



Bulletin d'information en pharmacovigilance de Nouvelle-Aquitaine

Attention à
l'utilisation
prolongée des
IPP

P.2

Pipéracilline,
Pipéracilline-
Tazobactam, et
LHH ou SAM

P.4

Permanganate de
potassium et
risque de brûlure
cutanée grave

P.5

IATROSTAT :
étude sur les
hospitalisations
pour EI
médicamenteux
P.7

L'énigme de la pharmacovigilance :

Dr Marion ALLOUCHERY, Dr Sylvie FAVRELIÈRE, Centre de
pharmacovigilance de Poitiers

Le fer, vraiment bon à tout faire ?

Mr F., suivi pour un cancer colorectal, a reçu une perfusion de FERINJECT® 1 gramme (carboxymaltose ferrique) dans un contexte de dénutrition. Deux jours plus tard, le bilan biologique retrouve une hypophosphatémie à 0,9 mmol/L (valeur normale avant l'injection), d'aggravation progressive avec un nadir à 0,51 mmol/L. Cette hypophosphatémie nécessite l'introduction d'un traitement IV par PHOCYTAN® jusqu'à 8 ampoules/jour. Les dosages de la PTH et de la vitamine D sont normaux. La phosphaturie est augmentée à 66 pg/mL.

Votre pharmacovigilant évoque le rôle du FERINJECT® dans la survenue de l'hypophosphatémie. A votre avis, pour quelles raisons ?

Pancréatite aiguë
médicamenteuse :
un diagnostic
d'exclusion

P.8

Attention à l'utilisation prolongée des inhibiteurs de la pompe à protons : risque d'hypomagnésémie

Dr Virginie FULDA, Dr Paola SANCHEZ-PENA, Centre de pharmacovigilance de Bordeaux

La survenue d'une hypomagnésémie en lien avec un traitement par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) est rapportée depuis de nombreuses années (1-6), confirmée par des études sur des effectifs importants (1,8) avec différentes alertes sanitaires dans plusieurs pays dont les Etats-Unis, le Canada et la Nouvelle Zélande (9-11). Dans son rapport d'évaluation sur l'utilisation des IPP en France de 2020 (12), la commission de transparence de la HAS identifie l'hypomagnésémie comme un des risques importants liés aux IPP (toutes spécialités confondues) avec la nécessité d'homogénéiser l'information disponible dans les différentes monographies. Plusieurs études suggèrent qu'il s'agirait d'un effet de classe (1,2,4,6) qui pourrait impliquer des défauts d'absorption du magnésium au niveau de l'intestin grêle avec une altération du fonctionnement du canal « *Transient Receptor Potential cation channel subfamily M member 6* » (TRPM6) (1,2,6). Cette altération serait plus importante lors d'un traitement prolongé. La carence en magnésium induirait également un dysfonctionnement de la parathyroïde avec une hypoparathyroïdie, ce qui pourrait altérer de façon parallèle la régulation des concentrations de calcium (13,14) et une hypokaliémie par l'activation du canal potassique de la branche ascendante de l'anse de Henlé, entraînant la perte urinaire de potassium (4,15).

En cas d'hypomagnésémie sous IPP, du fait du mécanisme pharmacologique à l'origine de cet effet indésirable, la récurrence de l'hypomagnésémie reste possible après réintroduction de l'IPP en cause (7), de même qu'avec les autres IPP (3). En revanche, avec les antihistaminiques H2, médicaments pour lesquels le recul est important, cet effet n'est pas décrit dans la littérature à ce jour, constituant ainsi une alternative thérapeutique (2).

