

## SOMMAIRE

<b>Editorial</b>	
A propos des recettes miracles trouvées sur internet	1
<b>Vos questions</b>	
Conduite à tenir après la survenue d'une réaction d'hypersensibilité dans les suites d'une injection intra-veineuse de fer?	2
Efficacité des corticoïdes diminuée lors d'un traitement par rifampicine	3
<b>A suivre</b>	
Metformine et risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale	2
Suspension des AMM de certains produits de contraste à base de gadolinium	3
<b>Vos observations</b>	
SUTENT et cytolysse hépatique et thrombopénie	4

## 8<sup>ème</sup> Journée de Pharmacovigilance Le 9 octobre 2018 Grossesse et Allaitement

Ont participé à la réalisation  
de ce numéro : J. Béné, P. Béhague, R.  
Bordet, J. Dekemp, L. Gaboriau, S.  
Gautier, J. Pamart, C. Potey

# Brèves en Pharmacovigilance



Numéro 58, Janvier – Mars 2018

### EDITORIAL : A propos des recettes miracles trouvées sur internet

A l'heure où il existe une prise de conscience générale sur le fait que tout médicament comporte des effets indésirables, un certain nombre de patients, en quête de remèdes présentés comme plus naturels donc plus « sûrs », se tournent vers des recettes aux vertus soi-disant miraculeuses (qui n'ont bien sûr jamais été évaluées). Dans ce cadre, certains composés pharmaceutiques sont parfois utilisés en dehors de leurs indications officielles et leurs utilisateurs n'ont absolument pas conscience des risques que peuvent comporter ces mésusages.

A titre d'exemple, nous avons été confrontés récemment à un mésusage de la pommade VICKS VAPORUB®. Pour mémoire, cette pommade à visée décongestionnante bénéficie d'une indication officielle comme traitement d'appoint des affections respiratoires banales en application cutanée sur la poitrine ou mélangée à de l'eau chaude en inhalation. Cette pommade est composée de camphre, lévomenthol, huile essentielle d'eucalyptus, thymol : tous sont des dérivés terpéniques pourvus d'une toxicité neurologique avec notamment la possibilité de survenue de crises convulsives.

Si l'on en croit certains sites internet, l'application de pommade VICKS VAPORUB®, en quantité parfois importante, est dotée de nombreuses vertus telles que (pour n'en citer que quelques-unes) :

- traitement de l'acné et des points noirs
- traitement de la sécheresse vaginale (1)
- éloignement des moustiques
- soulagement de douleurs variées
- propriétés amincissantes (2)...

Lors de ces mésusages, les patients s'exposent à de possibles réactions allergiques ainsi qu'à un risque de neurotoxicité, le passage du camphre dans la circulation systémique étant majoré par la quantité appliquée, par la durée de l'exposition et par la réalisation éventuelle d'un pansement occlusif. Ainsi, dans l'utilisation à visée amaigrissante, une pastille de camphre écrasée doit être ajoutée à la pommade ainsi que de l'alcool à 70° (donc camphré lui aussi). Ce mélange est alors appliqué sur le ventre en pansement occlusif à l'aide d'un film alimentaire et laissé en place toute la nuit. Les quantités de camphre utilisées sont largement inconnues et les comprimés vendus sur internet, sans aucun contrôle de leur qualité.

La Base Nationale de Pharmacovigilance rapporte 21 cas d'effets indésirables avec la pommade VICKS VAPORUB® dont 12 qualifiés de graves. Sont notamment retrouvées des réactions allergiques et des crises convulsives. Dans 5 cas, l'utilisation était hors des recommandations : 2 patients avaient effectué une application nasale, un autre avait appliqué la pommade sur toute la face et deux autres l'avaient ingérée.

Ces mésusages de la pommade VICKS VAPORUB® nous ont paru d'autant plus intéressants à vous signaler qu'il s'agit d'un médicament en vente libre en pharmacie et largement publicisé au niveau des médias nationaux. Gare aux recettes « naturelles » qui soignent !

