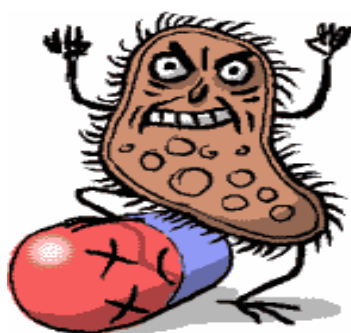
Lytos® (clodronate de sodium tétrahydraté) et Lithos® (citrate de potassium et de magnésium) : risque de confusion entre le médicament et le complément alimentaire. L'ANSM recommande la prescription en DCI + nom commercial pour le médicament Lytos® et d'ajouter le statut du produit (complément alimentaire) et la mention « à titre de conseil » pour le complément alimentaire Lithos®.

Médicaments contenant **codéine, dextrométorphane, éthylmorphine ou noscapine** désormais disponibles uniquement sur ordonnance.

Toutes les infos sur <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite>

CRPV de Strasbourg

Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) et risque infectieux



En 2002, une première enquête de pharmacovigilance avait été réalisée par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) de Tours et Angers sur le risque d'infection de la peau et des tissus mous associé aux AINS en pédiatrie lors de la varicelle. Les Résumés des Caractéristiques des Produits avaient été modifiés en 2004 pour refléter le risque alors mis en évidence dans cette enquête. Depuis, de nouvelles données ont conduit à la réalisation d'un second travail sur le risque infectieux associé aux AINS, réalisé par les mêmes CRPV et présenté au comité technique de pharmacovigilance de mai 2016.

Ce travail a consisté en l'analyse des cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) de 2002 à 2016 et en une revue de la littérature.

Les AINS concernés étaient ceux ayant une indication dans la fièvre et/ou la douleur non rhumatologique : ibuprofène, kétoprofène, diclofénac, acide niflumique, acide tiaprofénique, flurbiprofène, naproxène, acide ménéamique, alminoprofène, fénoprofène, dexkétoprofène.

Parmi les 547 cas retenus dans la BNPV (cas évoquant une infection bactérienne), 62% concernaient des adultes et 38% des enfants. L'ibuprofène était l'AINS le plus représenté (66% des cas), suivi du kétoprofène (17%), du diclofénac et de l'acide tiaprofénique (5% chacun). Parmi ces cas, 36 décès étaient retrouvés dont 6 concernaient des enfants. Ces décès étaient consécutifs à un choc septique (n=16), une fasciite nécrosante (n=5), une cellulite ou une dermohypodermite (n=5), une méningite (n=3), une septicémie (n=2), une infection non spécifiée (n=2), une pyélonéphrite (n=1) et un purpura fulminans (n=1).

Dans la littérature, deux études mettaient en évidence une augmentation statistiquement significative du risque d'infection de la peau et des tissus mous en cas de prise d'AINS au cours de la varicelle chez l'enfant ou du zona chez l'adulte (Mickaeloff 2007, Dubos 2008) et deux autres études montraient une augmentation du risque d'infection invasive à Streptocoque du groupe A (Factor 2005, Lamagni 2008).

Par ailleurs, 4 études différentes soulignaient le risque augmenté de complications suppuratives des pneumopathies communautaires en cas de prise d'AINS avant l'admission à l'hôpital (Byington 2002, François 2010, Voiriot 2011, Messika 2014).

Enfin, 2 études sur animal ont mis en évidence une accélération de la progression des infections à Streptocoque β hémolytique du groupe A (SBHA) et une augmentation de la mortalité chez les souris recevant un AINS *versus* des souris témoins (Weng 2011, Hamilton 2014).

Au total, les résultats de ce travail de synthèse sur infections et AINS soulignent 3 points importants :

- les infections pulmonaires et pleuropulmonaires sont très représentées tant chez l'enfant que chez l'adulte, même si les infections cutanées restent les plus fréquentes
- le nombre important de notifications d'infections graves chez l'adulte, en particulier cutanées, au décours de la prise d'un AINS pour fièvre et/ou douleur non rhumatologique, indiquant que cette complication n'est pas limitée au contexte de varicelle chez l'enfant.

