

# VigipharmAmiens



Centre régional de  
pharmacovigilance  
d'Amiens  
Hauts-de-France

## CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

CHU Amiens Picardie  
Site Sud

1 rond-point du professeur

Christian Cabrol

80054 AMIENS CEDEX 1

Tél : 03 22 08 70 96

03 22 08 70 92

Fax : 03 22 08 70 95

pharmacovigilance@chu-  
amiens.fr

### Rédacteur en chef

Pr. M. Andréjak

### Ont également participé à ce numéro :

K. Masmoudi

B. Batteux

Y. Bennis

C. Gonzalez

V. Gras

A.S. Lemaire-Hurtel

H. Masson

J. Moragny

La revue VIGIPHARMAMIENS  
est élaborée sans financement  
externe et sans conflit  
d'intérêt.

Les anciens numéros et une  
fiche de déclaration sont dis-  
ponibles sur notre site web :

<http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens>

Reflets de la littérature :

<https://www.zotero.org/vigipharmamiens/items>

## Sommaire

### 1- INFOS DE L'ANSM, DE L'EMA, DE LA FDA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

2

*A- Plus de nouveaux traitements par fluindione (Préviscan®)*

*B- Les AVK : contre-indication réaffirmée au cours de la grossesse*

*C- Rappel de médicaments à base de valsartan*

*D- Rappel de lots d'irbésartan*

*E- Communication de l'EMA et de l'ANSM sur les risques tératogènes et de troubles psychiatriques des rétinoïdes*

*F- Arrêt de commercialisation d'un médicament anti-poux, Prioderm®*

*G- Iopidine® collyre ne doit plus être utilisé chez la femme enceinte*

*H- Modifications des conditions de prescription et délivrance du collyre Mydriaticum® (tropicamide) pour limiter le risque d'une utilisation détournée par les toxicomanes*

*I- Contre-indication d'Aubagio® (térfunomide) chez la femme enceinte. Rappel de ce risque par l'ANSM*

*J- Recommandation par l'HAS et l'INCa de la recherche par méthode phénotypique d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase avant tout traitement par 5-FU et capécitabine*

### 2- ERREURS MÉDICAMENTEUSES « EN VILLE » : DES ACTIONS PROGRAMMÉES PAR L'ANSM ET LE COLLÈGE DE LA MÉDECINE GÉNÉRALE

6

### 3- LA 16<sup>ème</sup> JOURNÉE RÉGIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

7

### 4- Journée Régionale consacrée au signalement des événements indésirables graves associés aux soins et à la culture positive de l'erreur. ARS

10

### 5- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

10

**Rappel** : Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien ayant constaté un effet indésirable doit en faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance, Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer (Article R5121-161 du CSP).

Portail commun de signalement : <http://signalement-sante.gouv.fr>

### **A- Plus de nouveaux traitements par fluindione (Préviscan®)**

L'ANSM vient de diffuser une lettre aux professionnels de santé faisant état **d'un arrêt des initiations de nouveaux traitements par cet anti-vitamine K** lié à l'existence d'un risque immuno-allergique nettement plus fréquent qu'avec les autres AVK coumariniques (warfarine, Coumadine®, acénocoumarol, Sintrom® et Minisintrom®).

Ce risque est surtout marqué au cours des six premiers mois (néphrites tubulointerstitielles isolées ou associées à des signes d'hypersensibilité ou atteintes glomérulaires par vascularite, DRESS syndromes, PEAG et d'autres toxidermies pouvant être sévères et de nombreux cas de neutropénies immuno-allergiques et d'atteintes hépatiques). Ces effets indésirables immuno-allergiques sont rares mais peuvent être sévères. Il n'a pas été rapporté de cas de réactions croisées fluindione – AVK coumarinique.

A partir du 1<sup>er</sup> décembre, **les indications du Préviscan®** sont donc modifiées. Elles sont maintenant **limitées seulement** au renouvellement d'un traitement équilibré par fluindione pour les indications suivantes :

- cardiopathies emboligènes en particulier FA, ainsi que flutter et tachycardie atriale, prothèses valvulaires mécaniques et certaines valvulopathies mitrales,
- prévention des complications thromboemboliques après infarctus du myocarde compliqué (thrombus mural, dysfonction VG sévère, dyskinésie emboligène sévère en relais d'un traitement initial par héparine).
- traitement des TVP et embolies pulmonaires et prévention de leurs récides.

Il est demandé, de plus, pour les patients traités depuis moins de 6 mois :

- S'ils sont équilibrés (INR dans la zone thérapeutique) de poursuivre le traitement en informant le patient des risques de réactions

immuno-allergiques et en leur demandant de venir consulter en cas d'apparition de symptômes (effets indésirables cutanés, gêne respiratoire, fièvre...)

- S'ils ne sont pas encore équilibrés, passage à un autre AVK ou à un autre type d'anticoagulant selon l'indication.

Cette restriction majeure dans les utilisations du Préviscan® concerne un grand nombre de patients (actuellement 82 % des patients sous AVK le sont sous fluindione, contre 13% sous warfarine et 5 % sous acénocoumarol), alors que dans tous les autres pays, la warfarine est de très loin l'AVK le plus utilisé.

**ANSM : <https://ansm.sante.fr>** Lettre aux professionnels de santé 1<sup>er</sup> octobre 2018 : traitement par AVK : nouvelles informations.

**ANSM : <https://ansm.sante.fr>** Questions/réponses pour les professionnels de santé. Quoi de neuf concernant les anti-vitamines K.

### **B- Les AVK : contre-indication réaffirmée au cours de la grossesse**

Dans les documents diffusés par l'ANSM à propos des restrictions d'utilisation de la fluindione, il est par ailleurs fait état de la contre-indication réaffirmée de l'utilisation des AVK au cours de la grossesse du fait du risque accru d'avortements spontanés, d'hémorragies fœtales et/ou néonatales et d'un risque tératogène. Reste une exception (qui devrait correspondre à une utilisation extrêmement limitée à quelques très rares cas) l'utilisation chez les femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires mécaniques et pour lesquelles le risque de thrombose est jugé élevé sous héparine, ceci après discussion collégiale.

Il est donc rappelé que les femmes en âge de procréer traitées par AVK doivent utiliser une contraception efficace et qu'en cas de

grossesse ou de souhait de grossesse, une alternative thérapeutique soit envisagée.

### C- Rappel de médicaments à base de valsartan

Après le rappel de nombreux lots de valsartan, début juillet 2018, après mise en évidence d'une impureté (appelée NDMA, N-nitroso diéthylamine), une nouvelle impureté (NDEA, N-nitroso éthylamine) a été détectée du fait du suivi analytique instauré depuis juillet. De ce fait, 400 lots possiblement concernés sont rappelés concernant 60 % du marché français, d'où le risque majeur de ruptures de stock. Sont rappelés les mesures à prendre déjà envisagées en juillet (Cf VigipharmAmiens – juillet-août 2018).

Communiqué ANSM. Nouveau rappel de médicaments à base de Valsartan : informations pour les patients et les professionnels de santé – Point d'information – 29 novembre 2018.

### D- Rappel de lots d'irbésartan

Celui-ci est organisé depuis le 10 janvier 2019 après la mise en évidence d'une présence de NDEA du fait de la recherche de cette impureté potentiellement cancérigène (à l'origine du retrait de nombreux lots de valsartan) dans les sartans dont le processus de fabrication est similaire à celui du valsartan. Les lots retirés concernent pour l'instant irbésartan/hydrochlorothiazide Arrow.

ANSM. Rappel de lots de médicaments à base d'irbésartan. Point d'information 11/01/2019.

### E- Communication de l'EMA et de l'ANSM sur les risques tératogènes et de troubles psychiatriques des rétinoïdes

L'ANSM a diffusé une lettre aux professionnels de santé pour les informer d'un renforcement des informations :

- **sur les risques de tératogénicité**
  - o **avec les rétinoïdes oraux** qui doivent être utilisés conformé-

ment au programme de prévention des grossesses chez les femmes en âge de procréer en utilisant les documents éducationnels actualisés

- o **ainsi qu'avec les rétinoïdes topiques** également contre-indiqués chez les femmes enceintes ou qui planifient une grossesse (voir lettre ANSM du 25/10/2018 évoquée dans VigipharmAmiens de novembre 2018).

- **sur les risques de troubles psychiatriques** qui peuvent être observés avec les rétinoïdes oraux (dépression, aggravation de dépression, anxiété, troubles de l'humeur) pour lesquels il faut savoir évoquer le rôle de ces médicaments (information des patients et de leur famille). Une prudence s'impose plus particulièrement en cas d'antécédents de dépression. Les rétinoïdes sont disponibles sous formes orale et topique (crème, gel) et sont utilisés pour traiter diverses formes d'acné, l'eczéma chronique sévère des mains ne répondant pas aux traitements par dermocorticoïdes puissants, les formes sévères de psoriasis et les troubles sévères de kératinisation. La tré-tinoïne orale est également indiquée dans la leucémie aiguë promyélocytaire. Le bexarotène est, quant à lui, utilisé dans le traitement des manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes au stade avancé.

Les différents rétinoïdes sur le marché

acitrétine	Soriatane	gélules
adapalène	Différine® Epiduo® Adapalène Teva® Adapalène Zentiva®	gel et crème gel gel et crème gel et crème
alitré-tinoïne	Panretin® Toctino®	gel capsules molles (vo)
bexarotène	Targrétin®	Capsule molle (vo)
isotrétinoïne	RoAccutane gel® Acnétrait®  Contraigné®  Curacné®  Procuta®	gel, capsules molles (vo) capsules molles (vo) capsules molles (vo) capsules molles (vo)

tazarotène	Zorac®	gel
trétinoïne	Effederm®	gel crème et lotion
	Ketrel®	crème
	Retacnyl®	crème
	Zanea®	gel
	Erylik®	gel
	Vesanoïd®	capsules molles (vo)

ANSM. Lettre aux professionnels de santé, Rétinoïdes : mise à jour des informations sur la tératogénicité et les troubles psychiatriques. 27/12/2018.

### **F- Arrêt de commercialisation d'un médicament anti-poux, Prioderm®**

Prioderm® était un médicament anti-poux (pédiculoses du cuir chevelu) autorisé en France depuis 1982 et disponible en automédication. Ce médicament, le seul encore disponible en France à base de malathion, a été inscrit à l'occasion d'une réévaluation de son AMM, à compter du 6/12/2018 dans la liste I à prescription obligatoire, avec de nouvelles contre-indications et précautions d'emploi en particulier chez l'enfant chez qui des convulsions après applications ont été rapportées (contre-indication avant 2 ans). Ces mesures sont justifiées par le risque, rare mais potentiellement grave, d'effets indésirables en particulier neurologiques avec cet insecticide organophosphoré. Les laboratoires Mylan qui le commercialisaient ont de ce fait annoncé l'arrêt de sa commercialisation. Prioderm® ne sera plus disponible après écoulement des stocks (et avec respect des mesures de sécurité qui viennent d'être annoncées).

### **G- Iopidine ® collyre ne doit plus être utilisé chez la femme enceinte**

Iopidine® (apraclonidine) est un collyre indiqué dans sa forme à 1 % dans les élévations post-chirurgicales de la pression intra-oculaire et dans celle à 0,5 %, comme anti-glaucomeux. Il n'existait auparavant aucune mention concernant la grossesse dans le RCP de ce médicament.

Laboratoire Novartis. Modifications concernant l'utilisation de la spécialité Iopidine® (sur le site de l'ANSM) Novembre 2018.

### **H- Modifications des conditions de prescription et délivrance du collyre Mydriaticum® (tropicamide) pour limiter le risque d'une utilisation détournée par les toxicomanes**

Ces modifications sont effectives à compter du 1er janvier 2019. La spécialité Mydriaticum 0,5 % collyre en flacon de 10 ml ne peut plus être dispensée aux patients. Son utilisation est maintenant réservée aux spécialistes en ophtalmologie pour un usage professionnel. Par contre, la prescription et la délivrance de la forme unidose (2 mg/0,4 ml) est inchangée (prescription médicale obligatoire (liste I) et délivrance possible aux patients). Il est rappelé que les indications du Mydriaticum®, qui est un agent atropinique, est l'obtention d'une mydriase à visée diagnostique (pour réalisation d'un fond d'œil) et à visée thérapeutique (en particulier en pré-opératoire et avant photocoagulation).

Les raisons de ces modifications sont liées au détournement constaté au niveau européen depuis plusieurs années et signalé en 2013 à l'Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies. Un suivi national d'addictovigilance existe en France depuis 2016 à la suite de signaux dans différentes régions de France et issus, pour les premiers, de pharmacies toulousines. Un rapport du CEIP (centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance) a été présenté à ce sujet à l'automne 2018. Les citations d'ordonnances suspectes mentionnant du tropicamide ont augmenté en 2017 (90 contre 82 en 2016, et 54 sur la période 2014 - 2015). Ces ordonnances représentant 6,9 % des signalements d'ordonnance falsifiées en 2017. Le tropicamide se situe en 7<sup>e</sup> position des médicaments faisant l'objet de détournements.

Les effets recherchés par l'injection intraveineuse du collyre sont des sensations d'euphorie, de bien-être, d'hallucinations visuelles et le remplacement des effets de l'héroïne.

L'administration répétée et à doses croissantes favorise la survenue de complications atropiniques sévères périphériques (rétention

urinaire, ileus paralytique, tachycardie...) et neurologiques centrales (troubles du comportement, somnolence, convulsions pseudo-démences...).

ANSM, Mydriaticum® 0,5 %, flacon de 10 ml (tropicamide) : restriction des conditions de prescription et de délivrance au 1<sup>er</sup> janvier 2019 - lettre aux professionnels de santé, 7 janvier 2019.

### **I- Contre-indication d'Aubagio® (térlflunomide) chez la femme enceinte. Rappel de ce risque par l'ANSM**

---

Dans un point d'information daté du 15/01/19, l'ANSM rappelle le risque embryotoxique tératogène qui est bien démontré chez l'animal à des doses proches de ce qu'elles sont chez l'humain. Ce rappel est justifié par l'identification de 47 cas de femmes exposées à ce médicament pendant leur grossesse avec une procédure dite d'élimination accélérée non réalisée (ou de manière incorrecte).

Il est rappelé que les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant et après un traitement par térlflunomide tant que la concentration de ce dernier reste supérieure à 0,02 mg/l. En cas de désir de grossesse ou de survenue non planifiée de grossesse, le traitement doit être arrêté et une procédure d'élimination (avec cholestyramine ou charbon actif) doit être réalisée de façon à réduire le plus rapidement possible les concentrations circulantes de térlflunomide. En l'absence d'une telle procédure, le térlflunomide peut persister de 8 mois à 2 ans dans l'organisme.

ANSM. AUBAGIO (térlflunomide) : rappel de la contre-indication pendant la grossesse. Point d'information 15/01/2019.

### **J- Recommandation par l'HAS et l'INCa de la recherche par méthode phénotypique d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase avant tout traitement par 5-FU et capécitabine**

---

Nous avons abordé l'intérêt de cette recherche après le point d'information de

l'ANSM (voir VigipharmAmiens de février 2018). La valeur prédictive des tests génotypiques (recherche de variants génétiques associés à une diminution de l'activité enzymatique) et des tests phénotypiques (analyse de l'activité enzymatique) pour dépister un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) a été analysé. Il est ressorti de cette évaluation qu'un des tests phénotypiques devait être recommandé, celui consistant à doser l'uracilémie (l'uracile est une substance présente dans l'organisme qui est naturellement dégradé par la DPD). Ce test ressort en effet comme étant le meilleur prédictif du risque toxique. Un niveau d'uracilémie a été déterminé au dessus duquel il faut contre-indiquer un traitement par 5-FU ou son précurseur utilisable par voie orale, la capécitabine, et un intervalle de concentrations justifiant une adaptation de doses. Il est indiqué qu'en l'absence d'alternative thérapeutique, le recours aux fluoropyrimidines alors que le test le contre-indiquerait ne peut être envisagé qu'à dose extrêmement réduite ou sous surveillance très étroite.

HAS, INCa 18 décembre 2018. Recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines.

[https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2892234/fr/des-recommandations-pour-prevenir-certaines-toxicites-severes-des-chimiotherapies-par-fluoropyrimidines](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2892234/fr/des-recommandations-pour-prevenir-certaines-toxicites-severes-des-chimiotherapies-par-fluoropyrimidines)

## 2- ERREURS MÉDICAMENTEUSES « EN VILLE » : DES ACTIONS PROGRAMMÉES PAR L'ANSM ET LE COLLÈGE DE LA MÉDECINE GÉNÉRALE

L'ANSM et le Collège de la Médecine Générale (CMG) ont organisé le 28 novembre 2018 une journée consacrée aux Erreurs médicamenteuses en ville.

De 2013 à 2017, 12 136 déclarations d'erreurs médicamenteuses ont été notifiées à l'ANSM, 60 % de celles-ci ont entraîné un effet indésirable, dont la moitié d'entre eux sont considérés comme graves.

De plus, les deux tiers des signalements d'erreurs concernaient des populations plus à risque (enfants et surtout personnes âgées) dont la moitié étaient graves.

Le but de la journée d'échanges organisée à l'ANSM était de « sensibiliser à la problématique des erreurs médicamenteuses et d'encourager le partage d'expérience en donnant la parole aux médecins généralistes et à l'ensemble des acteurs de ville (pharmaciens, infirmiers et patients) », ont indiqué l'ANSM et le CMG dans un communiqué.

« La prévention des erreurs médicamenteuses fait partie intégrante de la lutte contre la iatrogénie médicamenteuse et constitue un enjeu de santé publique ».

Au cours de cette journée, il est bien ressorti la nécessité d'un partage des informations et d'une démarche concertée avec sensibilisation de chacun des acteurs de la chaîne. Il est apparu capital d'intégrer le patient dans cette démarche pour faciliter son adhésion au traitement, le respect des modalités de celui-ci, l'observance thérapeutique... comme le médecin et le pharmacien en particulier dans le contrôle des prescriptions pour celles-ci peut générer des erreurs..., dans la spécification claire de la durée du traitement (date d'arrêt confirmation et justification d'une modification apportée au traitement. Par ailleurs, a été évoqué le risque d'erreurs liées à l'utilisation d'outils informatiques mal adaptés...).

Le plan d'action commun porte sur les points suivants :

- volonté d'intégrer la thématique « gestion des erreurs médicamenteuses dans la formation initiale puis continue des médecins, pharmaciens, infirmiers... »
- aide méthodologique aux équipes qui s'engagent dans une démarche d'identification des erreurs médicamenteuses
- développement de documents d'information ou d'actions de communication pour une meilleure sensibilisation des médecins généralistes, pharmaciens, infirmiers et du grand public
- renforcement de l'accompagnement du patient à sa sortie de l'hôpital via notamment l'utilisation systématique d'une fiche de conciliation permettant d'apporter des informations nécessaires pour le suivi du traitement (déprescription, changement de dosage au cours de l'hospitalisation,...)
- valorisation de l'usage du dossier pharmaceutique permettant le partage de l'historique des prescriptions et de délivrance nécessaire à un bon suivi du patient

L'organisation d'une session sur les erreurs médicamenteuses lors du prochain congrès du CMG qui se déroulera du 4 au 6 avril 2019 au Palais des Congrès de Paris.

L'organisation, à l'automne 2019, d'une journée sur le thème de la surconsommation des médicaments et de la déprescription. Un axe à développer pour diminuer les erreurs est en effet de réduire la consommation des médicaments.

ANSM, Erreurs médicamenteuses : un plan d'actions commun du CMG et de l'ANSM – Communiqué 19/12/2018.

### 3- LA 16<sup>ème</sup> JOURNÉE RÉGIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

La 16<sup>ème</sup> journée régionale de pharmacovigilance organisée par le CRPV d'Amiens le 18 octobre 2018 avait pour thème central l'interaction peau-médicaments.

Les présentations ont commencé par le rappel par le Dr Youssef BENNIS des facteurs conditionnant le **passage transcutané des médicaments**, la peau jouant physiologiquement un rôle de barrière protégeant l'organisme des agressions extérieures (physiques ou chimiques) et prévenant les fuites hydriques. La fonction barrière de la peau est plus particulièrement assurée par la couche cornée faite de kératinocytes empilés dans une matrice extracellulaire riche en lipides, ce qui lui confère un caractère hydrophobe.

Le passage transcutané va être facilité si le poids moléculaire est faible, si la molécule est lipophile et non ionisée, si elle est associée à des agents facilitant ce passage (agents émoullissants, humectants voire kératolytiques). Ce passage varie d'un patient à l'autre selon l'âge (plus faible chez les patients âgés), l'ethnie (plus faible si peau noire), la pathologie (passage majoré si desquamation du fait d'une altération de la couche cornée), l'existence d'une dilatation de la microcirculation cutanée (chaleur, vasodilatateurs...). Le passage transcutané est également facilité par une occlusion (pansement recouvrant la zone concernée par la durée et la surface d'application). Pour certaines substances (ex dermocorticoïdes) le passage est saturable avec possible constitution d'un « réservoir » à l'origine d'une prolongation des effets. La zone d'application intervient également. Ainsi, par rapport à la face antérieure de l'avant bras, le flux transcutané par exemple de l'hydrocortisone est 7 fois plus faible au niveau de la plante des pieds mais 6 fois plus élevé au niveau du front, 13 fois plus élevé au niveau des joues et 40 fois plus élevé au niveau des paupières ou du scrotum. La pilosité peut favoriser le passage des molécules hydrophiles et réduire celui des molécules lipophiles.

**L'exemple des dermocorticoïdes** a ensuite fait l'objet d'une présentation spécifique par le Docteur Benjamin BATTEUX. Les effets

indésirables de ces médicaments peuvent être locaux et généraux.

Les effets locaux sont d'abord l'atrophie cutanée et ses conséquences : purpura, ecchymoses cutanées, ulcérations, retard de cicatrisation. L'atrophie cutanée, très fréquente et réversible après l'arrêt du traitement, peut être associée à des télangiectasies, des vergetures... Au niveau du visage, les corticoïdes peuvent être responsables d'acné, de rosacée, de dermatites péri-orales. Les effets indésirables cutanés peuvent être liés au développement d'infections locales (dont tinea incognita, aggravation de différentes infections,...) d'hypo ou d'hyper-pigmentation, les corticoïdes interférant avec la synthèse de mélanine, d'hypertrichose, d'eczémas de contact. Les dermocorticoïdes peuvent être également responsables, tout comme pour la corticothérapie générale d'effets indésirables systémiques, ceci plus particulièrement chez l'enfant.

Les docteurs Valérie GRAS et Julien MORAGNY ont ensuite fait une présentation **sur les recommandations de bon usage des dispositifs transdermiques (patches)**, dispositifs qui permettent le passage à travers la peau du médicament pour obtenir un effet systémique (120 spécialités environ).

Les patches doivent être appliqués sur des zones de peau, glabres, propres, sèches en évitant les plis et en changeant la zone concernée d'une application à une autre en ne coupant pas les patches avec réservoir (l'éviter avec les dispositifs matriciels), en respectant les intervalles libres qui peuvent être prévus entre les applications, en sachant qu'un patch, lorsque son retrait est prévu, peut contenir encore une quantité non négligeable de principe actif (ex fentanyl)... L'ANSM a diffusé des documents d'aide pour le bon usage des patches avec des outils d'aide au suivi de ces traitements avec des recommandations pratiques (ex : que faire si le patch se décolle ou tombe ou de prendre une douche ou un bain...). Par ailleurs, des moyens ont été mis

en place par certains fabricants pour limiter les risques d'erreurs (ex : couleurs différentes des patchs de Durogésic® selon la dose).

Notre invitée, le Docteur Bénédicte LEBRUN-VIGNES, directrice du Centre de Pharmacovigilance Paris Pitié-Salpêtrière, référence nationale dans le domaine de la dermato-pharmacovigilance, a présenté ensuite les principaux **tableaux cliniques de toxidermie médicamenteuse**.

Tout d'abord, les effets cutanés sont les effets indésirables médicamenteux les plus fréquemment rapportés (> ¼ des notifications spontanées en pharmacovigilance, 1 % des consultations, 5 % des hospitalisations en dermatologie).

Il s'agit pour 30 % d'exanthème maculopapuleux, pour 8 % d'érythème pigmenté fixe, ensuite pour moins de 1 % de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) de DRESS (réactions cutanées avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques), de syndromes de Lyell.

La plupart des médicaments peuvent induire un **érythème maculopapuleux** (risque > 3 % pour allopurinol, aminopénicillines, céphalosporines, anti-épileptiques et sulfamides antibactériens). Le risque est majoré au cours de certaines infections virales (à EBV en particulier). L'évolution est favorable dans les 1-2 semaines après l'arrêt du médicament en cause (anti-H1 si prurit).

**Les syndromes de Stevens Johnson et de Lyell (NET, Nécrolyse Epidermique Toxique)** se présentent tout à fait différemment. Ce sont des toxidermies bulleuses qui, d'une part sont très rares et d'autre part, sont graves avec mortalité de 23 % à 6 semaines, de 34 % à un an. Ces syndromes correspondent à des décollements bulleux cutanéomuqueux par apoptose kératinocytaire (< 10 % de surface décollée ou décollable dans les syndromes de Stevens Johnson, > 30 % dans les syndromes de Lyell avec des formes intermédiaires («syndromes de chevauchement»). Le délai d'apparition après prise du médicament imputable varie entre 5 et 28 jours. Cliniquement, le tableau est inauguré par l'apparition d'un syndrome grippal puis d'érosions mu-

queuses et d'une éruption cutanée en pseudo couche avec une évolution purpurique puis bulleuse avec décollements cutanés (et signe de Nikolski), atteintes muqueuses érosives en particulier trachéo-bronchiques et/ou digestives, parfois insuffisance rénale, atteinte hématologique, cytolyse hépatique... et souvent des complications infectieuses. Des séquelles sont fréquentes avec altération de la qualité de vie, troubles cutanés, zones d'hypo- ou d'hyperpigmentation, cicatrices dystrophiques, prurit, troubles muqueux... Un certain nombre de médicaments sont plus à risque d'induire ces syndromes : sulfamides antibactériens, allopurinol, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, lamotrigine AINS de la famille des oxicams, névirapine (Viramune®), sertraline (Zoloft®), pantoprazole, tramadol...

Les **érythèmes polymorphes** sont dans 80 % d'origine infectieuse et dans 20 % d'origine médicamenteuse.

Des atteintes cutanées sévères peuvent être observées dans les syndromes d'hypersensibilité de type **DRESS**, celles-ci pouvant ou non être présentes dans cette atteinte multiviscérale.

**Urticaires et angioedèmes** d'origine médicamenteuse peuvent être immuno-allergiques mais seulement dans environ 5 % des cas (rôle d'IgE, ex pénicillines). Ils sont plus souvent liés à un mécanisme pharmacologique (pseudo-allergiques) par libération d'histamine (ex morphiniques), accumulation de bradykinine (IEC, sartans, gliptines) ou par blocage de synthèse des prostaglandines et accumulation de leucotriènes (AINS).

Les **PEAG (pustuloses exanthématiques aiguës généralisées)** sont des éruptions pustuleuses fébriles apparaissant dans un délai de 24 à 72 h après prise du médicament inducteur (ce qui traduit a priori une sensibilisation antérieure) parfois plus. Le pronostic vital peut être engagé. Les pustules qui reposent sur des nappes érythémateuses surtout au niveau du visage et des grands plis. L'évolution est le plus souvent favorable en 1 à 2 semaines avec desquamation superficielle. Les principaux médicaments en cause sont la pristinamycine, l'ampicilline, les quinolones,

l'hydroxychloroquine, les sulfamides antibactériens, la terbinafine, le diltiazem. Des étiologies non médicamenteuses sont possibles (infectieuses, alimentaires, piquûre d'araignée).

Ont ensuite été évoqués :

- le **SDRIFE** (Symetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema) par sensibilisation systémique et son équivalent le **syndrome babouin** par sensibilisation topique. De nombreux médicaments impliqués : bêta-lactamines, produits de contraste iodés, cétuximab, allopurinol...
- les **érythèmes pigmentés fixes** qui sont rares en occident et fréquents en Asie, Afrique.
- Les **accidents de photosensibilité** médicamenteuse (photo-toxicité, photo-allergie)...

Les **dermatoses bulleuses auto-immunes** ont fait l'objet d'une présentation du Dr Jean Philippe ARNAULT

Parmi celles-ci, les **pemphigoïdes** sont d'incidence croissante avec l'âge et doivent faire rechercher la responsabilité de médicaments introduits depuis moins de 6 mois avec l'exemple des médicaments anti diabétiques de nouvelle génération que sont les inhibiteurs de dipeptidyl peptidase-IV (gliptines) et en particulier la vildagliptine (Galvus®, Eucréas®), ce que nous avons évoqué dans le VigipharmAmiens de février 2018.

Les **dermatoses bulleuses à IgA linéaire** sont chez l'adulte d'origine médicamenteuse dans environ 40 % des cas (vancomycine, pénicillines, IEC, AINS...) tout en sachant que des facteurs favorisants sont souvent associés (infections, hémopathies, néoplasies...).

Les **pemphigus** sont de survenue relativement rare et peuvent être liés à la prise de certains médicaments (D pénicillamine, captopril...).

Enfin, les **érythèmes pigmentés fixes** peuvent être également d'origine médicamenteuse (déjà évoqués page 8).

Le Docteur Guillaume CHABY a ensuite présenté **l'étude qu'il a menée avec l'équipe**

**EpidermE à Créteil sur l'évitabilité des toxidermies sévères** (syndromes de Stevens Johnson et de Lyell et DRESS) dont les résultats ont été détaillés dans le VigipharmAmiens de février 2018. Une part notable des cas de toxidermies sévères (un quart des cas) correspond à des prescriptions a priori non justifiées et donc évitables, c'est le cas de l'allopurinol (utilisé pour des hyperuricémies asymptomatiques) du cotrimoxazole (Bactrim®...) utilisé en première intention dans le traitement d'infection urinaire non compliquée ou en traitement probabiliste d'une cystite. D'autres cas évitables correspondent à l'utilisation de médicaments pour lesquels un antécédent allergique est connu.

Par ailleurs, il importe de notifier les cas ce qui n'est fait par exemple que dans 30 à 70 % pour les toxidermies sévères (syndromes de Lyell et Stevens Johnson) comme rapporté plus récemment par le Dr Guillaume CHABY au Congrès de la Société Française de Dermatologie en décembre dernier.

Le Docteur Mélanie PERQUIN a présenté la **place des tests cutanés** dans la prise en charge des patients ayant présenté des manifestations cliniques amenant à suspecter une allergie médicamenteuse. L'intérêt du bilan allergologique est de confirmer le rôle du médicament qui pourra être identifié comme réellement impliqué (et d'éliminer des mécanismes toxiques non allergiques) et de proposer des alternatives. Cette approche s'impose plus particulièrement pour les médicaments qui peuvent être indispensables (pénicillines, curares, chimiothérapie...) et pour les médicaments fréquemment prescrits (ex paracétamol, AINS).

Les tests cutanés à lecture immédiate (prick-tests et intradermoréactions) s'imposent en cas de mécanisme IgE-dépendant, avec une chronologie immédiate et une symptomatologie anaphylactique. Ils sont à réaliser en milieu spécialisé associé à un secteur de soins intensifs. Leur positivité signifie une contre-indication définitive du médicament. L'interprétation des tests négatifs est plus délicate.

Les tests cutanés à lecture retardée (patch-tests et intradermoréactions) ont une sensibi-

lité inférieure à 70 % mais sont très spécifiques.

Les tests biologiques ont une place plus limitée (tryptase, histamine et surtout identification d'IgE anti-médicaments)

A ensuite été développée la place des tests cutanés pour différentes classes de médicaments : antibiotiques ( $\beta$ -lactamines, céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération, quinolones, macrolides), aspirine et AINS, paracétamol (en fait réactions rarement allergiques et souvent peu sévères), produits de contraste iodés (attention, **l'allergie à l'iode n'existe pas** et par ailleurs 20 % des réactions aux produits de contraste utilisés en radiologie sont de réelles allergies), médicaments possiblement impliqués dans des réactions per et post-

opératoires (1 sur 1250 à 13 000 anesthésies générales sont associées à des réactions d'hypersensibilité avec une place prépondérante pour les curares, puis le latex, les antibiotiques) le plus souvent sous la forme de réactions d'hypersensibilité immédiate.

A ensuite été abordée la place des tests cutanés aux chimiothérapies antitumorales (sels de platine, taxanes) aux héparines...

Les présentations sont disponibles à l'adresse : <http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens/journee-regionale-de-pharmacovigilance/>

#### 4- Journée Régionale consacrée au signalement des événements indésirables graves associés aux soins et à la culture positive de l'erreur. ARS

Le CRPV d'Amiens vous invite en tant que membre du Réseau Régional de Vigilances et d'Appui (RRéVA) à cet événement qui aura lieu le mardi 12 mars 2019 à Lille Grand Palais.

Vous trouverez le programme de cette journée en pièce jointe. Vous pouvez dès à présent vous inscrire en cliquant sur le lien suivant : <http://www.partenairears.fr/~partenain/limesurvey/index.php?sid=52574&lang=fr>

#### 5- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

##### **ARIPIPRAZOLE (Abilify®)**

##### **Incontinence urinaire -**

##### **Urologie**

Survenant lors des accès de fou rire chez une enfant de 11 ans traitée pour troubles obsessionnels compulsifs.

Constatée à plusieurs reprises après 2 jours de traitement. Disparition des phénomènes d'incontinence survenus dans ces conditions

après arrêt du traitement.

*Akaltun I et al. A case of an 11-year-old girl diagnosed with OCD developing giggle incontinence following addition of aripiprazole to treatment. Psychiatry and Clinical Psychopharmacology. 3 juill 2018;28(3):343-345.*

DOI : 10.1080/24750573.2017.1413724

##### **CABERGOLINE (Dostinex®)**

##### **Valvulopathie - Cardiovasculaire**

Chez une patiente traitée pour hyperprolactinémie diagnostiquée à l'âge de 22 ans (aménorrhée, galactorrhée, taux élevés de prolactine, adénome objectivé au scanner). Traitée d'abord par bromocriptine, mais en raison d'une réponse thérapeutique jugée insuffisante (et après une approche micro

chirurgicale), instauration en 1997 d'un traitement par cabergoline 2 mg/semaine, dose majorée ensuite à 6-7 mg/semaine. Echec d'une approche associant radiothérapie et chirurgie stéréotaxique, poursuite d'un traitement à doses élevées jusqu'en 2012, date à laquelle l'imagerie met en évidence une réduction nette de la partie résiduelle de l'adénome, ce qui permet alors de réduire la posologie de cabergoline jusqu'à 0,5 mg/semaine. Le suivi échocardiographique met en évidence une insuffisance aortique en 2016 (légère à modérée) avec apparition à l'auscultation d'un souffle. Les valves sont épaissies. Cas de valvulopathie sous cabergoline utilisée à de fortes doses prises pendant un temps très prolongé. *Caputo C et al. The Third Case of Cabergoline-Associated Valvulopathy: The Value of Routine Cardiovascular Examination for Screening. Journal of the Endocrine Society. 1 août 2018;2(8):965-969. DOI : 10.1210/js.2018-00139*

**COTRIMOXAZOLE (sulfaméthoxazole - triméthoprime, Bactrim®..)**

**Nécrolyse épidermique toxique** - Dermatologie  
Chez une enfant de 18 mois traitée pour infection uri-

naire. Hospitalisée en urgence pour éruption bulleuse diffuse avec fièvre et ensuite décollement de larges lambeaux de peau. Prise en charge en réanimation avec début d'amélioration au bout de 3 jours. Evolution ensuite favorable.

*Harris V et al. An 18-month-old girl with a severe blistering rash. Medicine Today. oct 2018;19(10):56-57.*

**COTRIMOXAZOLE (sulfaméthoxazole - triméthoprime, Bactrim®..)**

**Lithiase urinaire** - Urologie  
Chez un patient de 66 ans traité par cet antibiotique dans les suites d'une prostatectomie. Lors du retrait de la sonde vésicale au bout d'une quinzaine de jour, mise en évidence d'un calcul (4 x 1 x 1 mm) de couleur beige. L'analyse spectrale de celui-ci indique qu'il était surtout constitué d'un métabolite de sulfaméthoxazole, le N4-acétylsulfaméthoxazole.

*Vanderhyl D et al. A not so unusual complication ? A case of urinary calculi formation caused by sulfamethoxazole-trimethoprim therapy. clinical Chemistry. 2018;64 (suppl 1)(S 43 abstr. A 129).*

**CYCLOPHOSPHAMIDE (Endoxan®)**

**Hyponatrémie** - Métabo-

lisme

Par sécrétion d'hormone antidiurétique (SIADH) dans le cadre d'un traitement d'une patiente de 76 ans par perfusions i.v. pour une vascularite nécrosante systémique. Dans les suites d'une nouvelle administration, vomissements et crises convulsives. Mise en évidence d'une hyponatrémie avec hyperosmolarité urinaire (426 mOsm/kg) et natriurèse à 129 mEq/l. Pas d'anomalie de filtration glomérulaire. Quelques autres cas rapportés dans la littérature.

*Kiyokawa T et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) in a patient with microscopic polyangiitis following low-dose intravenous cyclophosphamide: a possible pathogenic link with disease activity. Modern Rheumatology Case Reports. 3 juill 2018;2(2):177-180. DOI : 10.1080/24725625.2017.1414913*

**FÉBUXOSTAT (Adénuric®)**

**Lithiase urinaire** - Urologie  
Chez un patient âgé de 67 ans en chimiothérapie pour leucémie lymphocytaire. Au 4ème jour de traitement par ce médicament hypouricémiant inhibiteur de xanthine-oxydase, mise en évidence dans les urines de cristaux gris brun. En analyse spec-

trophotométrique, il est montré que ceux-ci étaient constitués à 98 % de xanthine. *Omokawa A et al. Urine Xanthine Crystals in Tumor Lysis Syndrome. Urology. oct 2018;120:e9-e10. DOI :10.1016/j.urology.2018.07.009*

### **HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquénil®)**

#### **Pustulose exanthématique aiguë généralisée - Dermatologie**

Rapportée chez une patiente de 56 ans dans le cadre d'un traitement pour syndrome de Sjögren. Apparition au bout d'une quinzaine de jours de traitement d'une éruption d'extension progressive avec fièvre et dysesthésies. Progression des lésions malgré corticothérapie et arrêt de l'hydroxychloroquine. Aspect d'érythrodermie avec pustules et érosions cutanées de la face, des bras, des jambes, de l'abdomen, œdème des extrémités. Hyperleucocytose. Diagnostic de PEAG à la biopsie. Evolution favorable sous immunosuppression par ciclosporine. *Castner NB et al. Cyclosporine for corticosteroid-refractory acute generalized exanthematous pustulosis due to hydroxychloroquine. Dermatologic Therapy. sept 2018;31(5):e12660. DOI :10.1111/dth.12660*

**IBUPROFENE (Advil\*, Brufen\*, Nurofen®...)**  
**Atteinte hépatique - Hépatogastro-entérologie**  
Avec syndrome de disparition des voies biliaires (« vanishing bile duct syndrome ») avec cholestase et hyperlipémie. Atteinte s'étant manifestée cliniquement par un ictère survenu au bout de 30 j de traitement intermittent pour dysménorrhée chez une femme d'une quarantaine d'années. Sensation de fatigue, urines foncées. Mise en évidence en IRM de calculs vésiculaires. L'imagerie met par ailleurs en évidence une rate légèrement augmentée de volume ainsi que des anomalies de la structure hépatique sous la forme de petites lésions localisées. A la biopsie, petites zones de nécrose avec aspect granulomateux. Infiltration de cellules interstitielles et hyperplasie du tissu fibreux. Bilan immunologique et recherche d'auto-anticorps négative. Augmentation marquée du cholestérol total et des triglycérides à côté de l'augmentation des transaminases et de l'hyperbilirubinémie. Persistance prolongée de ces anomalies malgré l'arrêt du traitement par ibuprofène. *Xie W et al. Vanishing bile duct syndrome with hyperlipidemia after ibuprofen therapy in an adult patient: a*

*case report. BMC Gastroenterology. déc 2018;18(1):142. DOI :10.1186/s12876-018-0869-9*

### **TICAGRELOR (Bri-lique®)**

**Dyspnée - Pneumologie**  
Associée à une respiration de type Cheyne-Stokes chez un patient âgé de 65 ans. Survenue dans les heures suivant l'initiation du traitement par ticagrélor associé à l'aspirine après chirurgie de revascularisation coronaire d'une dyspnée qui a continué à se manifester ensuite sous ce traitement, puis apparition d'épisodes d'apnée pendant le sommeil associés à des épisodes de dyspnée pendant la journée surtout liés à l'effort. EEG de sommeil réalisé au bout de 2 mois, confirmation d'un syndrome d'apnée du sommeil. Remplacement du ticagrélor par le clopidogrel avec amélioration dans les 3 jours de la dyspnée. EEG de sommeil réalisé 8 jours après l'arrêt du ticagrélor redevenu quasi normal. 2ème cas rapporté d'apnée du sommeil induit par le ticagrélor. La dyspnée par elle-même est par contre un effet indésirable du ticagrélor déjà reconnu dans les essais cliniques puis confirmé par des données pharmacoépidémiologiques. Rôle possible de l'inhibition des

récepteurs P2Y<sub>12</sub> pouvant être responsable d'une stimulation de fibres vagales non myélinisées de type C au niveau bronchique.

*Lamberts V et al. Dyspnea or Cheyne–Stokes respiration associated with Ticagrelor?*

*Sleep Medicine. mars*

*2018;43:4-6.*

*DOI :10.1016/j.sleep.2017.0*

*9.033*