(1)<https://www.thesun.co.uk/fabulous/4746160/women-are-putting-vicks-vaporub-on-their-vaginas-to-make-them-tingle-and-clean-dont-say-experts/>

(2)<http://www.astucesdesfemmes.com/2016/04/comment-utiliser-vicks-vaporub-se-debarrasser-de-la-graisse-accumulee.html>

## VOS QUESTIONS

*Conduite à tenir après la survenue d'une réaction d'hypersensibilité dans les suites d'une injection intra-veineuse de fer? Vous êtes, en effet nombreux à nous questionner régulièrement à propos des délais de survenue des réactions d'hypersensibilité consécutives à une injection de fer et des éventuelles réactions croisées entre le carboxymaltose ferrique (FERINJECT®) et l'hydroxyde ferrique-saccharose (VENOFER®).*

Les réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire, rash, exanthème et érythème) avec les préparations de fer injectable sont bien décrites, peuvent être graves voire fatales et sont aussi bien rapportées chez des patients naïfs ou ayant reçu auparavant plusieurs administrations de fer par voie parentérale sans effets indésirables. Ce risque de réaction d'hypersensibilité est plus élevé chez les patients présentant des allergies connues, y compris des allergies médicamenteuses, des antécédents d'asthme, d'eczéma ou de tout autre type d'allergies (terrain atopique) sévères. Le délai de survenue de ces réactions est en général rapide, pendant l'administration IV ou 2 à 3 heures après mais, au regard des données de la Base Nationale de Pharmacovigilance, ce délai peut être parfois plus long, de l'ordre de plusieurs jours. Ces réactions d'hypersensibilité ont amené les autorités de santé à renforcer l'information sur ces produits, avec une modification des conditions d'utilisation et leur reclassement en réserve hospitalière en 2013 (1).

Toute réaction d'hypersensibilité à une spécialité de fer injectable contre-indique une nouvelle administration de cette même spécialité et toute réaction d'hypersensibilité grave à une spécialité de fer injectable contre-indique l'administration d'une autre spécialité de fer administré par voie parentérale. Néanmoins, les données sont moins consensuelles. La littérature rapporte une étude rétrospective menée sur 31 patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité à une spécialité de fer injectable : 19 cas avec le FERINJECT® et 11 cas avec le VENOFER® (1 cas où la spécialité de fer n'est pas connue). Il s'agissait dans 15 cas de réactions de grade I, dans 7 cas des réactions de grade II, dans 5 cas des réactions de grade III et dans 4 cas des réactions de grade IV. Des prick-tests ont été réalisés dans 11 cas avec la spécialité à l'origine de la réaction et dans 7 cas avec d'autres préparations de fer IV. Tous les résultats étaient négatifs. Sur 11 patients chez qui la même spécialité de fer injectable a été ré-administrée (sous contrôle), 3 ont présenté une récurrence des signes d'hypersensibilité et un 4<sup>ème</sup> patient a présenté une fièvre 2 jours après l'injection de fer. A noter que tous les patients ayant présenté une réaction sévère, c'est-à-dire de grade III ou IV, ont bien toléré une autre spécialité de fer injectable (1).

Au total, la balance bénéfique/risque de l'administration de fer IV doit toujours être bien pesée, (particulièrement chez les patients ayant des antécédents d'allergie) et doit se conformer au mode d'administration recommandé dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de chaque spécialité. En cas de réaction d'hypersensibilité lors de l'administration d'une spécialité de fer IV, la conduite à tenir pour la suite du traitement est de privilégier un traitement par voie orale. Si toutefois la réaction d'hypersensibilité n'a pas présenté de caractère de gravité et si le rapport bénéfique/risque de l'administration d'une autre spécialité de fer IV est jugé favorable, une surveillance accrue du patient devra alors être réalisée. L'administration d'une dose test préalable n'est plus recommandée en raison de son manque de fiabilité, certains patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité alors que la dose test était négative.

(1) *Allergy*. 2017;72:827–30.

## A SUIVRE ....

### **Metformine et risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale**

Le risque d'acidose lactique avec la metformine, bien que rare, est un effet indésirable grave, qui survient en cas d'accumulation de metformine, souvent dans le cadre d'une dysfonction rénale (insuffisance rénale aiguë, déshydratation, médicaments néphrotoxiques...). En 2016, après une réévaluation européenne, la contre-indication de la metformine en cas d'insuffisance rénale modérée a été levée (la contre-indication étant maintenue en cas d'insuffisance rénale sévère).

Devant de trop nombreux cas d'acidose lactique liés à un surdosage en metformine rapportés par vos soins au niveau du réseau des CRPV, l'ANSM a rappelé, début 2018, la nécessité d'adapter la posologie en situation d'insuffisance rénale modérée : la dose maximale journalière étant de 2g pour un DFG entre 45 et 59 ml/min et de 1g pour un DFG entre 30 et 44 ml/min. Il est également recommandé de surveiller certains facteurs de risque de surdosage en metformine (choc cardiogénique ou hypovolémique, insuffisance cardiaque sévère, traumatisme sévère, septicémie). Même s'il s'agit d'un effet bien connu, ce rappel n'est pas inutile, loin de là.

<http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Metformine-et-risque-d-acidose-lactique-en-cas-d-insuffisance-renale-Point-d-Information>

## **A QUOI SERT LE CENTRE REGIONALE DE PHARMACOVIGILANCE ? QUE PEUT-IL VOUS APPORTER?**

Il répond à vos questions sur le médicament (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),

Il recueille et expertise les suspicions d'effet indésirable médicamenteux,

Il vous aide dans le diagnostic et la prise en charge des effets indésirables médicamenteux.

## VOS QUESTIONS : Efficacité des corticoïdes diminuée lors d'un traitement par rifampicine ?

Il y a quelques mois, un confrère nous interrogeait sur une possible responsabilité médicamenteuse dans la survenue d'une exacerbation d'asthme grave compliquée d'un arrêt cardio-respiratoire et d'un bronchospasme chez l'un de ses patients. Après discussion avec ce dernier, les cliniciens ont découvert que son état respiratoire s'était aggravé depuis plusieurs mois avec la nécessité d'augmenter les doses de prednisolone jusqu'à 80 mg/ jour (posologie de base à 20 mg/ jour). Cette aggravation coïncidait avec l'introduction d'un traitement par lévofloxacine et rifampicine prescrit dans le cadre d'une pseudoarthrose septique du membre inférieur droit.

D'après le *Thésaurus des interactions médicamenteuses (mise à jour septembre 2016)*, l'association de la rifampicine et des corticoïdes fait l'objet d'une précaution d'emploi. En effet, la rifampicine (puissant inducteur enzymatique) est responsable d'une diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique, ce qui peut être à l'origine d'une exacerbation de l'asthme (1).

Dans la littérature, des données mentionnent que la rifampicine est responsable d'une augmentation de la clairance plasmatique de la prednisolone de 45 % et d'une diminution de son aire sous la courbe de 66 % (2). Un des mécanismes proposés pour expliquer la diminution de l'efficacité des glucocorticoïdes est l'activation du PXR (récepteur nucléaire du prégnane X) par la rifampicine, qui à son tour induit les activités des cytochromes P450, des glucuronosyltransférases et de la glycoprotéine-P (3). Un essai randomisé, en double-aveugle, mené chez 6 patients, afin de déterminer la dose de prednisolone nécessaire au contrôle de l'asthme après administration de rifampicine, a montré que malgré une augmentation de 93 % des doses de corticoïdes, le contrôle de l'asthme était inférieur à celui sous placebo (4). Pour finir, une revue recommande de doubler voire tripler les doses de glucocorticoïdes en cas d'introduction de rifampicine chez un patient prenant des glucocorticoïdes. Il est également mentionné que l'effet inducteur enzymatique de la rifampicine diminue progressivement en 1 à 2 semaines (voire davantage) après l'arrêt et qu'un réajustement des doses de corticoïdes doit également être effectué à l'arrêt de la rifampicine (5).

Cette observation d'interaction médicamenteuse rappelle, s'il le fallait, qu'avec la rifampicine, ce problème d'interaction médicamenteuse ne doit JAMAIS être négligé.

(1) ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses. Sept 2016.

(2) BHJ. 1983;286:923-925.

(3) Ann Clin Microbiol and Antimicrob. 2006;5:3.

(4) Ann Rev Respir Dis. 1983;128:307-310.

(5) Arch Int Med. 2002;162:985-992.

### A SUIVRE ....

#### Suspension des AMM de certains produits de contraste à base de gadolinium

Suite à une réévaluation de l'European Medicine Agency (EMA), l'AMM de certains produits de contraste à base de gadolinium a été suspendue à partir du 15 janvier 2018, en raison d'une rétention de faibles quantités de gadolinium dans le tissu cérébral après l'utilisation de ces produits. Cette rétention est plus importante avec les dérivés linéaires (acide gadopentétique/MAGNEVIST®, gadodiamide/OMNISCAN® ; dont les AMM ont été suspendues), qu'avec les dérivés macrocycliques (acide gadotérique/ARTIREM® et DOTAREM®, gadobutrol/GADOVIST®, gadotériol/PROHANCE® ; dont les AMM ont été maintenues pour les utilisations intraveineuse et intraarticulaire). A noter que l'AMM de l'acide gadobénique/MULTIHANCE® est maintenue uniquement dans l'imagerie du foie. Les données sur les risques liés à ces dépôts de gadolinium sont limitées, notamment à long terme, mais actuellement il n'existe aucune preuve que la rétention de gadolinium au niveau du cerveau soit néfaste. Il s'agit donc d'une décision par principe de précaution et alors qu'il existe des alternatives à proposer plus sûres pour le patient.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Produits-de-contraste-a-base-de-gadolinium-et-retention-de-gadolinium-dans-le-cerveau-et-dans-d'autres-tissus-suspension-des-AMM-de-l-acide-gadopentetique-et-du-gadodiamide-utilises-en-intraveineux-restriction-de-l-AMM-de-l-acide-gadobénique-a-l-imagerie-du-foie-et-modification-de-l-information-des-autres-specialites-maintenues-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

**La 8<sup>ème</sup> journée de pharmacovigilance et d'addictovigilance  
aura lieu**

**le mardi 09 octobre 2018**

**sur le thème « Grossesse –Allaitement »**

**Vous trouverez ci-joint le programme et un bulletin d'inscription**

## VOS OBSERVATIONS

*Un homme de 64 ans présentant dans ses antécédents une polykystose rénale, greffé à deux reprises, a débuté un traitement par sunitinib (SUTENT®) en novembre 2017 dans le cadre d'un carcinome rénal à cellules claires. Après 2 à 3 semaines de traitement, le patient a présenté une altération de l'état général et des douleurs abdominales. Il est hospitalisé en décembre en raison d'une cytolyse hépatique importante (valeurs ASAT et ALAT supérieures à 1000UI/l), thrombopénie à 20000 plaquettes/mm<sup>3</sup> et taux de prothrombine à 20 %. Le scanner abdominopelvien rapporte l'existence d'une cholécystite sans obstacle. Le traitement par sunitinib est interrompu. Le patient est transféré en service de réanimation et le diagnostic d'hépatite aiguë d'origine multifactorielle est posé. Est notamment évoqué un éventuel effet hépatotoxique du sunitinib et du paracétamol que le patient prenait de manière concomitante. Le patient était traité par ailleurs par tacrolimus, prednisolone, répaglinide, ésoméprazole, Kardegic®, vildagliptine et atorvastatine.*

La monographie française du sunitinib, inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK), rapporte de rares cas d'hépatite et des cas peu fréquents de cholécystite. Le site LIVERTOX (à propos de l'hépto-toxicité des médicaments) rapporte des cas asymptomatiques d'élévation des enzymes hépatiques (ASAT et ALAT) chez environ 40 % des patients et une élévation à des valeurs supérieures à 5 fois la normale chez environ 2 à 3 % des patients. Des cas de lésions hépatiques sont rapportés de manière rare et la clinique évoque une nécrose hépatique aiguë.

Un article récent (1) publié en 2017 à propos de l'hépatotoxicité des nouveaux médicaments a fait une synthèse de tous les éléments émanant de la littérature et des études cliniques en ce qui concerne les ITK en général. Cette revue rapporte ainsi des cas d'hépatotoxicité sévère avec le sunitinib qui se produisent majoritairement dans un délai de 2 à 8 semaines, parfois plus, après le début du traitement. Le mécanisme de cette hépatotoxicité fait intervenir la formation d'un métabolite intermédiaire réactif conjointement à une réaction d'ordre immunologique, une interruption du transport des acides biliaires et un dysfonctionnement mitochondrial. Les lésions histologiques sont principalement des nécroses avec ou sans infiltration lymphocytaire. Par ailleurs, le sunitinib à fortes doses peut réduire l'activité de l'isoenzyme A1 de l'UDP glucuronyltransférase, ce qui potentialise l'hépatotoxicité du paracétamol lorsqu'il est administré de manière concomitante. En effet, la diminution de la glucuroconjugaison du paracétamol est à l'origine de sa métabolisation plus importante par le cytochrome 2E1 menant à la formation de ses intermédiaires toxiques (2).

Les auteurs précisent qu'il n'existe pas de réaction croisée entre les différents ITK et que l'on peut donc réintroduire, lorsque les troubles hépatiques se sont résolus, la même molécule ou une autre de la même classe thérapeutique.

Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, nous retrouvons une vingtaine de cas d'hépatite aiguë chez des patients traités par sunitinib. Dans la plupart des cas, le sunitinib est le seul médicament suspecté. Les délais de survenue vont d'une quinzaine de jours à plusieurs mois après l'introduction du traitement et les symptômes s'améliorent à l'arrêt du traitement. Dans quelques cas, l'insuffisance hépatique est sévère avec diminution importante du taux de prothrombine et thrombopénie associée. Dans un cas d'insuffisance hépatique sévère, la reprise du traitement à doses plus faibles a eu lieu plusieurs mois après le traitement initial sans signe d'hépatotoxicité.

Il nous a paru très intéressant de vous faire part de cette observation pour soulever 2 points :

- la gravité des hépatites, même si elles sont rares, qui peuvent être associées à la prise d'ITK (pour information, tous les autres ITK peuvent être incriminés dans la survenue d'hépatites aiguës graves : imatinib, bosutinib, nilotinib, dasatinib, géfitinib, erlotinib, sorafénib, pazopanib, ponatinib, régorafénib, lapatinib, vémurafénib, crizotinib, cabozantinib, vandétanib et axétinib).
- l'interaction pharmacocinétique existant entre certains ITK (sunitinib mais aussi erlotinib, nilotinib, pazopanib, sorafénib et régorafénib) et le paracétamol dont les conséquences peuvent aggraver l'atteinte hépatique.

(1) Clin Liver Dis. 2017;21:115-134

(2) Drug saf 2013;7:491-503

Si vous **observez un effet indésirable** grave et/ou inattendu ou si vous désirez un **renseignement sur un médicament**,  
n'hésitez pas à nous contacter :

☎ : 03-20-96-18-18

☎ : 03-20-44-56-87

e-mail : [pharmacovigilance@chru-lille.fr](mailto:pharmacovigilance@chru-lille.fr)

 @crpv\_lille