- depuis 2002, 1 à 2 décès sont notifiés par an dans ce contexte, chez des patients (enfants et adultes jeunes) sans facteur de risque connu.

Les études épidémiologiques réalisées depuis 2002 tendent à montrer que les AINS majorent le risque de survenue d'infection bactérienne de la peau et des tissus mous chez l'adulte en cas de zona, d'infection invasive à SBHA chez l'enfant, et de complications suppuratives pleuropulmonaires en cas de pneumonie communautaire chez l'adulte et chez l'enfant. Elles confirment le risque chez l'enfant en cas de varicelle.

Les études expérimentales corroborent les résultats des études épidémiologiques.

Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer le rôle favorisant des AINS dans la survenue d'une infection bactérienne grave :

- en masquant les signes d'une infection bactérienne débutante, les AINS retarderaient son diagnostic et son traitement, favorisant ainsi l'évolution vers une forme plus grave.
- en cas d'infection à SBHA, les AINS augmenteraient le risque de dissémination et diminueraient l'effet de l'antibiothérapie soit par effet inhibiteur de la fonction leucocytaire, soit par une production accrue d'IL1, d'IL6 et de TNF α (Weng 2011, Hamilton 2014).

En pratique, il est souhaitable de ne pas utiliser les AINS en cas de varicelle chez l'enfant. D'autre part, il paraît nécessaire d'informer les professionnels de santé et les patients du risque de complication bactérienne sévère lors la prise d'AINS pour une fièvre ou une douleur, chez l'adulte et l'enfant, lors d'une infection débutante, plus particulièrement à streptocoque A (pathologie cutanée, angine, ...) ou à pneumocoque (pneumopathie, toux fébrile...).

CRPV de Dijon

[I-http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/daf518b6d9288723d3e192a9b513415c.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/daf518b6d9288723d3e192a9b513415c.pdf)

Neutropénies retardées et thrombopénies aiguës secondaires au traitement par Rituximab

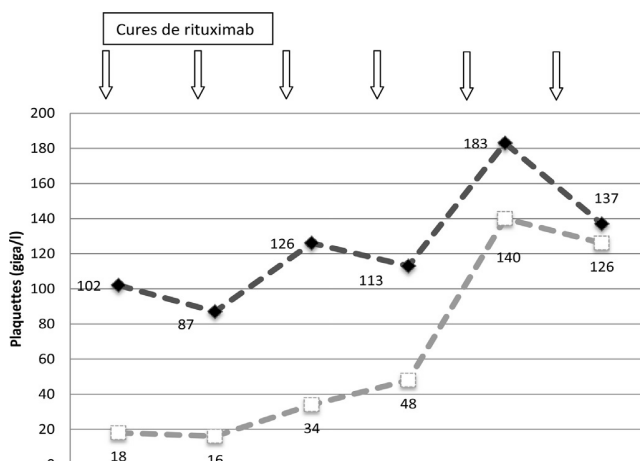


Fig. 1. Évolution du taux de plaquettes avant et après 6 cures de rituximab bendamustine à partir d'un cas.

Le rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 utilisé dans de nombreuses indications, notamment en association avec des chimiothérapies standards, dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens et de la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC), ainsi que dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate. Les posologies et les schémas thérapeutiques diffèrent d'une indication à l'autre.

Il peut être à l'origine d'effets indésirables hématologiques avec toutes lignées sanguines concernées. Les neutropénies, anémies et thrombopénies décrites surviennent généralement dans les 10 à 14 jours suivant une perfusion.^{1,2} Mais en marge de ces effets attendus, des cas de thrombopénie aiguë avec un délai de survenue rapide et, *a contrario*, des cas de neutropénies retardées ont été décrits et méritent d'être connus.

Thrombopénies aiguës

La thrombopénie aiguë sévère sous rituximab est un effet indésirable "rare" rapporté essentiellement lors du traitement du lymphome du manteau, quelques cas étant également rapportés dans la LLC.

Malgré sa sévérité, cette thrombopénie est pourtant peu associée à des manifestations hémorragiques. Souvent précédée d'une réaction d'hypersensibilité (de type hypotension, fièvre), la thrombopénie apparaît dans les 24 heures à 3 jours après la perfusion de rituximab.

