

Echos De Pharmacovigilance

Régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand-Est

Edito

Chers lecteurs,

Le réseau des CRPV est mobilisé depuis le début de la campagne de vaccination contre la COVID-19 afin d'évaluer activement la sécurité des vaccins.

Depuis le 3 avril 2021, la Direction Générale de la Santé recommande la vaccination contre la COVID-19 des femmes enceintes à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse, avec un vaccin à ARNm (Comirnaty® ou Moderna®). Les femmes enceintes sont prioritaires dans l'accès aux vaccins, en particulier si elles présentent une pathologie ou si elles sont susceptibles d'être en contact dans leur activité professionnelle avec des personnes atteintes de la COVID-19 (DGS-URGENT N°2021-39).

L'étude Covacpreg a été lancée début mai 2021 par l'ANSM, en lien avec les CRPV. Dans le cadre du dispositif de surveillance renforcée des vaccins, cette étude a pour but d'évaluer leur sécurité d'emploi chez les femmes enceintes, à l'instar du suivi mis en place aux Etats-Unis et en Israël.

L'étude Covacpreg consiste en un suivi prospectif des grossesses post-vaccination jusqu'au terme. Les études réalisées à ce jour n'ont pas montré de conséquences sur le déroulement de la grossesse, mais ces données nécessitent d'être consolidées. Les renseignements collectés permettront d'enrichir les connaissances sur les vaccins contre la COVID-19 et leurs éventuels effets indésirables durant la grossesse.

Le déroulement de cette étude est très simple. Une fois l'accord de participation signé et son inscription enregistrée, la patiente sera contactée à 2 reprises par téléphone ou mail, par le CRPV de Lyon ou de Toulouse afin de répondre à un questionnaire d'une durée de 15 minutes. Le lien suivant permet d'accéder à la fiche d'accord de participation dans l'étude Covacpreg <https://www.wepi.org/accounts/60882d2c6fcb1/enquetes/683394902/scripts/newrec.php>

Rappelons que la participation des femmes enceintes vaccinées à cette étude est basée sur le volontariat et ne modifie en rien le suivi médical de la grossesse.

Vous trouverez dans ce bulletin, en plus des dernières alertes sanitaires, un article sur les hyponatrémies médicamenteuses, un article sur le profil infectieux de Jakavi® (ruxolitinb) mais également une rubrique concernant un cas de rhabdomyolyse secondaire à une interaction entre la risperidone et la phytothérapie.

Bonne lecture!

CRPV de Strasbourg

DANS CE NUMÉRO :

Alertes	2-3
Profil des infections après exposition au ruxolitinib : données françaises de pharmacovigilance.	3-4
Hyponatrémie médicamenteuse, pas uniquement un problème de diurétique ... et risque augmenté en cas de fortes chaleurs	4-5
Attention à la phytothérapie !	6



Le Centre de Pharmacovigilance de votre territoire d'intervention (correspondant aux anciennes régions) :

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

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

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



Alertes des Autorités de Santé

Laroxyl® (amitriptyline) 40 mg/mL, solution buvable : changement du dispositif d'administration pour diminuer le risque d'erreur médicamenteuse

Le dispositif compte-gouttes est remplacé par une seringue doseuse graduée de 10 mg à 80 mg, par intervalle de 5 mg.

Pour les prescripteurs : indiquez sur l'ordonnance la posologie à administrer au patient en mg et la fréquence des prises. Rappel : 1 goutte correspond à 1 mg d'amitriptyline. Pour les pharmaciens : La nouvelle présentation de Laroxyl 40 mg/mL, solution buvable sera identifiable par la mention temporaire « Nouveau dispositif d'administration - Seringue graduée en mg » sur l'étui, et devra être délivrée aux patients avec une vigilance sur l'expression de la posologie sur l'ordonnance qui doit être libellée en mg, ou convertie en mg si elle était exprimée en gouttes. Il faudra indiquer sur le conditionnement la posologie à administrer en mg et la fréquence des prises. A noter que si la prescription est en gouttes il faudra signaler au patient le changement de mode d'administration et le passage d'une posologie exprimée en gouttes à une posologie exprimée en mg. Pour les pharmaciens hospitaliers, il vous est demandé de relayer l'information aux personnels de santé de votre établissement.

Tecentriq® (atezolizumab) : Risque de réactions cutanées sévères

Des réactions cutanées sévères, incluant des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportées chez des patients traités avec Tecentriq®. En cas de suspicion de réaction cutanée sévère, les patients doivent être surveillés et les autres étiologies doivent être exclues. Le traitement doit être suspendu et les patients doivent être adressés à un médecin spécialisé en dermatologie pour un diagnostic et une prise en charge appropriée. En cas de confirmation d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'une nécrolyse épidermique toxique, ainsi qu'en cas de toute éruption cutanée/réaction cutanée sévère de grade 4, le traitement par Tecentriq® doit être arrêté définitivement. De plus, ce traitement doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un antécédent de réaction cutanée sévère ou mettant en jeu le pronostic vital lors d'un traitement antérieur par un autre médicament anticancéreux immunostimulant.

Xylocard® (chlorhydrate de lidocaïne anhydre) - 20mg/ml et 50mg/ml - Rappel des quantités totales de principe actif pour éviter les erreurs médicamenteuses à l'origine de surdosages : Attention au surdosage avec Xylocard® : Ne pas confondre concentration en lidocaïne et quantité totale de lidocaïne

Des erreurs d'administration liées à la confusion entre les concentrations et les quantités de principe actif de Xylocard® 50mg/ml ont été signalées, conduisant à des surdosages massifs d'évolution parfois fatale. Ces erreurs médicamenteuses sont liées à une lecture erronée de l'étiquetage avec confusion entre la concentration de principe actif indiquée en mg/ml et la quantité totale de principe actif présente par flacon/ampoule. Afin d'apporter une meilleure lisibilité de la quantité de principe actif les étiquettes des flacons de Xylocard® 50mg/ml et des ampoules de Xylocard® 20mg/ml vont être modifiées dès les prochaines productions de ces spécialités.

Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) : Risque de microangiopathie thrombotique

Des microangiopathies thrombotiques (MAT) ont été rapportées chez des patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) traités par l'onasemnogene abeparvovec, principalement dans les premières semaines suivant le traitement. La MAT est une maladie aiguë menaçant le pronostic vital caractérisée par une thrombopénie, une anémie hémolytique et une atteinte rénale aiguë. Un dosage de la créatinine et une numération de la formule sanguine sont désormais nécessaires avant l'administration d'onasemnogene abeparvovec, en complément du bilan biologique initial actuellement recommandé. La numération plaquettaire doit être étroitement contrôlée dans la semaine suivant la perfusion, ainsi que la fonction rénale (créatinine et bandelette urinaire) puis à intervalles réguliers (notamment contrôle hebdomadaire pendant le premier mois). En cas de thrombopénie, des analyses complémentaires pour rechercher une anémie hémolytique (schizocytes, dosages haptoglobine et LDH) et un dysfonctionnement rénal doivent être réalisées. Si les patients présentent des signes, des symptômes ou des résultats de laboratoire évocateurs d'une MAT, une prise en charge clinique immédiate et multidisciplinaire devra être mise en place. Les familles et aidants doivent être informés des signes et des symptômes de la MAT (par exemple, ecchymoses, convulsions, oligurie) et qu'ils doivent consulter en urgence en cas d'apparition de tels symptômes.

Estracyt® (estramustine) : L'ANSM restreint l'indication thérapeutique et modifie les conditions de prescription et de délivrance (CPD) suite à une réévaluation du rapport bénéfice/risque

L'estramustine est un antinéoplasique qui associe un effet cytotoxique et un effet antigonadotrope.

Le rapport bénéfice/risque d'Estracyt® reste favorable sous réserve d'une restriction de l'indication thérapeutique, d'une modification des CPD et d'une mise à jour de l'information concernant les effets indésirables liés à une atteinte hépatique. L'indication thérapeutique est désormais : Estracyt® est indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration. Ce médicament ne doit pas être utilisé comme traitement de première intention. Des précisions ont été apportées concernant les effets indésirables hépatiques par l'ajout des termes : ictère, cholestase, atteinte hépatique cytolytique. L'initiation d'un traitement par Estracyt® est désormais réservée aux seuls oncologues et médecins compétents en cancérologie. Une réévaluation à minima annuelle de la prise en charge des patients est nécessaire par ces mêmes spécialistes.

Sinemet® LP 200 mg/50 mg (lévodopa/carbidopa) : Remise à disposition et modification des comprimés depuis le 31/03/2021, le médicament Sinemet® LP 200 mg/50 mg, comprimé à libération prolongée est à nouveau disponible mais les comprimés sont modifiés à la suite d'un changement d'usine de fabrication.

La couleur des comprimés a été modifiée : elle passe de violet tacheté à pêche. Les comprimés comportent désormais une barre sur une face qui n'est pas destinée à les couper: **il ne faut jamais diviser le comprimé en deux**. Il faut prendre les comprimés avec un grand verre d'eau, sans les mâcher, ni les écraser, ni les couper. Leurs conditions de conservation sont modifiées : les comprimés sont à conserver dans leur boîte à l'abri de la lumière et de l'humidité et à une température ne dépassant pas 30°C. La composition en excipients a été modifiée, sans que cela ne modifie l'efficacité et la tolérance de ce médicament. Une information des patients serait bienvenue. Les substances actives (lévodopa et carbidopa) sont identiques et dans les mêmes quantités. La dose et le nombre de comprimés à utiliser sont les mêmes.

CRPV de Dijon

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

Profil des infections après exposition au ruxolitinib : données françaises de pharmacovigilance.



Le ruxolitinib (JAKAVI®) est un inhibiteur oral sélectif des Janus kinases (JAK) JAK 1 et JAK 2, autorisé depuis 2012 dans l'Union européenne chez les patients atteints de myélofibrose et depuis 2015 chez les patients atteints de polycythémie essentielle. Il présente une activité immunosuppressive et expose donc à un risque infectieux.

Nous avons décrit le profil des infections sous ruxolitinib à partir des données de la Base Nationale de Pharmacovigilance. Nous avons analysé toutes les notifications d'infections et d'infestations après exposition au ruxolitinib enregistrées au 31/05/2021.

Au total, nous recensons 56 notifications concernant 33 hommes et 23 femmes, d'un âge moyen de 68 ans [40ans - 89ans]. Quarante-vingt-quinze pourcent des notifications sont considérées comme graves, essentiellement du fait d'une hospitalisation ou de son prolongement (n=31). Les infections les plus notifiées sont : infections à herpes virus (n=13) dont 9 zona et 2 sarcomes de Kaposi, tuberculose (n=8), infections à mycobactéries atypiques (n=6), pneumocystose (n=3), choc septique (n=3), infections à Aspergillus (n=2), pneumonie (n=2), leucoencéphalopathie multifocale progressive (n=2) et toxoplasmose oculaire (n=2). Le délai moyen de survenue des infections est de 141 jours (1 jour – 963 jours) mais il est inférieur à 1 mois dans plus de la moitié des cas. L'action prise avec le ruxolitinib, à l'égard de l'infection, est comme suit : poursuite du traitement dans 25 cas, arrêt du traitement (n=18), réduction de posologie avec n=10, et inconnue pour 2 cas. Après arrêt du ruxolitinib ou réduction de posologie, l'évolution est favorable pour 12/28 cas. Onze cas de décès ont été rapportés, trois étant en rapport avec un choc septique.

Le risque de sarcome de Kaposi n'est pas mentionné dans les Résumés des Caractéristiques du Produit du ruxolitinib (JAKAVI®). Deux cas ont été notifiés au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance : un cas d'induction et un cas d'exacerbation, les patients étaient négatifs pour le VIH. Treize autres notifications sont enregistrées dans la base de pharmacovigilance de l'OMS Vigibase® avec, sur la base de ces 15 cas, un signal de pharmacovigilance statistiquement significatif (Reporting Odds Ratio = 7,5, IC95% = 7,5 – 12,4). Trois cas de sarcome de Kaposi iatrogène après exposition au ruxolitinib, sont par ailleurs publiés dans la littérature ; deux dans un contexte de myélofibrose primitive et un dans un contexte de maladie de Vaquez⁽¹⁻³⁾. Loscocco et al. rapportent un cas d'induction de

sarcome de Kaposi après 7 ans d'exposition au ruxolitinib chez un patient de 56 ans (VIH négatif), avec une évolution favorable à l'arrêt du ruxolitinib ⁽¹⁾. Toularki et al. décrivent un cas de réactivation d'infection à HHV-8 et développement d'un sarcome de Kaposi à 9 mois de traitement, l'évolution étant également favorable à l'arrêt du ruxolitinib ⁽²⁾. Omine et al. relatent un cas incident de sarcome de Kaposi 6 mois après l'introduction du ruxolitinib, mais sans amélioration à l'arrêt de la molécule ⁽³⁾.

Les infections les plus décrites dans les études post-marketing et les case reports sont le zona, la tuberculose, la réactivation à VHB et la pneumocystose. La survenue de ces infections peut s'expliquer par le mécanisme d'action du ruxolitinib qui inhibe la voie de signalisation JAK/STAT, voie importante pour l'homéostasie du système immunitaire. Le dérèglement de cette voie entraîne chez le patient : i) un déficit en cytokines pro-inflammatoires IL-1, IL-6, TNF- α et IFN- γ , ii) une modulation de la réponse des cellules dendritiques et des lymphocytes T et iii) une déplétion en cellules natural killer ⁽⁴⁾. La résultante est un risque plus élevé d'infection opportuniste ou de réactivation d'une infection latente. Les prescripteurs doivent être sensibilisés à ce risque, une prophylaxie anti-infectieuse doit être proposée aux patients à risque. Une surveillance accrue des signes et symptômes évocateurs d'infection est préconisée, surtout lors du premier mois d'exposition au ruxolitinib.

CRPV de Reims

1. Loscocco GG et al. *Ann Oncol.* 2017;28(7):1670-1671.

2. Toularki A et al. *Idrogenic Kaposi sarcoma in a patient treated with ruxolitinib: A case report.* *J Dermatol.* 2020;47(2):e38-e39.

3. Omine T et al. *Idrogenic Kaposi's sarcoma in a myelofibrosis patient treated with ruxolitinib.* *J Dermatol.* 2020;47(4):e131-e132.

4. Lussana F et al. *Ruxolitinib-associated infections: A systematic review and meta-analysis.* *Am J Hematol.* 2018;93(3):339-347.

Hyponatrémie médicamenteuse, pas uniquement un problème de diurétique ... et risque augmenté en cas de fortes chaleurs

L'hyponatrémie correspond à la diminution de la concentration plasmatique de sodium (< 135 mmol/L) résultant d'un excès d'eau par rapport au sodium. Elle peut être favorisée par un syndrome infectieux, les fortes chaleurs, notamment chez le sujet âgé, a fortiori en cas de prise de boissons trop abondante ou lors d'un régime désodé. Le risque d'hyponatrémie augmente significativement chez les sujets âgés de plus de 75 ans, notamment en été^[1].

Une hyponatrémie chronique favorise le risque de fracture, de chute, d'instabilité et de troubles cognitifs. Une hyponatrémie aiguë est associée à un risque de convulsion, d'œdème cérébral, voire d'engagement cérébral^[2]. Qu'elle soit chronique ou aiguë, l'hyponatrémie est associée à une augmentation de la mortalité^[3].

Trois mécanismes physiopathologiques peuvent expliquer une hyponatrémie :

La rétention inadéquate d'eau libre qui résulte d'un trouble de sécrétion de l'ADH, appelé syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH). Lors d'une insuffisance cardiaque ou d'une cirrhose hépatique, la diminution du volume circulant efficace induit une sécrétion non osmotique d'ADH qui contribue à une hyponatrémie et une hypervolémie.

Le diagnostic de SIADH est retenu lorsque les cinq critères suivants sont réunis : hyponatrémie hypotonique, osmolalité urinaire supérieure à l'osmolalité plasmatique, absence d'œdème ou d'hypovolémie, excrétion urinaire sodée maintenant l'équilibre de la balance sodée, fonctions rénale, surrénale et thyroïdienne normales. Les étiologies du SIADH sont paranéoplasiques, neurologiques, pulmonaires, médicamenteuses ou toxiques.

Des apports excessifs d'eau (polydipsie, potomanie), situation plus rare.

La perte de sodium, typiquement lors de la prise de diurétiques (surtout thiazidiques), ou d'insuffisance minéralocorticoïde, de diarrhées et/ou de vomissements importants, ou chez les marathoniens (sudations, pertes extrarénales). Plus rarement, une natriurèse excessive peut avoir une origine neurologique (cerebral salt wasting syndrome). A noter qu'un régime hyposodé réduit la sapidité, ce qui accentue la diminution des apports en sodium.

Par ailleurs, une « pseudo-hyponatrémie » peut survenir en cas d'hyperglycémie (hyponatrémie de dilution, osmolarité plasmatique normale), ou d'hypertriglycéridémie (par réduction du volume d'eau par litre de plasma).

Les médicaments cardiovasculaires et les psychotropes sont les plus à risque d'hyponatrémie, mais d'autres médicaments méritent d'être également connus.

Parmi les médicaments cardiovasculaires, les diurétiques et principalement l'hydrochlorothiazide sont les plus impliqués et sont classiquement les premiers interrompus en cas d'hyponatrémie. Il en est de même pour les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (sartans) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), d'autant qu'ils peuvent aggraver une insuffisance rénale fonctionnelle. La spironolactone et l'éplérénone, connues pour leur effet épargneur potassique, peuvent également induire une hyponatrémie^[4].

Parmi les psychotropes, le risque d'hyponatrémie est présent avec tous les antidépresseurs. Tous les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine sont concernés (paroxétine, fluoxétine, sertraline, duloxétine, citalopram...), mais

également la venlafaxine et les antidépresseurs tricycliques. Seule la mirtazapine serait associée à un risque moindre de SIADH^[5].

Tous les antipsychotiques (ou neuroleptiques) qu'ils soient de 1ère génération (chlorpromazine, halopéridol, flupentixol..) ou de 2ème génération (clozapine, rispéridone, olanzapine, aripiprazole, palipéridone, quétiapine et les benzamides substitués) sont également à risque d'hyponatrémie par SIADH^[6].

Le risque d'hyponatrémie doit aussi être surveillé de près avec les antiépileptiques (acide valproïque, pregabaline, carbamazépine, oxcarbazépine, eslicarbazépine, gabapentine, levetiracetam, lacosamide...). L'oxcarbazépine et l'eslicarbazépine paraissent particulièrement à risque chez les sujets âgés^[7].

Enfin, bien que moins fréquemment impliqués, les anxiolytiques (lorazepam, alprazolam, lormetazepam), les hypnotiques (midazolam, zolpidem) ainsi que les opioïdes (morphine, fentanyl, tramadol et codéine) méritent également de faire l'objet d'une surveillance régulière de la natrémie, notamment chez les sujets âgés. Une étude suédoise a récemment attiré l'attention sur le risque d'hospitalisation pour hyponatrémie chez les patients utilisateurs récents de tramadol ou de codéine, sans exclure une participation du contexte de prescription (douleurs, pathologie sous-jacente)^[8].

Certains anticancéreux sont significativement associés à un risque d'hyponatrémie par SIADH^[9-12] :

Les sels de platine ont un risque augmenté au vu des troubles digestifs fréquents, de l'atteinte rénale tubulaire qu'ils peuvent provoquer, voire d'une perte de sel rénale directe (renal salt wasting syndrome). D'autres troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie) sont généralement associés.

Les alkylants et les vinca-alcaloïdes sont concernés et une hyperhydratation peut aggraver ce risque.

Les thérapies ciblées (voir tableau ci-dessous)

Thérapie ciblée	Mécanisme démontré ou suspecté
Inhibiteurs de tyrosine kinase	SIADH et perte urinaire de sodium
Bevacizumab	SIADH, syndrome néphrotique
Trastuzumab	Cerebral salt wasting syndrome
Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab...	Insuffisance minéralocorticoïde (hypophysite immunitaire), néphrite interstitielle
Temsirolimus, Everolimus	Résistance à l'aldostérone
Interféron alpha	SIADH, Hyperglycémie
Bortezomib	SIADH, syndrome de lyse tumorale
Cixutumumab	Blocage des récepteurs IGF1

Enfin, certains patients bien que non traités par des médicaments cardiovasculaires, des psychotropes ou des anticancéreux, présentent une hyponatrémie. Lors de la démarche étiologique, il conviendra alors de prendre en compte les médicaments suivants, pour lesquels le risque est faible mais décrit dans la littérature :

Les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) : le risque de SIADH est faible mais un effet de classe n'est pas exclu^[13]

Certains antibiotiques, notamment l'érythromycine, la vancomycine et le triméthoprime-sulfaméthoxazole.

La correction d'une hyponatrémie repose à la fois sur la prise en charge des facteurs favorisants et sur une supplémentation en sodium. Attention ! une correction trop rapide peut se compliquer de myélinolyse centropontine^[14].

CRPV de Strasbourg

1. Ramirez E et al. *Clin Pharmacol Ther* 2019;106(6):1362-79.

2. Tandukar S et al. *Physiol Rep* [Internet] 2019 [cited 2021 Jun 16];7(21). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.14814/phy2.14265>

3. Corona G et al. *PLOS ONE* 2015;10(4):e0124105.

4. Velat I et al. *BMC Pharmacol Toxicol* 2020;21(1):57.

5. De Picker L et al. *Psychosomatics* 2014;55(6):536-47.

6. Meulendijks D et al. *Drug Saf* 2010;33(2):101-14.

7. Intravooth T et al. *Epilepsy Res* 2018;143:7-10.

8. Falhammar H et al. *Eur J Intern Med* 2019;69:20-4.

9. Verzicco I et al. *Front Oncol* 2020;10:779.

10. Shepshelovich D et al. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83(8):1801-7.

11. Meena DS et al. *J Oncol Pharm Pract* 2021;27(3):711-5.

12. Berardi R et al. *PLOS ONE* 2016;11(5):e0152079.

13. Van der Zalm IJB et al. *J Med Case Reports* 2020;14(1):83.

14. Ruiz S et al. *Ann Fr Anesth Réanimation* 2009;28(1):96-9.



Vous nous avez rapporté...

Attention à la phytothérapie !

Nous rapportons le cas d'un homme âgé de 41 ans dont les principaux antécédents sont marqués par une schizophrénie en cours de traitement, un déficit en protéine C et un tabagisme actif. Il s'agit également d'un ex-consommateur de cannabis.

Son traitement usuel comporte : LEXOMIL®, KARDEGIC®, risperidone sous forme de RISPERDAL CONSTA® (50mg tous les 14 jours) et de RISPERDAL® 2 mg par voie orale.