Parmi les complications graves de l'hypomagnésémie, on retrouve des complications neurologiques et cardiaques telles que les convulsions, les syndromes cérébelleux et les arythmies cardiaques (16,17). Au cours de l'année 2022, deux cas cliniques graves ont attiré notre attention au CRPV de Bordeaux:

- Un patient de 62 ans traité par IPP, ésoméprazole puis lansoprazole pendant au moins 2 ans, pour un ulcère gastrique et également atteint d'une maladie de Crohn, présente des crises convulsives à 3 reprises. Le bilan étiologique lors du premier épisode reste négatif (cependant sans dosage plasmatique du magnésium), un traitement antiépileptique est alors mis en place. Un an plus tard, il présente une crise convulsive dans un contexte de vomissements sur pancréatite aiguë expliquée par un sous-dosage plasmatique du traitement antiépileptique lacosamide, retrouvé en dessous du seuil de détection (toujours sans dosage du magnésium). Deux mois plus tard, une 3^e crise convulsive tonico-clonique généralisée survient malgré le traitement antiépileptique accompagnée d'un syndrome cérébelleux (marche ataxique, élargissement du polygone de sustentation, nystagmus multidirectionnel). Les explorations biologiques retrouvent une hypomagnésémie profonde < 0,25 mmol/L (Normes du laboratoire : 0,66-1,07 mmol/L). Les IPP sont alors arrêtés et relayés par de la cimétidine avec supplémentation en magnésium. Une régression partielle progressive des troubles neurologiques sans récurrence de crise convulsive est notée.
- Une patiente de 73 ans est hospitalisée à plusieurs reprises depuis 4 ans, pour exploration de vomissements avec vertiges et troubles ioniques. Elle est traitée entre autres par rabéprazole au long cours. En février 2022, elle est admise à nouveau aux urgences pour vomissements et douleurs abdominales depuis 48 heures, adressée par son médecin traitant. Le bilan biologique de ville montre une hypocalcémie et une hypomagnésémie. A l'entrée, l'examen clinique montre un nystagmus horizontal gauche /droite ; le bilan biologique à l'entrée retrouve une hypomagnésémie à 0,63 mmol/L, une calcémie corrigée normale, une calciurie et une magnésurie effondrées. Le tableau neurologique et gastro-intestinal régresse après l'arrêt de l'IPP, sous supplémentation par magnésium.

L'utilisation au long cours des IPP expose à des effets indésirables graves qui restent difficiles à identifier. En pratique, en cas de traitement depuis plus de 3 mois, il est important de réévaluer leur intérêt selon le rapport bénéfice/risque individuel. Des outils d'aide et des algorithmes de déprescription des IPP existent, tel que celui présenté dans la fiche de bon usage des IPP publiée par la HAS en 2022 (18), mais leur utilisation reste à encourager en France.

Références :

- (1) Broeren MA *et al.*, Hypomagnesemia induced by several proton-pump inhibitors. *Ann Intern Med* 2009;151:755-6.
- (2) Cundy T *et al.*, Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:38-41.
- (3) Epstein M *et al.*, Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2006;355:1834-6.
- (4) Hoorn EJ *et al.*, A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Am J Kidney Dis* 2010 ;56:112-6.
- (5) Shabajee N *et al.*, Omeprazole and refractory hypomagnesaemia. *BMJ* 2008;337:a425.
- (6) Regolisti G *et al.*, Severe hypomagnesemia during long-term treatment with a proton pump inhibitor. *Am J Kidney Dis* 2010;56:168-74.
- (7) Gau JT *et al.*, Uses of proton pump inhibitors and hypomagnesemia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:553-9.
- (8) Liao S *et al.*, Does the use of proton pump inhibitors increase the risk of hypomagnesemia: An updated systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e15011.
- (9) Food and Drug Administration. Proton pump inhibitor drugs (PPIs): Drug Safety Communication March 2011 - low magnesium levels can be associated with long-term use. Accessible à <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-low-magnesium-levels-can-be-associated-long-term-use-proton-pump> (consulté le 30/09/22)
- (10) New Zealand Government. Omeprazole and risk of hypomagnesaemia. *Prescriber Update* 2010;31:13-4.
- (11) Santé Canada. Bulletin canadien des effets indésirables : Les inhibiteurs de la pompe à protons et l'hypomagnésémie. Juillet 2011.
- (12) HAS, Commission de la Transparence, Rapport d'évaluation des inhibiteurs de la pompe à protons (spécialités et génériques. Septembre 2020. Accessible à https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_reevaluation_ipp_avisdef_cteval493.pdf, (consulté le 30/09/22)
- (13) Paunier L *et al.*, Primary hypomagnesemia with secondary hypocalcemia in an infant. *Pediatrics* 1968;41:385-402.
- (14) Anast CS *et al.*, Evidence for parathyroid failure in magnesium deficiency. *Science* 1972;177:606-8
- (15) Agus ZS *et al.*, Hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1616-22.
- (16) Whang R *et al.*, Magnesium homeostasis and clinical disorders of magnesium deficiency. *Ann Pharmacother.* 1994;28:220-226.
- (17) Kamm CP *et al.*, Hypomagnesemia-induced cerebellar syndrome—A distinct disease entity? Case report and literature review. *Front Neurol.* 2020;11:968.
- (18) HAS. Fiche de bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Septembre 2022. https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=p_3372982 (consulté le 02/11/22)

Pipéracilline, Pipéracilline-Tazobactam et Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) ou Syndrome d'activation macrophagique (SAM)

Dr Ghada Miremont-Salamé, Centre de pharmacovigilance de Bordeaux

La pipéracilline est à rajouter à la liste des médicaments pouvant être à l'origine d'un syndrome d'activation macrophagique (SAM) ou Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH). La monographie des spécialités de Pipéracilline et de Pipéracilline - Tazobactam a été modifiée en 2021 avec ajout dans les Mises en garde spéciales et précautions d'emploi de la mention "*des cas de LHH ont été rapportés chez des patients traités par pipéracilline, souvent après un traitement de plus de 10 jours. La LHH est un syndrome potentiellement mortel consistant en une activation immunitaire pathologique caractérisée par les signes cliniques et les symptômes d'une inflammation systémique excessive. (p. ex. fièvre, hépatosplénomégalie, hypertriglycéridémie, hypofibrinogénémie, hyperferritinémie, cytopénies et hémophagocytose). Les patients développant des manifestations précoces d'une activation immunitaire pathologique doivent être immédiatement examinés. Si le diagnostic de LHH est établi, le traitement par pipéracilline doit être interrompu.*" (1)

Il existe des formes primitives ou familiales de LHH et des formes secondaires, les causes les plus fréquentes étant infectieuses, néoplasiques ou auto-immunes. Les causes médicamenteuses sont plus rares, les médicaments impliqués étant les anticancéreux, les immunosuppresseurs et les anti-infectieux (2-6).

Le terme de Syndrome d'activation macrophagique (SAM), plus utilisé en France et dans la littérature scientifique francophone, désigne en général la LHH secondaire ou réactionnelle (4). Le SAM peut compliquer ou révéler une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse, comme le Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (Syndrome DRESS, Drug reaction with hypereosinophilia and systemic symptoms) ; il peut également constituer un diagnostic différentiel du DRESS syndrome (5,6).

En conclusion, le SAM est un syndrome rare d'hyperinflammation pathologique avec une réponse immunitaire exacerbée, dont l'évolution peut être fatale. En cas de diagnostic de SAM avec suspicion d'une étiologie médicamenteuse, le médicament doit être arrêté. L'évolution est favorable à l'arrêt du médicament avec ou sans corticothérapie.

Références :

- (1) EMA. New product information wording - Extracts from PRAC recommendations on signals - Part 2. EMA/PRAC/548106/2021 (3.Piperacillin; piperacillin, tazobactam - Haemophagocytic lymphohistiocytosis (EPITT no 19676)), pp: 2-3.
- (2) Piette JC, et al., Drug-induced Hemophagocytosis. AM J Med 2002;112:592-593.
- (3) Fardet L, et al., Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. Arthritis Rheumatol. 2014;66:2613-2620.
- (4) Lambotte O, et al., Syndrome d'activation macrophagique. Hemophagocytic syndrome. La lettre de l'infectiologue 2007; XXII:N° 3 mai-juin:93-102.
- (5) Penel-Page M, et al., Pièges diagnostiques d'un syndrome d'activation macrophagique [Correctly adDRESS the cause of hemophagocytic lymphohistiocytosis]. Arch Pediatr. 2017;2:254-259.
- (6) Carter Febres M, et al., Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), an important and underrecognized HLH mimic: A case report. Pediatr Blood Cancer. 2021;68:e28657

Permanganate de potassium et risque de brûlure cutanée grave

Dr Hélène GENIAUX, Centre de pharmacovigilance de Limoges

Nous rapportons ici le cas d'un nourrisson qui a présenté une brûlure du 2^e degré des parties génitales à la suite d'une erreur médicamenteuse liée à l'utilisation du permanganate de potassium.

Il s'agit d'un petit garçon de 16 mois qui présente une dermite du siège depuis plusieurs semaines. Le médecin traitant a initialement prescrit des corticoïdes locaux et des antifongiques sans efficacité. Lors d'une nouvelle consultation, il prescrit BEPANTHEN® (dexpanthénol) pommade, une application/j et du permanganate de potassium. Il précise à la maman « à diluer dans un peu d'eau ». À l'officine, on délivre à la mère, les sachets de permanganate 0,5 g (photo 3) et on lui conseille « d'appliquer la poudre après avoir mouillé les fesses du nourrisson ».

Lors de l'application de la poudre, la douleur est intense, le petit garçon hurle et la maman lui donne immédiatement un bain. Devant une douleur persistante, elle appelle le 15 qui sous-estime la gravité et conseille de poursuivre la pommade BEPANTHEN® seule. Le soir même, elle se présente aux urgences pédiatriques, le nourrisson présente un œdème des parties génitales et une brûlure du second degré (photo 1). Il est pris en charge en service de chirurgie pédiatrique pour surveillance et traitement symptomatique. La cicatrisation sera heureusement sans séquelle au cours des semaines suivantes (photo 2).



Photo 1



Photo 2

Le permanganate de potassium, également connu sous le nom cristaux de Condy se présente sous la forme de petits cristaux de poudre violette (1). Il est parfois utilisé pour ses propriétés antiseptiques et désinfectantes au niveau de la peau et des muqueuses (dermatose aiguës, surinfections, eczéma) (1). Son usage nécessite une prudence extrême et le respect strict des conditions de dilution (1-2). En effet, ce puissant oxydant est extrêmement corrosif et peut provoquer des brûlures chimiques lorsqu'il entre en contact avec la peau.

En France, jusqu'en 2008, des comprimés de permanganate de potassium Lafran ont été commercialisés avec un statut de médicaments (3) mais les sachets de poudre COOPER® 0,25 et 0,5 g sont encore disponibles en pharmacie*. Ils disposent d'un statut de matière première à usage pharmaceutique, destinée à la réalisation de préparations magistrales, sur prescription médicale. Ils ne doivent pas être dispensés directement aux patients. En outre, le permanganate de potassium est classé « CMR », soit cancérogène, mutagène et toxique pour la reproduction et seule une pharmacie d'officine autorisée par l'ARS à la fabrication de préparations contenant une substance CMR peut réaliser la préparation.

En pratique, les sachets doivent être dilués dans de l'eau pour obtenir une solution à 0,1 % ; celle-ci sera de nouveau diluée à 0,01 % (1 pour 10 000) pour l'utilisation. La solution diluée doit s'utiliser en bain ou en application et il est important de ne pas maintenir la zone à traiter en contact avec la solution plus de 20 minutes (10 minutes pour les bébés) (1-3).



Photo 3

Des cas similaires de brûlures graves liés à un mauvais usage du permanganate de potassium ont été publiés, souvent chez des nouveau-nés ou des nourrissons. (4-7). Ce cas grave d'erreur médicamenteuse interroge la balance bénéfique/risque de l'utilisation du permanganate de potassium comme antiseptique chez des populations particulièrement fragiles alors que d'autres antiseptiques sont disponibles.

A la suite de ce cas, une communication du laboratoire a été adressée en juin 2022 aux pharmaciens d'officine ayant commandé des sachets de permanganate de potassium depuis le 1er janvier 2019, concernant ces risques d'effets indésirables graves (8).

** depuis, les laboratoires Cooper ont pris l'initiative d'arrêter la production des sachets (les pots resteront disponibles pour les préparations magistrales).*

Références :

- (1) Brayfield A. Martindale: The Complete Drug Reference. 40 th Revised edition. Pharmaceutical Press; 2020 4872 p.
- (2) Dorvault L'officine 1995 23e Edition.
- (3) ANSM. Répertoire des médicaments. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=60573773>
- (4) Riehemann AC, et al. Perianal ulcerations caused by potassium permanganate bath. Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete. 2010;61:435-8
- (5) Cartotto RC, et al. Chemical burns. Can J Surg. 1996;39:205-11
- (6) Dash S, et al. A Rare Case of Anal and Perianal Chemical Burn in a Child due to Potassium Permanganate Crystals. Drug Saf Case Rep. 2018;5:10
- (7) Veliskova M, et al. Burns of the external genitalia with potassium permanganate in the treatment of vulvovaginitis. Pediatrie pro Praxi 2017;18:311-312
- (8) ANSM. Poudre de permanganate de potassium COOPER : risque d'effets indésirables graves chez les enfants en cas de non dilution. Information destinée aux pharmaciens d'officine. Juin 2022

IATROSTAT : étude sur les hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux

Pr Marie-Laure LAROCHE, Centre de pharmacovigilance de Limoges

Le CRPV de Limoges a coordonné une étude nationale de pharmacovigilance à la demande l'ANSM, réalisée par le réseau des CRPV, pour évaluer le poids de la iatrogénie médicamenteuse conduisant à une hospitalisation en France. Présentée à l'ANSM en mai 2021, voici les principaux enseignements de cette étude. L'incidence des hospitalisations liées à la survenue d'un Effet Indésirable Médicamenteux (EIM) a augmenté de 136 % entre 2007 et 2018, passant de 3,6 % à 8,5 %. Ainsi, il est estimé qu'en France métropolitaine, environ 212 500 personnes ont été hospitalisées à cause d'un EIM dans un service de court séjour de spécialités médicales en 2018. Les hospitalisations liées à un EIM augmentent avec l'âge : 3,3 % chez les enfants (≤ 16 ans), 6,6 % chez les adultes (17 à 64 ans) et 10,6 % chez les aînés (≥ 65 ans). Après un mois de suivi, le taux de mortalité pour un EIM ayant conduit à l'hospitalisation a été estimé à 1,3 % ; ce chiffre était de 1,03 % en 2007. Le volume de consommation des médicaments ne semble pas un facteur explicatif, puisque sur la période 2007-2018, cette consommation a baissé de 4 %. En revanche, le profil des patients et le type de médicaments impliqués dans la survenue de ces EIM pourraient expliquer cette augmentation. En effet, on voit apparaître des hospitalisations en lien avec de nouvelles classes pharmacologiques, en particulier les thérapies ciblées, les anticoagulants oraux directs et les antidiabétiques de type incrétinomimétiques. On observe également un certain nombre d'hospitalisations consécutives à la prise d'antalgiques opioïdes. Il en découle un profil d'effet indésirable modifié, avec toujours des manifestations hémorragiques (8,8 %) en premier lieu, mais également des atteintes hématologiques (6,5 %), des insuffisances rénales aiguës (6,3 %), des troubles hydro-électrolytiques (6,0 %) et des chutes (5,2 %).

L'étude IATROSTAT avait aussi pour objectif de faire un recueil exhaustif des cas et d'estimer si les cas d'hospitalisation pour EIM étaient évitables, après une analyse de la conformité de l'utilisation des médicaments selon les recommandations. Il a été estimé que 16,1 % des EIM conduisant à une hospitalisation auraient pu être évités si le médicament en cause avait été utilisé par les professionnels de santé et les patients conformément aux recommandations. Les principales situations de non-conformité étaient le non-respect de la dose ou de la durée d'utilisation (27,9 %), d'une mise en garde (23,2 %) ou d'une précaution d'emploi (18,6 %). Il n'y a eu aucun cas de non-respect d'une contre-indication dans cette étude. Le plus souvent, l'automédication inappropriée ou le mésusage volontaire par le patient sont en cause dans la survenue de l'EIM (11,6 %). Enfin, dans 9,6 % des cas, les erreurs médicamenteuses étaient la raison d'une hospitalisation évitable.

Au total, les résultats de cette étude doivent conduire à engager une réflexion approfondie sur des actions de prévention sur les classes médicamenteuses à risque et sur une information claire sur le bon usage des médicaments mise à la disposition des professionnels de santé et des patients.

Le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance remercie très chaleureusement les chefs de service et l'ensemble des équipes des établissements de santé ayant accepté de participer à cette étude.

Pour plus d'informations :

Laroche ML, Gautier S, Polard E, Rabier MB, Chouchana L, Lebrun-Vignes B, Faillie JL, Petitpain N, Lagarce L, Jonville-Bera AP; IATROSTAT study group. Incidence and preventability of hospital admissions for adverse drug reactions in France: A prospective observational study (IATROSTAT). Br J Clin Pharmacol. 2022 Aug 24

Article en accès libre : <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.15510>

Rapport disponible : <https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2022/05/rapport-IATROSTAT-version-definitive-02-mai-2022.pdf>

Pancréatite aiguë médicamenteuse : un diagnostic d'exclusion

Dr Nassir MIRFENDERESKI, Centre de pharmacovigilance de Poitiers

La pancréatite aiguë est une affection potentiellement grave, fréquente, dont l'incidence varie entre 5 et 100 pour 100 000 habitants selon les pays et qui est en constante augmentation depuis les dernières décennies (1). Le diagnostic d'une pancréatite aiguë repose sur la présence d'au moins deux des critères suivants : douleurs abdominales caractéristiques, augmentation de la lipasémie à 3 fois la normale (3N), imagerie évocatrice (2).

Parmi les deux principales causes de pancréatite aiguë, figurent l'alcoolisme chronique (pendant une durée d'au moins 5 ans) ou la présence d'une lithiase biliaire. D'autres étiologies plus rares sont également possibles (hypertriglycéridémie >10g/L, hypercalcémie, traumatisme, infection, cancer, ...). L'hypothèse iatrogène reste un diagnostic d'exclusion. En effet, une cause médicamenteuse est retrouvée dans seulement 0,5 à 3 % des cas, mais la fréquence peut être différente en fonction des populations : par exemple une cause médicamenteuse est plus fréquente chez les jeunes enfants car les autres étiologies sont plus rarement présentes (3).

Les mécanismes physiopathologiques évoqués lors d'une pancréatite aiguë médicamenteuse ne sont pas totalement établis. Ces mécanismes proposés semblent multiples et différents selon les molécules ou les classes médicamenteuses : immuno-allergie (mercaptopurine, azathioprine), toxicité directe du médicament sur les cellules pancréatiques (asparaginase, sulfaméthoxazole, diurétiques, métronidazole), accumulation de métabolites toxiques (acide valproïque, tétracyclines), ischémie (azathioprine), thrombose intravasculaire (œstrogènes), spasme du sphincter d'Oddi par un effet agoniste sur les récepteurs Mu (opioïdes) ou encore augmentation de la viscosité du suc pancréatique (corticoïdes). Par conséquent, les délais de survenue des pancréatites aiguës médicamenteuses peuvent être variables, de quelques jours à plusieurs mois et une augmentation posologique récente d'un traitement pris au long cours peut favoriser la survenue d'une pancréatite aiguë en cas de mécanisme dose-dépendant (accumulation de métabolites toxiques par exemple) (4).

Différentes classifications de médicaments impliqués dans une pancréatite aiguë ont été proposées en se basant sur l'analyse des données de la littérature scientifique principalement sous forme de cas rapportés. Les médicaments ont été classés en fonction de cas publiés avec un délai de survenue compatible, une amélioration à la suite de l'arrêt, une réapparition des symptômes après la réintroduction et l'absence d'autres étiologies). Après analyse, 213 principes actifs répondent au moins partiellement à ces critères et, parmi les 45 médicaments remplissant tous ces critères, les plus cités sont asparaginase, acide valproïque, azathioprine, didanosine, mercaptopurine, pentamidine, métronidazole, érythromycine, mésalamine, sulfaméthoxazole (5,6).

Les CRPV disposent également d'une base de données bibliographique de toxicité pancréatique des médicaments (Pancreatox®) qui leur permet d'analyser de façon la plus complète possible chaque cas (7).