Son évolution est caractérisée par une ré-ascension rapide de la numération plaquettaire, en 2 à 4 jours, sans traitement correcteur. La poursuite du rituximab va entraîner une récurrence de la thrombopénie, mais qui sera de moins en moins sévère. (cf figure 1 : exemple d'un cas de thrombopénie aiguë sous rituximab).

L'hypothèse d'un mécanisme de toxicité directe du rituximab sur les plaquettes est peu probable du fait de l'absence de récepteurs CD20 à la surface plaquettaire. En revanche, il est suggéré qu'une libération accrue de cytokines lors de la lyse tumorale et une activation du complément puissent expliquer en partie cette toxicité. L'intensité de la thrombopénie serait alors directement corrélée à l'importance de la masse tumorale, et expliquerait pourquoi, la sévérité de la thrombopénie décroît au fur et à mesure que le syndrome tumoral régresse sous l'effet du traitement.¹

Neutropénies retardées

Les neutropénies retardées après traitement par rituximab sont caractérisées par un délai de survenue allant de 3 semaines à 6 mois suivant une perfusion de rituximab, quel que soit le nombre de cures antérieures.^{2,3,4}

Ce type de neutropénie est habituellement réversible et s'avère en général de courte durée (en moyenne de 6 jours) ; toutefois, sans l'administration de facteur de croissance, elle peut durer jusqu'à 77 jours.^{2,5}

Le mécanisme de survenue n'est pas complètement élucidé à ce jour.

L'incidence des neutropénies retardées est variable en fonction du type de pathologie traitée. Environ 3 à 27 % des patients traités pour une hémopathie maligne sont concernés, alors que 1,3% à 2,3 % des patients présentant une maladie auto-immune sont touchés par cet effet indésirable.^{2,4,5}

Les principaux facteurs de risque sont le stade avancé du cancer et l'âge du patient (>60 ans), ainsi que la présence d'un traitement antérieur par analogue de purine, méthotrexate ou une transplantation de cellules souches autologues. Chez les patients traités, pour des indications hors oncologie, l'âge et le sexe féminin constituent les principaux facteurs de risque.^{2,4}

En ce qui concerne la prise en charge, un traitement antibiotique peut être envisagé en fonction du risque infectieux et de l'intensité de la neutropénie. Les facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF) ont fait preuve de leur efficacité sur la sévérité et la durée de la neutropénie, bien qu'il n'existe pas de recommandation quant à la durée et la fréquence d'utilisation.

La reprise de rituximab après un premier épisode de neutropénie retardée semble être possible mais doit être surveillée. Une étude rapporte que 16% des patients ont présenté une nouvelle neutropénie non compliquée, lors de la ré-administration de rituximab.⁴

Il convient enfin de souligner que la détection de ces deux atteintes hématologiques reste difficile en raison de leur chronologie particulière et de l'association fréquente, voire systématique, à d'autres traitements la plupart du temps hématotoxiques.

CRPV de Besançon

1- M. Bobota, M. Benzaquenb, F. Roubyc, D. Lebowitzd, J. Serratrice d, J.-M. Durande. Rituximab-induced acute thrombocytopenia in a patient with chronic lymphocytic Leukemia. *La Revue de médecine interne* 38 (2017) 344–346.

2- Donald C. Moore. Drug-Induced Neutropenia. A Focus on Rituximab-Induced Late-Onset Neutropenia. *Pharmacy and therapeutics*. 2016 Dec;41(12):765-768

3- E. Lazaro, J. Morel. La survenue d'une neutropénie chez un patient atteint d'une polyarthrite rhumatoïde. *Revue du rhumatisme*, Volume 82, n° 2 pages 75-79 (mars 2015)

4- J H Salmon, et al. Late-onset neutropenia after treatment with rituximab for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases: data from the AutoImmunity and Rituximab registry. *Rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2015 Jun 30;1(1)

5- E. Besada, W. Koldingsnes, J. Nossent. Characteristics of late onset neutropenia in rheumatologic patients treated with rituximab: a case review analysis from a single center. *QJMed* 2012; 105:545–550



Vous nous avez rapporté...

Quand « Arrêter le médicament » devient le traitement : Exemple des diarrhées sous fumarate d'oxétorone (NOCERTONE®)

Une femme de 23 ans présente des migraines depuis de nombreuses années. Après avoir tenté de nombreuses molécules, son médecin traitant lui propose la mise en route d'un traitement de fond par fumarate d'oxétorone (NOCERTONE®) 2 comprimés par jour à partir du 07 janvier, qui s'avère très efficace sur ses migraines. Le 28 janvier, la patiente se plaint de douleurs abdominales associées à 2 à 3 selles liquides par jour. Après 2 semaines de diarrhées, elle stoppe son traitement antimigraineux. Les selles liquides se poursuivent pendant 7 jours puis s'amouindrissent spontanément. Devant la récurrence des migraines, NOCERTONE®, est réintroduit à la même posologie, mais les diarrhées réapparaissent. Le traitement est alors stoppé définitivement avec résolution de la symptomatologie digestive le 17 février.

un patient sur quatre se plaint, en plus, de douleurs abdominales qui ne constituent cependant pas le symptôme dominant de la maladie. Une perte de poids modérée peut être également observée. Le principal diagnostic différentiel est le syndrome du côlon irritable, 100 fois plus fréquent. La survenue d'une colite lymphocytaire n'est pas le seul mécanisme d'action incriminé dans les cas de diarrhées induites par l'oxétorone. L'accélération du transit du grêle par ce produit a été également évoquée (Huibregtse, 1977). Dans tous les cas, l'arrêt du traitement suffit à la résolution de la symptomatologie en quelques semaines.

CRPV de Reims

Le fumarate d'oxétorone, commercialisé depuis 1975, est un anti-histaminique H₁ possédant des propriétés antagonistes de la sérotonine et de la dopamine. Ses effets indésirables sont peu fréquents et la littérature reste peu prolifique. Les effets indésirables sont principalement d'ordre neurologique à type de somnolence. Des diarrhées chroniques sont décrites de façon exceptionnelle (Richardet, 1992) et plusieurs cas de colites lymphocytaires ont été rapportés (Macaigne, 2002) (Fathallah, 2010). Ces colites sont caractérisées par des diarrhées aqueuses non sanglantes chroniques, constituant le principal symptôme. La fréquence des selles peut fortement varier en fonction de la sévérité de la maladie (3–20 fois par jour). Les diarrhées sont le plus souvent quotidiennes, parfois intermittentes et peuvent être également nocturnes. La fréquence des selles détermine les critères de gravité. Au moins

Richardet, J. P., et al. (1992). "[Chronic diarrhea under treatment with oxetorone]." *Gastroenterol Clin Biol* 16(1): 100.

Macaigne, G., et al. (2002). "[Oxetorone-associated lymphocytic colitis]." *Gastroenterol Clin Biol* 26(5): 537.

Fathallah, N., et al. (2010). "[Lymphocytic colitis associated with oxetorone consumption]." *Gastroenterol Clin Biol* 34(2): 154-155.

Huibregtse, K. and G. N. Tytgat (1977). "Intestinal propulsive action of oxetorone." *Eur J Clin Pharmacol* 12(3): 191-193.

Coordonnées

Pour contacter votre Centre Régional de Pharmacovigilance :

Besançon

Tél. : 03-81-66-84-74

Fax : 03-81-66-55-58

Mail : pharmacovigilance@chu-besancon.fr

Site internet : <http://www.pharmacovigilance-fcomte.fr>

Dijon

Tél. : 03-80-29-37-42

Fax : 03-80-29-37-23

Mail : pharmacovigilance@chu-dijon.fr

Nancy

Tél. : 03-83-85-27-60

Fax : 03-83-32-33-44

Mail : crpv@chru-nancy.fr

Site internet : <http://crpv.chu-nancy.fr>

Reims

Tél. : 03-26-78-77-80

Fax : 03-26-83-23-79

Mail : pharmacovigilance@chu-reims.fr

Site internet : <https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/>

Strasbourg

Tél. : 03-88-11-64-80

Fax : 03-88-11-67-26

Mail : pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr

