

# Echos De Pharmacovigilance

Régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand-Est

## Edito

Chers lecteurs,

Plus d'un an après le début de la campagne vaccinale, le réseau des CRPV reste toujours mobilisé pour assurer le suivi des vaccins et vous communiquer les informations récentes.

Actuellement la couverture vaccinale contre la Covid-19 en France est la 6<sup>e</sup> meilleure au niveau mondial, avec 80,5% de la population ayant reçu au moins une dose de vaccin, et 79% deux doses. A ce jour, seulement 53.2% a reçu une dose de rappel. L'offre de vaccins efficaces s'est agrandie, suite à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle délivrée par l'Agence européenne du médicament, le 20 décembre 2021, pour le vaccin NUVAXOVID®. Développé par la société Novavax, pour les personnes âgées de 18 ans et plus, en primo-vaccination contre le Covid-19, ce vaccin est disponible depuis fin février en France. Il s'agit d'un vaccin sous-unitaire, utilisant la protéine recombinante Spike S du virus Sars-CoV-2, associée à un adjuvant, le Matrix-M. Il constitue une alternative efficace aux vaccins à ARN messager pour les personnes qui présentent une contre-indication ou qui sont réticentes aux vaccins à ARN messager. Dans toutes les autres situations, il convient de privilégier les vaccins à ARN messager. En effet, l'efficacité à long terme, l'efficacité contre la transmission du Sars-Cov-2 et l'efficacité contre les variants Delta et Omicron (qui ont émergé après la fin du suivi des essais cliniques) restent à confirmer avec ce nouveau vaccin. Chez la femme enceinte, les vaccins à ARNm restent les vaccins recommandés.

Nous vous proposons dans ce bulletin, en plus de l'habituelle synthèse des dernières alertes sanitaires, un article sur le profil de toxicité du Palbociclib, abémaciclib et Ribociclib : inhibiteurs des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines (CDK 4/6) et un article sur Parsonage-Turner et vaccin Covid-19. Enfin, le cas clinique portera sur l'interaction médicamenteuse entre l'Allopurinol et l'Azathioprine, qui constitue une contre-indication absolue.

Très bonne lecture !

CRPV de Dijon

### DANS CE NUMÉRO :

Alertes des Autorités de Santé	2-3
Point de pharmacovigilance sur les inhibiteurs de CDK4/6	4-5
Mise au point : contre-indications à la vaccination contre la COVID-19	5-6
Le syndrome de Parsonage Turner en post-vaccination contre la COVID-19	7



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

### Mesures générales de prévention du risque de néphrotoxicité après exposition au méthotrexate haute dose (MTX-HD).

Le MTX-HD (doses  $\geq 500$  mg/m<sup>2</sup>) indiqué dans le traitement des hémopathies malignes et des ostéosarcomes présente un risque de néphrotoxicité (insuffisance rénale aiguë). Ce risque est accentué en cas de surdosage, par retard d'élimination. Les modalités pratiques de prévention et de prise en charge de la néphrotoxicité étant hétérogènes en France, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) rappelle les mesures générales pour prévenir la néphrotoxicité associée au MTX-HD. Les consignes portent sur tous les stades du traitement :

-Avant d'initier le traitement, et avant chaque cure : évaluer la fonction rénale et adapter, si nécessaire, la dose de MTX; évaluer la majoration du risque de toxicité rénale lié à la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou susceptible de retarder l'élimination du MTX; prévoir une hydratation et assurer l'alcalinisation des urines.

-Pendant et/ou après le traitement : surveiller le pH urinaire et la diurèse ; surveiller la fonction rénale et la méthotrexatémie; supplémenter en acide folinique; alcaliniser les urines si pH urinaire insatisfaisant.

-En cas de retard d'élimination du MTX-HD associé à une altération de la fonction rénale : administrer l'acide folinique, le plus tôt possible, la posologie et la durée sont à adapter aux taux plasmatiques résiduels de MTX ; intensifier l'hyperhydratation alcaline; surveiller le pH urinaire et la diurèse ; surveiller la fonction rénale et la méthotrexatémie. La glucapridase est à réserver aux cas d'intoxication sévère.

Les principaux médicaments susceptibles d'interférer sur la fonction rénale et d'augmenter la toxicité du MTX sont détaillés ci-dessous suivant le niveau de contrainte de leur association au MTX :

- contre-indication: acide acétylsalicylique (à des doses antalgiques, antipyrétiques ou antiinflammatoires), triméthoprim (seul ou associé au sulfaméthoxazole), probénécide.
  - association déconseillée: anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de la pompe à protons, ciprofloxacine, pénicillines, phénytoïne, fosphénytoïne, tédizolide.
- Précautions d'emploi : acide acétylsalicylique (à des doses antiagrégantes plaquettaires), ciclosporine, tacrolimus, sulfamides antibactériens, autres médicaments néphrotoxiques tels que produits de contraste iodés, aminosides, organoplatines, antiviraux (foscarnet, « ciclovirs »), pentamidine, ponatinib ...

### Divalcote®, Depakote®, Depakine® : attention aux risques de confusion.

Divalcote®, comprimé gastrorésistant (divalproate de sodium) est le premier générique de Depakote® commercialisé en France. Il est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire. Suite à cette mise à disposition, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) met en garde contre le risque de confusion entre ce médicament et les génériques de Depakine® (valproate de sodium), lors de la dispensation et en cas de substitution générique.

Les dénominations divalproate de sodium et valproate de sodium étant très proches, elles peuvent être à l'origine d'erreurs médicamenteuses. Divalcote® est indiqué en psychiatrie, alors que Depakine® et ses génériques sont indiqués en neurologie, dans le traitement de l'épilepsie. Pour limiter ce risque, des consignes sont émises à destination des médecins prescripteurs et des pharmaciens dispensateurs :

- une prescription lisible ;
- un rangement soigné en pharmacie ;

ne substituer Depakote® que par Divalcote®, seul générique de divalproate de sodium actuellement disponible. En cas de substitution, le pharmacien doit inscrire sur la boîte de Divalcote® que ce médicament est un générique de DEPAKOTE (une mention est prévue sur les conditionnements).

### Tégéline®, immunoglobuline intraveineuse (IgIV), expose à un risque d'insuffisance rénale aiguë (IRA).

Le risque d'IRA après exposition à Tégéline®, serait lié à la présence de saccharose comme excipient. Avant d'instaurer le traitement par Tégéline®, le prescripteur doit évaluer systématiquement la fonction rénale du patient et identifier la présence de facteurs de risque tels que : une insuffisance rénale préexistante, un diabète sucré, une hypovolémie, un surpoids associé à une dose prescrite élevée, une hypertension artérielle, une administration concomitante de médicaments néphrotoxiques, ou un âge supérieur à 65 ans.

Si des facteurs de risque sont identifiés, l'utilisation d'IgIV ne contenant pas de saccharose ou d'immunoglobuline sous-cutanée doit être privilégiée. Le cas échéant, la dose, le schéma d'administration et le débit de perfusion de Tégéline®, doivent être adaptés. Plus généralement, chez tous les patients, la surveillance avant et pendant le traitement porte sur : le niveau d'hydratation, le créatininémie et l'urémie. La prise d'autres médicaments néphrotoxiques ou diurétiques de l'anse doit être évitée.

L'IRA survient habituellement entre 8 et 10 jours après l'administration de Tégéline®, et est généralement réversible en 4 semaines. En cas de survenue d'insuffisance rénale, le traitement par Tégéline®, doit être arrêté.

**Mavenclad® 10 mg comprimés (cladribine) : risque d'atteintes hépatiques graves et nouvelles recommandations sur le contrôle de la fonction hépatique.**

Indiqué dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente, le médicament immunosuppresseur Mavenclad® 10 mg comprimé (cladribine) est associé à des cas d'atteintes hépatiques, y compris des cas graves. Suite à l'identification de ce risque, de nouvelles mises en garde et précautions d'emploi sont préconisées.

Avant d'initier Mavenclad®, il est recommandé : de rechercher des antécédents de troubles hépatiques sous-jacents et des épisodes d'atteintes hépatiques avec d'autres médicaments; de réaliser des tests de la fonction hépatique, incluant les transaminases, la phosphatase alcaline et la bilirubine totale. Ce bilan biologique doit être également réalisé avant d'initier le traitement de l'année 1 et avant le second cycle de traitement qui a lieu l'année 2, voire d'avantage si nécessaire.

En présence d'atteintes hépatiques, Mavenclad®, doit être temporairement ou définitivement arrêté selon les cas. Les patients doivent être informés sur ce risque d'effet indésirable, notamment sur les signes cliniques évoquant une atteinte hépatique (ictère/ coloration jaune ou jaunâtre de la peau et du fond de l'œil par exemple).

**Anagrélide (Xagrid® et génériques) : risque de thrombose incluant un infarctus cérébral en cas d'arrêt brutal du traitement.**

L'anagrélide est indiqué pour la réduction du nombre élevé de plaquettes chez les patients à risque atteints de thrombocytonémie essentielle (TE). L'arrêt brutal du traitement doit être évité en raison du risque d'augmentation soudain du nombre de plaquettes et de complications thrombotiques potentiellement fatales, telles que l'infarctus cérébral. Si un arrêt de traitement est décidé par le prescripteur, une surveillance étroite de la numération plaquettaire est préconisée. Les prescripteurs doivent également indiquer aux patients comment identifier les premiers signes et symptômes évocateurs de complications thrombotiques, telles que l'infarctus cérébral et les alerter sur la nécessité de consulter immédiatement en cas de symptômes.

Le mécanisme de l'infarctus cérébral après l'arrêt brutal du traitement est lié au rebond de l'augmentation de la numération plaquettaire. La numération plaquettaire commence généralement à augmenter dans les 4 jours suivant l'arrêt du traitement et revient aux valeurs de base en une à deux semaines, pouvant même dépasser les valeurs de base. Par conséquent, la numération plaquettaire doit être contrôlée fréquemment à l'arrêt de l'anagrélide.

**Spécialités à base de donépézil (Aricept® et génériques) : mise à jour de l'information produit concernant les troubles de la conduction cardiaque, incluant l'allongement de l'intervalle QTc et les torsades de pointes.**

Le donépézil est un inhibiteur sélectif et réversible de l'acétylcholinestérase, indiqué dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères. Des cas d'allongement de l'intervalle QTc et de torsades de pointes ont été rapportés avec cette molécule. Les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des médicaments à base de donépézil (Aricept® et génériques), ainsi que les rubriques correspondantes de la notice sont en cours de mise à jour comme suit :

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : ajout d'un avertissement concernant les effets du donépézil sur l'allongement du QT, des précautions chez certains patients à risque et mise en place d'une surveillance adaptée :

- chez les patients ayant des antécédents familiaux ou présentant un allongement de l'intervalle QTc,
- chez les patients traités par des médicaments concomitants connus pour allonger l'intervalle QTc,
- chez les patients présentant une pathologie cardiaque préexistante (insuffisance cardiaque non compensée, infarctus récent du myocarde, bradyarythmies par exemple) ou des troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie).

Les patients à risque doivent faire l'objet d'une surveillance par électrocardiogramme (ECG).

Interactions avec d'autres médicaments : ajout d'une précaution d'emploi en cas d'utilisation du donépézil en association avec d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc.

Effets indésirables : ajout de « tachycardie ventriculaire polymorphe, incluant torsades de pointes et allongement de l'intervalle QTc à l'électrocardiogramme » en fréquence indéterminée.

Les médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc sont :

- Les antiarythmiques de classe IA (par exemple, la quinidine) ;
  - Les antiarythmiques de classe III (par exemple, l'amiodarone, le sotalol) ;
  - Certains antidépresseurs (par exemple, le citalopram, l'escitalopram, l'amitriptyline) ;
  - D'autres antipsychotiques (par exemple, les dérivés de la phénothiazine, le sertindole, le pimozide, la ziprasidone) ;
- Certains antibiotiques (par exemple, la clarithromycine, l'érythromycine, la lévofloxacine, la moxifloxacine).

## Point de pharmacovigilance sur les inhibiteurs de CDK4/6

Les inhibiteurs des kinases cycline-dépendantes 4 et 6 (CDK4/6) sont des molécules dites de thérapie ciblée indiquées dans le cancer du sein hormono-dépendant. Ces médicaments de chimiothérapie ont l'avantage d'être utilisés par voie orale. Nous vous proposons de faire un point sur cette classe thérapeutique récente, encore peu connue.

### **Mécanisme d'action/indication:**

Le cycle cellulaire est dépendant des complexes CDK /Cyclines. Il est régulé par des points de contrôles dont la protéine du rétinoblastome=Rb (facteur suppresseur de tumeur) qui, une fois sous forme activée, forme une « barrière » entre la phase G1 et la phase S et bloque le cycle cellulaire. Dans le cas du cancer du sein hormonodépendant, la croissance de la tumeur va dépendre des oestrogènes, qui contribuent à l'induction de l'activité des CDK4 et CDK6 en augmentant la production de Cycline D et donc une désactivation de la protéine Rb. L'inhibition des CDK4/6, en association avec une hormonothérapie (anti-oestrogènes ou inhibiteur de l'aromatase), empêche donc la croissance des cellules tumorales.<sup>1,2,3</sup>

Trois inhibiteurs sélectifs de CDK4/6 sont actuellement sur le marché : palbociclib (IBRANCE®) qui est le chef de file de cette nouvelle classe pharmacologique dont l'AMM a été délivrée en 2016, abémaciclib (VERZENIOS®, commercialisé en France en 2019) et ribociclib (KISQALI®, commercialisé en France en 2019).

Ils sont indiqués chez la femme dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux positifs, et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) négatifs en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le fulvestrant comme hormonothérapie en première intention, ou chez la femme ayant été traitée antérieurement par hormonothérapie. Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de LH-RH.

Le palbociclib et le ribociclib sont administrés de façon discontinue 21 jours sur 28 alors que l'abémaciclib est administré de façon continue.

### **Profil de toxicité :**

Ces 3 molécules ont un profil de toxicité commun avec des effets indésirables retrouvés pour les 3 médicaments tels que des infections secondaires, des atteintes hématologiques (neutropénie, thrombopénie, leucopénie, anémie), des effets généraux type diminution de l'appétit, fatigue, des troubles digestifs (nausée, diarrhée, vomissement), dysgueusie et pneumopathie interstitielle.

Mais il existe des spécificités pour ces 3 représentants, liés à leur affinité sur certains récepteurs. En effet, le palbociclib inhibe la CDK6 et la cycline D3 plus spécifiquement que l'abémaciclib qui lui est très spécifique du complexe cycline D/CDK4. Ainsi, le palbociclib possède une toxicité préférentiellement hématologique ; CDK6 et cycline D3 étant particulièrement impliquées dans la maturation des cellules souches hématopoïétiques dans la moelle osseuse et l'abémaciclib plutôt une toxicité gastro-intestinale de type diarrhée. Le ribociclib est quant à lui, associé à un allongement de l'intervalle QTc, ce qui n'est pas le cas des 2 autres molécules de cette classe aux schémas posologiques recommandés.<sup>4,5</sup>

Par ailleurs, l'abémaciclib inhibe les transporteurs rénaux : OCT2, MATE1 et MATE2-K. Des interactions in vivo avec des substrats de ces transporteurs, tels que la créatinine, peuvent se produire et donc une augmentation de la créatinine sanguine peut être observée. Du fait de l'inhibition de ces transporteurs rénaux, l'hypothèse d'une compétition entre l'abémaciclib et d'autres médicaments substrats de ces transporteurs (exemple de la metformine) pourrait mener à l'accumulation d'abémaciclib dans les cellules épithéliales des tubules proximaux et entraîner une insuffisance rénale et donc augmenter les concentrations plasmatiques en metformine.<sup>6</sup>

Des enquêtes de pharmacovigilance sont actuellement en cours pour ces molécules. Suite aux 2 derniers rapports d'enquête de pharmacovigilance concernant le palbociclib présentés en janvier 2020 et décembre 2021, le lupus érythémateux cutané a été ajouté au RCP. D'autres effets indésirables sont actuellement sous surveillance tels que les atteintes hépatiques, les atteintes rénales, le potentiel radiosensibilisant, les atteintes hématologiques hors myélosuppression, les atteintes cutanées sévères. Des cas de PRES (posterior reversible encephalopathy syndrome) ont été

également retrouvés. Les données de notification spontanée font état d'un nombre important de syndrome mains-pieds et d'atteinte de la muqueuse digestive (reflux gastro-oesophagien et mucite orale).

Ces molécules, du fait de leur récente mise sur le marché, sont surveillées étroitement. N'hésitez pas à poser vos questions et signalez à votre centre de pharmacovigilance tout effet potentiellement imputable à ces thérapeutiques.

CRPV de BESANCON

1. Sablin MP et al. Les inhibiteurs du cycle cellulaire et cancer du sein hormonodépendant. *Bulletin du Cancer* 2017;104:114-122
2. Dickler MN et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR + IHER2 – Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23(17):5218-24.
3. Fogli S. Drug-drug interactions in breast cancer patients treated with CDK4/6 inhibitors. *Cancer Treatment Reviews.* 2019;74 :21-28
4. Braal CL et al. Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Differences. *Drugs.* 2020 Dec 28.
5. Poratti M. et al. Third-generation CDK inhibitors: A review on the synthesis and binding modes of Palbociclib, Ribociclib and Abemaciclib. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 172 (2019) 143-153.
6. Da Silva A. et al Abemaciclib-induced reversible grade 4 nephrotoxicity. *Breast Journal.* 2020 Nov;26(11):2329-2330.

## Le syndrome de Parsonage Turner en post-vaccination contre la COVID-19

Le syndrome de Parsonage Turner (SPT), ou névralgie amyotrophiante de l'épaule, est une pathologie rare dont l'étiopathogénie reste encore mal connue. L'hypothèse dysimmunitaire reste plausible en présence de facteurs déclenchants infectieux ou vaccinaux. Les premiers cas ont été décrits depuis la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle. La forme typique comprend 3 phases qui se succèdent : une phase douloureuse caractérisée par une douleur violente d'apparition brutale de la région scapulaire, une phase déficitaire traduisant une paralysie amyotrophiante qui touche les muscles de l'épaule et ceux du membre supérieur dont l'innervation dépend du plexus brachial (PB) et une phase de récupération sur quelques mois. La topographie de l'atteinte du PB est confirmée par l'électromyogramme (EMG), et par l'imagerie par résonance magnétique (IRM)<sup>1</sup>.

La vaccination est reconnue comme une cause classique de déclenchement d'un SPT. Les cas ont surtout été rapportés dans les années 1970, dans les suites de vaccinations contre le tétanos, où l'implication du sérum de cheval utilisé pour le vaccin a été fortement suspectée. Dans la grande série hollandaise de 246 cas, une vaccination antérieure est retrouvée dans 4,3% des cas<sup>2</sup>. Ces dernières années, quelques cas de SPT ont été rapportés après divers vaccins : tétanos, grippe, VHB, diphtérie-tétanos-polio (DTP), papillomavirus. Le nombre de cas rapportés dans la base américaine en 2008 était de 120, essentiellement avec des vaccins contre les virus influenza et DTP<sup>3</sup>.

Dans le contexte actuel de lutte continue contre le Sars-CoV2, il est légitime de s'interroger sur le risque de survenue du SPT à la suite d'une vaccination contre la COVID-19.

En France, une analyse des cas signalés de SPT a été effectuée dans le cadre du suivi continu de pharmacovigilance des vaccins autorisés sur le territoire national (vaccins à ARNm : COMIRNATY® et SPIKEVAX® et les vaccins à adénovirus VAXZEVRIA® et JANSSEN®). Le tableau suivant résume le nombre de cas notifiés et le nombre de cas retenus après expertise neurologique ainsi que la conclusion des rapporteurs par rapport à ce signal.

Nom du vaccin	Nombre de cas retenus/ nombre de cas signalés	Date	Conclusion
COMIRNATY	25/43	10/02/2022	Signal potentiel
SPIKEVAX	3/3	11/11/2021	Signal potentiel
VAXZEVRIA	5/8	23/09/2021	Signal potentiel
JANSSEN	5/5	30/12/2021	Signal potentiel

Dans la littérature, on retrouve des cas bien décrits de SPT post-COVID<sup>4,7</sup> et post-vaccination contre la COVID-19<sup>8-14</sup>, ce qui conforte la survenue possible de ce syndrome rare mais grave.

Concernant le vaccin COMIRNATY®, nous comptons une dizaine de cas publiés décrivant des SPT après la vaccination par ce vaccin<sup>8-12</sup>. Les délais de survenue variaient de quelques heures à quelques mois, après l'administration de la première dose dans 4 cas et de la deuxième dose dans 5 cas. Dans certains cas, on note un recours aux corticoïdes afin d'améliorer les symptômes.

Concernant le vaccin SPIKEVAX®, nous retrouvons 4 cas rapportés par Queler *et al.*<sup>8</sup> (1 cas), Shields *et al.*<sup>11</sup> (2 cas) et Koh *et al.*<sup>12</sup> (1 cas). Les délais sont respectivement de 18 jours, 2 mois, 3 mois et 7 jours. Tous ces cas sont rapportés après la deuxième dose. Les patients avaient une atteinte du plexus brachial confirmée à l'EMG et à l'IRM. Ils ont été traités par gabapentine dans un 1 cas et des corticoïdes dans les autres cas avec une évolution favorable.

Concernant le vaccin VAXZEVRIA®, nous retrouvons 2 cas publiés impliquant ce vaccin, le 1<sup>er</sup> concerne un homme de 38 ans qui a présenté à J4 de sa vaccination, une douleur intense dans l'épaule gauche, irradiant vers la région scapulaire et le bras. Un SPT impliquant les 3 troncs du plexus brachial gauche a été diagnostiqué. La douleur s'est améliorée et les symptômes ont disparu au bout de 2 semaines sous corticothérapie. A J40, il a présenté une dyspnée lors d'un effort sportif faisant découvrir au scanner thoracique une paralysie du diaphragme gauche<sup>13</sup>. Le 2<sup>ème</sup> cas concerne un homme de 51 ans, sans comorbidités, qui a reçu la DI du vaccin VAXZEVRIA® et qui a présenté quelques jours après une augmentation progressive de la douleur au site de la vaccination. Un mois plus tard, une hypoesthésie et une faiblesse musculaire à l'abduction et à l'élévation du membre supérieur gauche s'installent. L'examen neurologique a révélé une atrophie des muscles proximaux du membre supérieur gauche, accompagnée d'une parésie des muscles deltoïde, biceps, triceps et infra-épineux gauches. L'EMG réalisé 3 mois après le début des symptômes a montré des signes compatibles avec une névrite du plexus brachial<sup>14</sup>.

Pour conclure, le SPT reste une entité clinique sévère qui altère la qualité de vie des patients. C'est pourquoi il est important d'y penser devant toute symptomatologie évocatrice afin de permettre au patient un diagnostic rapide et une prise en charge optimale.

CRPV de Strasbourg

1. SEROR, P. *La Lettre du neurologue*, 2009, vol. 13, p. 10-16.
2. Van Alfen N, *et al. Brain* 2006;129(Pt 2): 438-50.
3. Miller ER *et al. In: VPD Surveillance Manual, 5th Edition, 2011.*
4. Finsterer, J., & Scorza, F. A. *Joint Bone Spine*. 2021.
5. Mity M. A *et al. Clinical imaging*. 2021, 72, 8-10.
6. Díaz, C *et al. JSES Reviews, Reports & Techniques*, 2021, 1(3), 252-256.
7. Coll, C *et al. Joint Bone Spine*. 2021, 88(5), 10519.
8. Mahajan S *et al. Muscle & Nerve*, 2021, 64(1), E3.
9. Queler S C *et al. Radiology*, 2021, 211374.
10. Diaz-Segarra *et al. Pm & R*. 2021.
11. Shields LBE *et al. Case Rep Neurol* 2022 ; 14 :58-67.
12. Koh JS *et al. QJM* 2021 Nov 5;114(7):503-505.
13. Crespo Burillo JA, *et al. Neurologia (Engl Ed)*. 2021 Sep;36(7):571-572.
14. Bruno Kuszniur Vitturi *et al. J Med Case Rep*. 2021 Dec 13;15(1):589.



## Vous nous avez rapporté...

### Interaction azathioprine – allopurinol : association contre-indiquée !

L'azathioprine est un immunosuppresseur fréquemment utilisé, que ce soit en prévention du rejet de greffe d'organe, en traitement de nombreuses pathologies dysimmunitaires ou en traitement de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. L'azathioprine présente toutefois des interactions médicamenteuses à l'origine d'effets indésirables graves. Nous vous rapportons un cas d'interaction médicamenteuse entre l'azathioprine et l'allopurinol aggravé par un contexte d'erreurs.

Un homme de 73 ans, traité depuis 16 ans par allopurinol 200 mg/j pour une hyperuricémie, se voit prescrire un traitement par azathioprine pour une hépatite auto-immune avec majoration progressive de la posologie jusqu'à 150 mg/j. Suite à une erreur de frappe lors de la prescription, une ordonnance d'azathioprine 250 mg 3x/j est remise au patient. Lors de la délivrance à la pharmacie, l'erreur de dose d'azathioprine n'est pas remarquée, pas plus que l'alerte informatisée indiquant la contre-indication entre l'azathioprine et l'allopurinol du traitement habituel du patient. Environ 2 semaines après le début du traitement, le patient présente un début de pancytopenie, qui n'est pas remarquée par le prescripteur en raison d'une erreur informatique dans l'adressage des comptes rendus de biologie. Une semaine plus tard, le patient est hospitalisé pour rectorragies et hématuries dans un contexte d'aplasie médullaire à l'hémogramme. Le patient décède finalement un mois plus tard d'une défaillance multi-viscérale malgré

l'arrêt des traitements incriminés et la réalisation de multiples transfusions.

Rappel : l'azathioprine est une prodrogue de la mercaptopurine (6-MP). Une fois hydrolysée en 6-MP, elle est métabolisée par différentes voies enzymatiques responsables de la production de métabolites actifs ou inactifs. Le catabolisme de l'azathioprine et de la 6-MP est assuré par la thio-purine S-méthyltransférase (TPMT) et un déficit en TPMT augmente le risque de myélosuppression. La voie de la Xanthine Oxydase (XO) permet la transformation de la 6-MP en acide thiourique, métabolite inactif éliminé dans les urines. L'association de l'azathioprine avec des médicaments inhibant la XO, comme l'allopurinol ou le fébuxostat, est donc particulièrement à risque de surdosage et justifie la contre-indication figurant au RCP.

Dans notre cas clinique, la cause de l'erreur est multifactorielle, comme dans la plupart des erreurs médicamenteuses graves, impliquant la prescription, la dispensation et le suivi thérapeutique. Il est important de ne pas hésiter à faire confirmer une prescription ou une délivrance en cas de doute, en particulier lorsqu'elle concerne un médicament à marge thérapeutique étroite comme l'azathioprine.

La sécurité du médicament est l'affaire de tous !

CRPV de Nancy

## 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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto:pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr)

**Comité de Rédaction :** Dr Brahim AZZOUC, Dr Sandrine COMBRET, Dr Audrey FRESSE, Dr Anaïs GAIFFE, Dr Chayma LADHARI

**Comité de Relecture :** Dr M-Blanche VALNET-RABIER, Dr Cyrille PATRY, Dr Anaïs GAIFFE, Dr Anne DAUTRICHE, Dr Aurélie GRAND-VUILLEMIN, Dr Sandrine COMBRET, Dr Nadine PETITPAIN, Dr Dominique SWIEGOT, Dr Mélissa YÉLÉHÉ, Dr Martine TEBACHER-ALT, Dr Aude LAMBERT, Dr Chayma LADHARI, Dr Aurore MOREL, Dr Brahim AZZOUC

**Mise en page :** Mélanie DESCALIS

Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance  
Suivez-nous sur Twitter @reseau\_crpv