Treize jours après la dernière injection de RISPERDAL-CONSTA®, le patient consulte aux urgences psychiatriques pour des angoisses et des crises de tétanie. On découvre alors une rhabdomyolyse avec des CPK à 25 052 UI/L (VN : 30-200), sans insuffisance rénale associée. D'un point de vue clinique, le patient décrit une contracture musculaire avec une impression de "jambes bloquées", pas d'hyperthermie, pas de syndrome extrapyramidal, pas de dyskinésie. Une perfusion de sérum physiologique NaCl 0,9% est mise en place. La risperidone est arrêtée, l'hydratation est augmentée à 3L/jour. L'évolution sera progressivement favorable avec des CPK à 3498 UI/L, 6 jours plus tard, date de la sortie d'hospitalisation. L'IRM ne met pas en évidence de signe de myosite.

Aucune étiologie n'est identifiée hormis une cause médicamenteuse.

A l'interrogatoire le patient va effectivement mentionner la consommation depuis au moins 6 mois de phytothérapie, sans mention précise de la posologie mais la notion de consommation "importante" de ginseng, gingembre et thé vert (pas de précision sur la forme de prise). Le patient dit prendre, "la plupart du temps", le dosage recommandé sauf pour le thé vert qu'il apprécie particulièrement.

Le risque de rhabdomyolyse est mentionné dans le RCP de RISPERDALCONSTA® et de RISPERDAL® en tant qu'effet indésirable rare. Or la risperidone est principalement métabolisée en 9-hydroxy-risperidone par les cyto-

chrome P450 2D6 (majoritaire) et 3A4. Risperidone et 9-hydroxy-risperidone constituent la fraction antipsychotique active. Le polymorphisme du CYP2D6, ou les substances interagissant avec le CYP3A4 peuvent donc influencer sur la pharmacocinétique de cette fraction antipsychotique active. Il est d'ailleurs bien mentionné dans le RCP que la co-administration de risperidone avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active.

Or, il semblerait que le gingembre soit un inhibiteur fort du CYP3A4.⁽¹⁾ Le patient en ayant consommé régulièrement, il est possible que cela ait favorisé une augmentation de la concentration plasmatique de la fraction antipsychotique active de la risperidone, potentialisant à la fois son effet pharmacodynamique et ses effets indésirables, dont la toxicité musculaire.

Le ginseng aurait également des effets sur les cytochromes 3A4 et 2D6 mais sans conséquence retrouvée in vivo.⁽¹⁾

Une analyse pharmacocinétique a révélé l'absence d'effet apparent du tabagisme sur la pharmacocinétique de la fraction antipsychotique active de la risperidone. Concernant le thé vert, une interaction avec certains cytochromes est documentée mais aucune interaction n'a été notée avec la risperidone.

Ce cas de rhabdomyolyse secondaire à un traitement par risperidone a donc été possiblement potentialisé par la prise de phytothérapie. Il convient d'être vigilant et de rappeler au patient de ne pas prendre de phytothérapie sans avis médical ou spécialisé.

CRPV de Besançon

1. Léa Gosselin. Soins de support en phytothérapie. Sciences pharmaceutiques. 2017

Coordonnées

Pour contacter votre Centre Régional de Pharmacovigilance :

Besançon

Tél. : 03-81-66-84-74

Fax : 03-81-66-55-58

Mail : pharmacovigilance@chu-besancon.fr

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

Dijon

Tél. : 03-80-29-37-42

Fax : 03-80-29-37-23

Mail : pharmacovigilance@chu-dijon.fr

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

Nancy

Tél. : 03-83-85-60-85

Fax : 03-83-65-61-33

Mail : crpv@chru-nancy.fr

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

Reims

Tél. : 03-26-78-77-80

Fax : 03-26-83-23-79

Mail : pharmacovigilance@chu-reims.fr

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

Strasbourg

Tél. : 03-88-11-64-80

Fax : 03-88-11-67-26

Mail : pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr

