

Echos de Pharmacovigilance



N° 16

DÉCEMBRE
2016

DANS CE NUMÉRO :

**Alertes des
autorités de
Santé** **PI-3**

**Méthadone et
œdème : une
étiologie médi-
camenteuse
peu connue** **P 2**

**Thrombopathie
induite par les
inhibiteurs de
la recapture de
la sérotonine
(IRS) et saigne-
ments** **P 3**

**Vous nous avez
rapporté ...** **P 4**

COMITÉ DE RÉDACTION :

Médecins et pharmaciens
des Centres Régionaux
de Pharmacovigilance
d'Alsace, de Bourgogne,
de Champagne-Ardenne,
de Franche-Comté et de
Lorraine.

EDITO



L'actualité de cette fin d'année 2016 a été marquée par la sortie du film d'Emmanuelle Bercot " La fille de Brest". Sans revenir sur les considérations et les différentes étapes aboutissant à ce scandale sanitaire, cette importante page de notre histoire doit surtout nous rappeler une chose essentielle : notre système de pharmacovigilance est avant tout basé sur la déclaration d'effets indésirables potentiellement dus à un médicament. Sans la déclaration spontanée des professionnels de santé et des patients, nous ne pouvons détecter ni étudier un signal nous alertant du danger potentiel ou avéré d'une prise médicamenteuse. Il est donc essentiel que tous les professionnels de santé, les associations de patients et les patients eux-mêmes soient conscients de l'importance de ces déclarations afin de permettre aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance de faire remonter ces alertes dans un but de protection de la population.

CRPV de Franche-Comté

Alertes des Autorités de Santé

BON USAGE ☺

Colchicine : rappel des règles de bon usage, nouveau schéma posologique.

De nouveaux cas d'effets indésirables graves, dont certains d'issue fatale, ont conduit à élaborer un nouveau schéma posologique avec réduction de la dose de charge lors de l'initiation du traitement. Ainsi, lors de la prise en charge précoce (jusqu'à 36 heures) d'un accès de crise aiguë de goutte, la posologie est de 1 à 2 mg par jour au maximum pendant 3 jours, puis de 1 mg par jour, tout en privilégiant la posologie la plus faible possible (1 mg par jour). Dans tous les cas, il est impératif de ne pas dépasser 1 mg par prise. Les recommandations de l'European League Against Rheumatism (EULAR) sont encore plus strictes avec 1 mg dès la crise puis 0.5 mg dans l'heure suivante.

Idélalisib (Zydelig®) : actualisation des recommandations (suite aux résultats de 3 essais cliniques ayant souligné un nombre élevé de décès par infections). La prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* en cours de traitement par idélalisib doit être poursuivie pendant 2 à 6 mois après la fin du traitement, en tenant compte des facteurs de risque (corticothérapie, neutropénie). Pour le **CMV**, une surveillance renforcée (suivi de la virémie) est recommandée et l'arrêt du

traitement doit être envisagé en cas d'infection confirmée. Un traitement préventif doit accompagner une éventuelle reprise d'idélalisib.

Méthotrexate par voie orale : une seule fois par semaine !

La posologie doit être rédigée en « mg par semaine » **et** en « nombre de comprimés par semaine ». Les patients âgés ou présentant des troubles cognitifs sont plus souvent concernés par des erreurs de prise. Le recours à une administration sous cutanée est à envisager chez ces patients si l'indication est autorisée.

MEOPA (Antasol® Entonox® Kalinox® Oxynox®) : respecter les règles de bon usage de ces médicaments !

L'administration doit être faite par un **professionnel de santé spécifiquement formé et nécessite une surveillance continue du patient**. La durée maximale est de 60 minutes en continu par jour, et en cas de répétition, ne doit pas dépasser 15 jours. Une administration répétée ou prolongée peut conduire à une atteinte hématologique (par inhibition de la méthionine synthétase et déficit en vitamine B12), ainsi qu'à la survenue d'abus ou de dépendance. Il convient également de ne pas confondre le MEOPA avec d'autres gaz médicaux (oxygène en particulier).



Alertes suites...

EFFETS
INDESIRABLES

Implant contraceptif sous cutané à base d'étonogestrel (Nexplanon®) : risque de migration du dispositif hors de son site d'implantation.

Des cas de migration de Nexplanon® dans les vaisseaux sanguins et la paroi thoracique ayant été rapportés, il est demandé de vérifier après la pose que l'implant est palpable sous la peau. Dans le cas où l'implant n'est pas palpable, il doit être recherché par imagerie (radiographie voire scanner, échographie ou IRM), y compris au niveau thoracique. Après localisation, son retrait est recommandé, si besoin par intervention chirurgicale ou par voie endovasculaire. Pour limiter ce risque, il est recommandé aux professionnels de santé d'être correctement formés aux gestes d'implantation et de retrait, en privilégiant une formation pratique avec manipulation du dispositif.

Aprémilast (Otezla®), traitement du rhumatisme psoriasique ou du psoriasis) : risque d'idées et de comportement suicidaire mis en évidence après commercialisation et dans les études cliniques contrôlées. Il est recommandé d'évaluer/réévaluer le rapport bénéfice-risque de ce traitement chez les patients ayant des antécédents psychiatriques (notamment dépressifs) et d'arrêter le traitement en cas de symptômes psychiatriques ou d'idées suicidaires.

Méthadone et œdème : une étiologie médicamenteuse peu connue

La Méthadone agit au niveau du système nerveux central en tant qu'agoniste des récepteurs opioïdes de type μ . Son profil pharmacodynamique est équivalent à celui de la morphine. Elle est indiquée dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Comme les autres opiacés, elle possède des propriétés analgésiques et antitussives et peut entraîner un syndrome de dépendance pharmacologique. D'après le résumé des caractéristiques du produit, les recommandations actuelles concernant la dose d'entretien sont de 60 à 100 mg par jour à adapter en fonction du patient. En plus de la constipation et de l'hypersudation, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les éruptions cutanées et les œdèmes (notamment au niveau des membres inférieurs), toutefois moins connus.

Dans la littérature, des cas d'œdèmes sont effectivement décrits après prise de méthadone¹⁻⁸ et une trentaine de cas sont rapportés à ce jour dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, avec la Méthadone considérée comme le seul médicament suspect dans 60% d'entre eux⁴.

D'après les données issues de la littérature, ce sont des œdèmes bénins et réversibles. Le délai d'apparition par rapport à la date d'instauration du traitement est variable, mais il est en moyenne de 3 à 6 mois. Ils sont réfractaires aux diurétiques mais les corticoïdes seraient potentiellement efficaces. Il s'agit d'œdèmes dose-dépendants. Dans les cas décrits la posologie de méthadone est diminuée ou le traitement est stoppé. L'évolution constatée des œdèmes est alors favorable.

Le mécanisme exact de la formation de ces œdèmes reste non précisé mais O'Connor et al.³, du fait de l'inefficacité des diurétiques, ont émis l'hypothèse d'un mécanisme physiopathologique au niveau du derme et du tissu sous cutané similaire à celui des angioœdèmes. Ils notent que quelques cas d'angioœdèmes sous opioïdes ont été rapportés. Le mécanisme serait une stimulation du relargage d'histamine par les polynucléaires basophiles. L'histamine se fixerait sur les récepteurs spécifiques H_1 et entraînerait une augmentation de la perméabilité vasculaire. Dans ce cas, les anti-histaminiques H_1 pour-

raient avoir un rôle bénéfique. Le mécanisme exact de la formation de ces œdèmes reste inconnu à ce jour mais une meilleure connaissance de la pharmacologie de cette molécule permettrait peut-être de pouvoir l'élucider. La notion de dose dépendance et le fait que ces œdèmes soient réfractaires aux diurétiques permettent d'orienter le diagnostic en faveur du rôle potentiel de la Méthadone.

En pratique, devant ce type de symptôme, la conduite à tenir est, en l'absence de toute étiologie précise, la réduction de la dose journalière de Méthadone. Devant l'absence de consensus à ce sujet, la diminution de la posologie se fera au cas par cas, en fonction de la tolérance du patient ainsi que de la gravité des œdèmes. Si aucune amélioration n'est remarquée suite à cette réduction de dose, l'arrêt total du traitement par méthadone est préconisé avec discussion autour d'une prise en charge thérapeutique alternative acceptable pour le patient et le soignant.

CRPV de Champagne-Ardenne

1. Kharlamb V, Kourlas H. Edema in a patient receiving methadone for chronic low back pain. *Am J Health Syst Pharm.* 2007 Dec 15;64 (24):2557-60.
2. Mahé I, Chassany O, Grenard AS, Caulin C, Bergmann JF. Methadone and edema: a case-report and literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004 Feb;59(12):923-4.
3. O'Connor LM, Woody G, Yeh HS, Manny I, Dhopes V. Methadone and edema. *J Subst Abuse Treat.* 1991;8(3):135-5.
4. Sarica A, Servettaz A, Abou Taam M, Herlem E, Carlier C, Trenque T. Methadone et œdèmes : un cas rapport. *Presse Med.* 2015 May;44 (5):552-4.
5. Longwell B, Betz T, Horton H, Witte CL, Witte MH. Weight gain and edema on methadone maintenance therapy. *Int J Addict.* 1979 Apr;14 (3):329-35.
6. Betz TG. Letter: Facial edema, heroin and methadone. *Am Fam Physician.* 1975 Aug;12(2):27.
7. Dawson C, Paterson F, McFatter F, Buchanan D. Methadone and oedema in the palliative care setting: a case-report and a review of the literature. *Scott Med J.* 2014 Mar 27.
8. Gardner-Nix J. Opioids causing peripheral edema. *J Pain Symptom Manage.* 2002. 23:453-455.

EN BREF

- La Méthadone peut être responsable d'œdèmes initialement en position déclive, bénins mais pouvant être importants et donc invalidants.
- Ces œdèmes sont dose dépendants et généralement réfractaires aux diurétiques.
- La baisse de la posologie de méthadone, l'utilisation d'antihistaminiques peuvent être bénéfiques.



Alertes suites...

Blinatoma b (Blincyto®) traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Phi négatif en rechute ou réfractaire : **risque de pancréatite.**

MESUSAGE ⚠

Hormone de croissance en association avec les inhibiteurs de l'aromatase ou les analogues de la GnRH pour retarder la puberté. Les inhibiteurs de l'aromatase (exémestane, anastrozole, létrozole) ne sont pas indiqués dans la population pédiatrique. Les analogues de la GnRH (leuproréline, triptoréline, goséréline, nafaréline, busaréline) sont indiqués chez l'enfant seulement dans les cas de puberté précoce. La puberté précoce est définie par le développement des caractères sexuels avant l'âge de 8 ans chez la fille et de 9 à 10 ans chez le garçon.

Topiramate (Epitomax®) et troubles de l'humeur
L'efficacité du topiramate n'est pas démontrée dans les troubles de l'humeur. Son utilisation expose à un risque d'effet indésirable grave ainsi qu'à un risque accru de malformation congénitale et de petit poids de naissance en cas d'exposition durant la grossesse.

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

CRPV de Lorraine

Thrombopathie induite par les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) et saignements

De nombreuses études indiquent que le risque hémorragique est majoré chez les patients traités par IRS (cf. « vous nous avez rapporté... » Echos de Pharmacovigilance n°9, oct 2014), particulièrement lors de co-administration d'AINS, anticoagulants, anti-agrégants plaquettaires. Il peut se traduire par des saignements cutanéomuqueux, (purpura, épistaxis, hématomes sous-cutanés, hémorragie sous conjonctivales). D'après plusieurs études épidémiologiques, les odds-ratio (OR) de saignements varient de 1,38 à 3,6. L'évaluation et la mesure de manifestations hémorragiques plus graves (gastro-intestinales, hémorragies en peropératoire, cérébrales) sont différentes selon leur survenue dans un contexte médical ou chirurgical.

Une revue de la littérature portant sur 153 000 patients indique que le risque **d'hémorragie digestive haute** est multiplié par 2 chez les patients traités par IRS seuls versus placebo¹. Cette augmentation du risque de saignements digestifs hauts a fait l'objet de nombreuses études dont une méta-analyse récente concernant 15 études cas-contrôles, relevant un OR de 1,66 (95% IC 1,44-1,92) sous IRS². Une méta-analyse concernant le risque **d'hémorragies intracrâniennes** sous IRS note un risque relatif de 1,51 (95% IC 1,26-1,81)³.

Le **risque hémorragique lors d'actes chirurgicaux** a été évalué différemment selon les études : augmentation des transfusions, diminution de l'hémoglobine dans une population bénéficiant d'une chirurgie de la hanche, nombre de ré-interventions chirurgicales⁴. Une méta-analyse⁵ s'intéressant au risque de saignement lors d'actes chirurgicaux orthopédiques ou mammaires note parmi 6 études une augmentation des saignements (per et péri-opératoires, augmentation des transfusions, pertes sanguines majorées, ré-interventions en raison de saignements post-opératoires).

Ce risque de saignements et d'hémorragies n'est pas pris suffisamment en compte du fait d'une absence d'information claire et complète.

Le mécanisme physiopathologique de ces complications hémorragiques impliquant les IRS est lié à l'inhibition de la recapture de la

sérotonine plaquettaire secondaire à l'inhibition de son transporteur membranaire.

Le rôle de la sérotonine dans l'agrégation et l'adhésion plaquettaire est multiple (agoniste de l'agrégation plaquettaire, potentialisation d'autres agonistes tels que : épinéphrine, Adénosine diphosphate (ADP), collagène et facteur tissulaire) et augmente le transfert intracellulaire de la GpIb α via l'enzyme de conversion du TNF α (TACE, ADAM17). Les complications hémorragiques des IRS ne sont pas seulement expliquées par une déplétion sérotoninergique mais aussi par l'inhibition des signaux extracellulaires dépendant de la sérotonine qui facilitent l'activation sérotoninergique. La sérotonine est également un puissant mais complexe vasoconstricteur. La corrélation du risque hémorragique sous IRS avec le degré d'affinité au récepteur est un sujet discuté par certains auteurs.

Les IRS sont ainsi à l'origine d'une thrombopathie acquise (diminution de l'agrégation induite par l'ADP, le collagène et la thrombine)

Une plus grande sensibilisation des prescripteurs et des patients est nécessaire ; la question d'une interruption transitoire d'un traitement par IRS (remplacé par un autre antidépresseur) en cas de chirurgie se pose clairement.

CRPV d'Alsace

1. Mort J, Aparasu R et al. Interaction between selective serotonin reuptake inhibitors and nonsteroidal antiinflammatory drugs : review of the littérature. *Pharmacother* 2006 ; 26(9) : 1307-13

2. Anglin R, Yuan Y et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal antinflammatory use : a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014 ; 109 : 811-9

3. Hackam DG, Mrkobrada M. Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: a meta-analysis. *Neurol* 2012 ; 79(18) : 1862-5

4. Schutte H, Jansen S et al. SSRIs Increase Risk of Blood Transfusion in Patients Admitted for Hip Surgery. *Plos One* 9 (5) : e95906, 2014.

5. Jeong B, Kim S. et al. Use of Serotonergic Antidepressants and Bleeding Risk in Patients Undergoing Surgery *Psychosomatics* 2014 ; 55 : 213-20.

EN BREF

- **Thrombopathie liée à l'inhibition de la recapture de la sérotonine plaquettaire secondaire à l'inhibition du transporteur membranaire.**
- **Effet indésirable peu connu.**



Vous nous avez rapporté...

Une patiente de 60 ans, aux antécédents de cholécystectomie pour lithias vésiculaire il y a un an, est hospitalisée pour douleurs épigastriques en barre. Un diagnostic de pancréatite aiguë est posé devant l'examen clinique, le bilan biologique (lipasémie à 7,5xN, ASAT à 10,6xN, ALAT à 4,4xN, GGT à 2,9xN et PAL normales). Les différents examens n'ont pas retrouvé d'élément en faveur d'une migration lithiasique (bili-IRM, écho-endoscopie). Devant l'évolution spontanément favorable, la patiente retourne à son domicile 3 jours plus tard.

Un peu plus d'un mois plus tard, elle est hospitalisée pour récurrence du tableau douloureux. Le diagnostic de pancréatite aiguë est posé (lipasémie à 10xN, ASAT à 2xN, ALAT, GGT et PAL normales). A l'interrogatoire, la patiente mentionne avoir présenté les douleurs environ 2 heures après la prise de Tussipax® (Codéine, Codéthyline). Elle se souvient que lors du premier épisode, elle avait également pris Tussipax® avant la survenue du tableau douloureux, ce qu'elle n'avait pas mentionné lors de la première hospitalisation.

Au vu de la négativité du bilan, l'hypothèse diagnostique retenue est une pancréatite aiguë par spasme du sphincter d'Oddi induit par la codéine, la codéthyline (ou l'éthylmorphine) contenus dans Tussipax®.

Les opiacés, et plus particulièrement la codéine et ses dérivés, augmentent la pression au niveau du sphincter d'Oddi aux doses thérapeutiques usuelles¹. Cliniquement, cet effet apparaît précocement après la prise (15 minutes à 2h dans l'étude de Druart-Blazy 2005²). Les cas cliniques rapportés concernent le plus souvent des patients cholécystectomisés. Ceci s'explique par l'absence de capacité de « réservoir » offerte par la vésicule biliaire augmentant ainsi la pression dans les canaux biliaires. L'autre hypothèse pourrait être une lésion nerveuse liée à l'acte chirurgical avec altération de la motilité du sphincter d'Oddi.

En pratique, il est indispensable de bien interroger les patients, cholécystectomisés ou non, lors de tout épisode de douleurs brutales évocatrices d'une pancréatite aiguë afin de rechercher la prise d'opiacés, même « cachés » comme dans les antitussifs (Codéine ex : Neocodion®) ou les antidiarrhéiques (Lopéramide ex : Imodium®).

1. Turkmen S, Buyukhatipoglu H, Suner A, Gokhan Apucu H, Ulas T. Prior cholecystectomy predisposes to acute pancreatitis in codeine prescribed patients. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2015; 5(2): 114-115.

2. Druart-Blazy A, Pariente A, Berthelemy P, Arotçarena R. The underestimated role of opiates in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction after cholecystectomy. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005;29(12):1220-3.

CRPV de Bourgogne

Nous vous souhaitons de Joyeuses Fêtes de Fin d'Année

Coordonnées

Le Centre de Pharmacovigilance de votre 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 au CRPV de votre région.

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.



Pour nous contacter en fonction de votre région

Alsace 03-88-11-64-80
fax : 03-88-11-67-26
pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr

Bourgogne 03-80-29-37-42
fax : 03-80-29-37-23
pharmacovigilance@chu-dijon.fr

Champagne-Ardenne 03-26-78-77-80
fax : 03-26-83-23-79
pharmacovigilance@chu-reims.fr
<https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/>

Franche-Comté 03-81-21-83-99
fax : 03-81-21-83-98
pharmacovigilance@chu-besancon.fr
<http://www.pharmacovigilance-fcomte.fr>

Lorraine 03-83-85-27-60
fax : 03-83-32-33-44
crpv@chru-nancy.fr
<http://crpv.chu-nancy.fr>