En conclusion, le diagnostic de pancréatite aiguë médicamenteuse doit être évoqué en l'absence d'une étiologie plus fréquente c'est-à-dire l'alcoolisme et la présence d'une lithiase biliaire. Votre CRPV est également à votre disposition pour répondre à toutes vos questions sur le rôle d'un ou plusieurs médicaments dans la survenue d'une pancréatite aiguë chez un patient. Afin de mieux vous répondre et de documenter le cas, n'hésitez pas à transmettre à votre CRPV une chronologie la plus précise possible de l'histoire de la maladie (date de début des douleurs abdominales et du dosage de la lipasémie) ainsi qu'un bilan biologique (avec notamment la triglycéridémie, la calcémie, le bilan hépatique), les différentes étiologies recherchées et enfin l'historique médicamenteux du patient (incluant la date de début et éventuellement la fin des traitements et les changements de posologie récents).

Références :

- (1) Meczker Á, et al. Analysis of 1060 Cases of Drug-Induced Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2020 ;159:1958-1961.e8.
- (2) Banks PA, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62:102-11.
- (3) Nitsche CJ, et al. Drug induced pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24:143-55.
- (4) Zheng J, et al. Drug-induced pancreatitis: An update. *Arab J Gastroenterol*. 2019 D;20:183-188.
- (5) Badalov N, et al. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 2007;5:648-661.
- (6) Wolfe D, et al. Drug induced pancreatitis: a systematic review of case reports to determine potential drug associations. *PLoS One*, 2020;15:e0231883.
- (7) Pancréatox, base de données bibliographiques des atteintes pancréatiques et des médicaments responsables.

RÉPONSE

Un jeune garçon de 10 ans, suivi pour un lymphome de Burkitt, présente une cyanose des extrémités et une décompensation respiratoire avec oxygénorequérance dans les suites de la 1^{ère} cure de chimiothérapie selon le protocole COP (associant cyclophosphamide, vincristine et prednisone). Il a également reçu un traitement par FASTURTEC® (rasburicase) en prévention du syndrome de lyse tumorale.

Le bilan biologique met en évidence une méthémoglobinémie à 10,7 % (N<1 %) associée à une anémie hémolytique à 6,8 g/dL. Il n'y a pas de déficit en G6PD.

La mise en place d'une oxygénothérapie à haute concentration conduit à une amélioration progressive du tableau clinique. Une nouvelle cure de chimiothérapie selon le protocole COP a été administrée sans récurrence des symptômes.

Parmi les médicaments administrés chez cet enfant, lequel est le plus suspect selon vous ?

Dr Nassir MIRFENDERESKI, Dr Marion ALLOUCHERY, Centre de pharmacovigilance de Poitiers

Sur le plan chronologique, la rasburicase est le médicament le plus suspect. En effet, les cytotoxiques ont été réadministrés sans récurrence de la symptomatologie. Par ailleurs, la survenue de méthémoglobinémie est bien décrite avec la rasburicase.

Pour rappel, la méthémoglobine est incapable de transporter efficacement l'oxygène. Dans la méthémoglobine, le fer de l'hème est oxydé (Fe^{3+}), ce qui donne au sang une couleur brun chocolat caractéristique. Environ 3 % de l'hémoglobine est oxydé quotidiennement en méthémoglobine, mais immédiatement réduit par un système enzymatique reposant essentiellement sur l'activité de la cytochrome b5 réductase-NADH dépendante.

Les signes cliniques se manifestent lorsque le taux de méthémoglobinémie est supérieur à 10 %. La cyanose cutanéomuqueuse est le symptôme prédominant. En fonction de l'importance de la méthémoglobinémie, des signes cardio-vasculaires (tachycardie, collapsus), des signes pulmonaires (dyspnée, voire arrêt respiratoire) et des signes neurologiques (asthénie, vertiges, somnolence, coma), peuvent être associés.

La méthémoglobinémie peut résulter d'une intoxication (notamment par les nitrites, entrant dans la composition de « poppers », les nitrates utilisés comme engrais, et les chlorates), d'une anomalie structurelle de l'hémoglobine, ou encore d'un déficit du système enzymatique intervenant dans la protection de l'hémoglobine contre l'oxydation (1). Certains médicaments, par leurs propriétés oxydantes, peuvent également favoriser la survenue d'une méthémoglobinémie, en particulier les sulfamides antibactériens, certains anesthésiques locaux (prilocaine), la dapsonne (utilisée notamment dans certaines maladies auto-immunes), le métoclopramide (antagoniste dopaminergique antiémétique), la primaquine (antipaludéen) ou encore la rasburicase (FASTURTEC®) utilisée en onco-hématologie dans la prévention du syndrome de lyse tumorale.

La survenue d'une méthémoglobinémie est décrite dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de FASTURTEC®. La rasburicase est un agent uricolytique puissant qui transforme l'acide urique (issu de la lyse tumorale) en allantoïne, aboutissant à la formation de peroxyde d'hydrogène, un puissant agent oxydant qui favorise l'oxydation du fer de Fe^{2+} en Fe^{3+} et la production de méthémoglobine (2). La méthémoglobinémie survient chez moins de 1 % des patients traités (3). Néanmoins, au vu de la gravité du tableau clinique, les patients traités par rasburicase doivent faire l'objet d'un suivi attentif à la recherche de tout signe de méthémoglobinémie (4) ou d'un facteur de risque identifié de méthémoglobinémie comme le déficit en G6PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase, enzyme qui permet la synthèse de NADPH, impliqué dans la réduction de la méthémoglobine) (5). Dans le cas de cet enfant, la recherche d'un déficit en G6PD s'est avérée négative. La survenue d'une méthémoglobinémie dans les suites de l'administration de rasburicase contre-indique la réintroduction de cette dernière.

Références :

- (1) Wajcman H. Méthémoglobinémies et sulfhémoglobinémies. EMC - Hématologie. 2021;3(3):1-11.
- (2) RCP FASTURTEC®.
- (3) Ahmed M, Sanchez T, Norgbe S, Picking CR, Millner PG. Rasburicase-Induced Methemoglobinemia. Cureus. 2021;13(4):e14406.
- (4) Sherwood GB, et al. Rasburicase-induced methemoglobinemia: case report, literature review, and proposed treatment algorithm. Clin Case Rep. 2016;4:315-9.
- (5) Cheah C, et al. Rasburicase Causing Severe Oxidative Hemolysis and Methemoglobinemia in a Patient with Previously Unrecognized Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. Acta Haematol 2013;130:254-259.

CONTACT

CRPV de Limoges - CHU -
Centre de Biologie et de Recherche en Santé
2, avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex

Tél. : 05 55 05 67 43
Fax : 05 55 05 62 98



Courriel :
pharmacovigilance@chu-limoges.fr

NOTRE SITE INTERNET :

www.pharmacovigilance-limoges.fr

Déclarez-nous vos effets indésirables sur
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/formulaire/effet-indesirable>
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/demande-de-renseignements>

Abonnez-vous à notre bulletin sur
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/bulletin-dinformation>

Pour se désinscrire de la lettre d'information
www.pharmacovigilance-limoges.fr/se-desabonner
Conformément à loi Informatique et Liberté du 06/01/1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données vous concernant (Articles 39 et 40).

CONTACT

CRPV de Bordeaux -
Hôpital Pellegrin - Bât 1A Nord
CHU Bordeaux
33076 Bordeaux Cedex

Tél : 05 56 79 55 08
Fax : 05 57 57 46 60

Courriel :
pharmacovigilance@u-bordeaux.fr
pharmacovigilance@chu-bordeaux.fr

Site internet :
<https://www.pharmacobx.fr/equipes/centre-regional-pharmacovigilance-crpv>

CONTACT

CRPV de Poitiers
Vie La Santé, Porte 5, 1^{er} Etage
CHU Poitiers
86021 Poitiers Cedex

Tél : 05 49 44 38 36 (LD)
Fax : 05 49 44 38 45

Courriel :
pharmaco.clin@chu-poitiers.fr

Les Centres de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments de Bordeaux, Limoges et Poitiers ont pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance dont ils dépendent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011).