

Brèves de Pharmacovigilance
Centre Régional de
Pharmacovigilance Nord – Pas de
Calais et
Centre d'Addictovigilance des Hauts
de France
C.H.U. Lille
Place de Verdun
59037 Lille Cedex
Ligne directe : 03 20 96 18 18
Ligne CHU : 03 20 44 54 49
Fax : 03 20 44 56 87
E-mail : pharmacovigilance@chru-lille.fr
E-mail : pharmacodependance@chru-lille.fr
Site : <http://pharmacovigilance-npdc.fr>



@crpv_lille

SOMMAIRE

Editorial	1
Ruptures de stock : à l'origine d'erreurs médicamenteuses lourdes de conséquences	
Vos questions	2
Réactions d'hypersensibilité et inhibiteurs de la pompe à protons	
A suivre	2
Coloration dentaire et amoxicilline	
Littérature	3
Isotrétinoïne et risque suicidaire accru ?	
CEIP	4
Fausse ordonnance pour des opiacés, des BZD et ... du clenbutérol	
Observations	
Le traitement par corticoïdes dans les colites sous NIVOLUMAB	

Vos observations

Ont participé à la réalisation de ce numéro : J. Béné, S. Bergeron, R. Bordet, A-S. Caous, L. Carton, S. Deheul, A. Dufour, J. Dekemp, L. Gaboriau, S. Gautier, C. Potey, J. Pamart



Brèves de PHARMACO-ADDICTOVIGILANCE

Numéro 64 : Juillet-Octobre 2019

EDITORIAL : Ruptures de stock : à l'origine d'erreurs médicamenteuses lourdes de conséquences !

Les sources d'erreurs médicamenteuses sont nombreuses et peuvent être en rapport avec une erreur de prescription, de délivrance ou d'administration. En cas de rupture de stock d'un médicament, les spécialités proposées en remplacement n'ont pas toujours les mêmes caractéristiques de présentation et ces différences doivent être particulièrement soulignées au moment de la substitution.

Ainsi, prenons l'exemple de la lomustine (BELUSTINE®), actuellement en rupture de stock et remplacée par la spécialité CECENU®, vendue en Allemagne. BELUSTINE® est conditionnée sous forme de boîte comportant 5 gélules de 40 mg alors que CECENU® est présenté en boîtes de 20 gélules de 40 mg. Cette différence, dont les pharmaciens hospitaliers ont été informés en février 2019, a conduit, à deux reprises au moins, à un surdosage chez des patients, qui ont pris en une seule fois, comme avec la BELUSTINE®, la totalité des gélules contenues dans la boîte de CECENU®, soit 800 mg au lieu de 200 mg. Dans les deux cas, une pancytopenie, dont une compliquée d'une toxidermie bulleuse grave à la suite de la prise en charge par antibiotiques, est survenue.

Cet exemple n'est bien sûr pas exhaustif mais justifie, entre autres, la préoccupation de l'Etat autour du problème des ruptures de stock, avec des décisions prises en septembre 2019. Par ailleurs, le circuit des déclarations des erreurs médicamenteuses, quelles qu'elles soient, a évolué et ce sont désormais les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (et non plus l'ANSM) qui les colligent, les analysent et les enregistrent. Pour cette nouvelle mission, nous insistons sur l'importance de déclarer au CRPV vos cas d'erreurs médicamenteuses potentielles ou avérées, avec ou sans effet indésirable mais aussi toute situation qui vous semble comporter un risque d'erreur. A cette condition seulement, nous pourrions améliorer la sécurité de prise en charge de nos patients !

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

✉ : pharmacovigilance@chru-lille.fr

✉ : pharmacodependance@chru-lille.fr



@crpv_lille

QUESTION : Réactions d'hypersensibilité et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Des demandes à propos de la survenue de réactions d'hypersensibilité (HS) en rapport avec la prise d'IPP nous parviennent régulièrement. En effet, bien que les IPP soient des molécules en général bien tolérées, ils peuvent néanmoins être responsables de réactions d'HS qui sont, pour 86 % des cas, des réactions d'HS de type I (immédiates). La symptomatologie va de la simple urticaire au choc anaphylactique.

Trois grands types de réactions d'HS semblent se distinguer :

- une hypersensibilité liée à une analogie structurale qui serait responsable de réactions croisées dites sélectives : les IPP étant des benzimidazoles substitués avec un noyau pyridine, ils peuvent être divisés en 2 groupes selon leur structure chimique :
 - l'oméprazole, l'ésooméprazole et le pantoprazole qui présentent un substitut au niveau du noyau benzimidazole
 - le lansoprazole et le rabéprazole qui ne présentent pas de substitut au niveau du noyau benzimidazole, mais un au niveau du noyau pyridine.

Ces réactions croisées sélectives seraient les plus fréquemment incriminées dans la survenue des réactions d'HS, les réactions ayant lieu entre IPP d'un même groupe.

- une hypersensibilité liée à un effet de classe (le patient réagira à tous les IPP sans distinction)
- une hypersensibilité dite isolée à un seul IPP (dans ce cas, le patient ne réagit qu'à un seul IPP, et tolère tous les autres).

Ainsi, une analyse (1) de la Base Nationale de Pharmacovigilance (de janvier 1985 à février 2015) a rapporté 38 cas d'HS immédiates en rapport avec la prise d'IPP pour lesquels des tests cutanés ou des tests de provocation par voie orale ont été effectués. Il y a eu 14 cas de réactions à un seul IPP, 23 cas de réactions croisées sélectives et 1 seul cas de réaction croisée avec tous les IPP.

Parmi les 23 cas de réactions croisées sélectives, 5 ne respectaient pas les 2 groupes définis d'après leur analogie structurale. Pour ces 5 cas cependant, tous les IPP n'avaient pas été testés et une réaction croisée avec tous les IPP ne pouvait donc pas être exclue.

Ainsi, en cas de survenue d'une réaction d'HS après la prise d'un IPP, il faut proposer, si nécessaire, un IPP d'une autre structure chimique et il peut être intéressant de proposer la réalisation de tests cutanés.

(1) [Int Arch Allergy Immunol. 2019;178\(2\):159-166](#)

A SUIVRE Coloration dentaire et amoxicilline

Plusieurs cas de survenue de coloration dentaire nous ont été récemment rapportés par des patients traités par de l'amoxicilline en comprimé dispersible. Plusieurs cas sont également mentionnés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance survenant pendant ou juste après un traitement par comprimé dispersible, certains patients décrivant une coloration très marquée. Dans certains cas, les colorations survenaient alors que le patient prenait en parallèle, dans le cadre d'une extraction dentaire des bains de bouche à la chlorhexidine, également bien connue pour être responsable de coloration dentaire.

Après l'arrêt du traitement, la coloration s'atténue avec le temps. Ceci peut cependant prendre plusieurs semaines et il peut être parfois nécessaire de consulter un dentiste qui enlèvera ces dépôts jaunâtres.

A QUOI SERT LE CENTRE REGIONAL 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.

LITTÉRATURE : Isotrétinoïne et risque suicidaire accru ?

L'isotrétinoïne est un rétinoïde commercialisé en France depuis 1984, indiqué dans le traitement de l'acné sévère résistante à un traitement bien conduit par antibiotiques systémiques et par un traitement topique. Depuis 1995, il fait l'objet d'un dispositif renforcé de pharmacovigilance en raison d'un risque, rare à très rare, d'effets indésirables psychiatriques à type de dépression, d'idées suicidaires et de tentatives de suicide.

En effet, depuis les années 80, de nombreux cas cliniques ont été rapportés dans différents pays, venant étayer l'hypothèse d'un lien entre traitement par isotrétinoïne et survenue de dépression et de tentatives de suicide. Une revue de la littérature retrouve ainsi la publication de 52 cas cliniques de dépression et 14 tentatives de suicide entre 1982 et 2008. Pour certains d'entre eux, la symptomatologie régressait à l'arrêt de l'isotrétinoïne et réapparaissait après réintroduction du traitement.

Malgré ces éléments, le lien entre isotrétinoïne et dépression demeure controversé. Des études épidémiologiques montrent ainsi une absence de lien, voire même une amélioration des symptômes de dépression sous isotrétinoïne. Une méta-analyse publiée récemment et prenant en compte 20 études (soit un total de 9211 patients) a mis en évidence une absence d'augmentation significative du risque de dépression sous traitement par isotrétinoïne (RR = 1,15; IC95 % [0,6-2,21]). De façon intéressante, lorsqu'on considère uniquement les études rétrospectives, le risque de dépression est significativement augmenté (RR = 1,39; IC95 % [1,05-1,84]), tandis que le risque devient non significatif pour les études prospectives (RR = 0,85; IC95 % [0,60-2,21]). En France, une étude épidémiologique basée sur les données de la SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie) (soit 443814 patients traités par isotrétinoïne entre 2009 et 2016) a montré par ailleurs une diminution significative du risque d'hospitalisation pour tentative de suicide sous traitement par isotrétinoïne par rapport à la population générale (RR = 0,6; IC95 % [0,53-0,67]).

Ces données ont conduit à rechercher les mécanismes physiopathologiques qui pourraient sous-tendre la relation entre isotrétinoïne et dépression. Les rétinoïdes, molécules lipophiles, passent facilement la barrière hémato-encéphalique et se fixent sur leurs récepteurs présents en grand nombre dans le système limbique, connu pour jouer un rôle majeur dans la régulation du comportement et des émotions. Ainsi, chez l'Homme, une étude basée sur l'imagerie fonctionnelle a montré une diminution du métabolisme glucidique dans le cortex orbitofrontal après 4 mois de traitement par isotrétinoïne (cette différence n'étant pas observée sous antibiotiques seuls). Ce phénomène a également été observé chez des patients souffrant de dépression. De plus, chez l'Animal, il a été montré que les rétinoïdes diminuaient la neurogénèse au sein de l'hippocampe et perturbaient les systèmes dopaminergique, sérotoninergique et noradrénergique.

Il ne faut pas perdre de vue que la dépression, dans ces cas, doit être considérée dans sa globalité, et non pas seulement comme un phénomène iatrogène. En effet, le traitement par isotrétinoïne intervient en majorité chez les adolescents et les jeunes adultes, dans un contexte souvent propice à la survenue d'idées suicidaires. Dès lors, le lien entre acné, isotrétinoïne et dépression se révèle complexe à analyser. C'est pourquoi il apparaît nécessaire, non seulement de réaliser une surveillance psychiatrique étroite lors d'un traitement par isotrétinoïne, mais également de rechercher des symptômes de dépression avant d'initier le traitement.

Annals of General Psychiatry. (2009); 8(1):2

BMJ open 9.1 2019; e021549

Exp.Biol.Med 2008; 233:251-258

Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry. 2008; 32:315-331.

Inter.J Epidemiol. 2019; dyz093

Fausse ordonnances pour des opiacés, des BZD et ... du clenbutérol

34. C'est le nombre d'ordonnances suspectes qui ont été détectées par les équipes officinales des **Hauts-de-France** et signalées auprès du Centre d'Addictovigilance de Lille en **2018**.

Ces ordonnances suspectes étaient en grande majorité (26 cas sur 34), des **ordonnances simples** non sécurisées. L'attention des officines était attirée le plus souvent par une **anomalie sur la forme de l'ordonnance** : écriture différente (5), faute d'orthographe (4), rajout de médicaments (1) ou ratures modifiant la posologie ou la durée de traitement (3). Dans 9 cas, les coordonnées du prescripteur étaient erronées.

La **non-conformité à la législation** constitue également un critère de suspicion (8 cas) : médicaments stupéfiants ou apparentés prescrits sur une ordonnance non sécurisée, dosage rédigé en chiffres et non en toutes lettres, carré de sécurité non rempli ou durée de traitement non précisée.

Les **éléments du contexte** tels que la non présentation de la Carte Vitale ou le souhait du patient de payer les médicaments attirent également l'attention. Le **Dossier Pharmaceutique** s'est révélé un outil précieux dans la détection de 5 cas de surconsommation avec nomadisme médical et/ou pharmaceutique.

Au palmarès des médicaments les plus retrouvés sur les ordonnances suspectes, la première place est occupée par les **opiacés et opioïdes** : codéine, tramadol et buprénorphine. Viennent ensuite les **benzodiazépines et apparentés** (alprazolam, zopiclone) puis d'autres substances détournées pour leurs effets psychoactifs : **prégabaline, tropicamide, amisulpride et prométhazine**.

Une ordonnance a particulièrement retenu notre attention : cette fausse ordonnance était utilisée pour l'obtention illicite de **clenbutérol (VENTIPULMIN®)**, un agoniste des récepteurs bêta-2 structurellement proche du salbutamol mais de demi-vie d'élimination beaucoup plus longue (34 heures). Il s'agit du premier signal de détournement de clenbutérol dans notre région porté à notre connaissance. En France, le clenbutérol n'a jamais eu d'indications thérapeutiques chez l'homme. Ses seules indications actuelles sont en médecine vétérinaire, dans le traitement des troubles respiratoires chez les chevaux. Il ne peut être délivré que sur présentation d'une prescription vétérinaire précisant le nom du détenteur de l'animal et l'identification de l'animal (espèce, âge, numéro d'identification). Il est détourné de son usage par certaines personnes, dans deux objectifs : à des fins de **dopage sportif** pour augmenter la ventilation ou pour son action anabolisante supposée (muscultation, body-building) ou dans un **but d'amaigrissement**. Les effets indésirables liés à sa consommation sont ceux observés en cas de surdosage en bêta-2 agonistes : palpitations et tachycardie, tremblements, nausées, insomnie, hypokaliémie, hyperglycémie. Cependant, du fait de la longue demi-vie d'élimination du clenbutérol, ces effets peuvent être potentiellement graves.

C'est pourquoi l'ANSM a interdit la préparation, la prescription et la délivrance de préparations contenant du clenbutérol (décision de police sanitaire du 12/04/2012).

Le clenbutérol est aussi classé parmi les produits dopants interdits en permanence

(<https://www.wada-ama.org/fr/content/liste-des-interdictions/interdites-en-permanence/agents-anabolisants>).

Vous observez vous aussi de telles ordonnances ? Pensez à les transmettre sous format anonymisé à votre Centre d'Addictovigilance en indiquant les critères qui vous ont permis de les détecter. Les données que vous nous envoyez permettent d'identifier les médicaments détournés.

Le Centre d'Addictovigilance de Lille remercie chaleureusement les officines pour leur vigilance et leurs signalements.

<http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/Les-fiches-professionnelles/Toutes-les-fiches/Dispensation-a-l-officine-des-medicaments-veterinaires-soumis-a-prescription-ANIMAUX-DE-COMPAGNIE>

Vos observations : Traitement par corticoïdes en cas de colite sous nivolumab

Un patient âgé de 58 ans, pesant 70 kg, traité pour un mélanome multi-métastatique par nivolumab (3 cures entre janvier et mars 2019) a présenté un syndrome rectal avec une diarrhée glairo-sanglante (estimée à 10 à 15 émissions quotidiennes), prise en charge dans un premier temps par lavements de corticoïdes et corticoïdes per os. Lors d'une rectosigmoidoscopie de contrôle effectuée en juin 2019, une muqueuse fragile saignant au contact, érythémateuse, avec disparition de la trame vasculaire et des ulcérations superficielles a été mise en évidence et l'évolution s'est révélée partiellement favorable sous corticothérapie avec un rythme de 6 selles molles par jour sans glaire ou sang. Devant la persistance d'une diarrhée à 6 selles par jour, un traitement par mésalazine (PENTASA®) a été introduit, associé à une décroissance progressive de la corticothérapie au rythme de 10 mg par semaine. Une semaine après l'initiation de décroissance des doses de corticoïdes, le patient a présenté une recrudescence de la symptomatologie avec réapparition de selles liquides sanglantes très fréquentes (estimées à 30 exonérations par jour). La décroissance trop rapide des corticoïdes est suspectée dans la rechute et l'aggravation de la diarrhée. Du védolizumab a été introduit.

Le nivolumab (OPDIVO®) est un inhibiteur de point de contrôle immunitaire (IPCI) anti PD-1. Les IPCI peuvent, de par leur mécanisme d'action, être responsables de survenue d'effets indésirables d'ordre inflammatoire qui peuvent être graves voire fatals. Les organes affectés sont principalement la sphère gastro-intestinale avec notamment la survenue de colite (pouvant aller jusqu'à la perforation), la sphère hépatique, cutanée, pulmonaire et cardiaque (cf rubrique littérature des Brèves n°60).

Même si l'ipilimumab (YERVOY®), qui est un IPCI anti CTLA-4, est la molécule de cette classe thérapeutique la plus fréquemment incriminée dans la survenue de colite (7 à 9 % des patients traités présenteraient une colite de grade 3/4 (1)), des cas sont également décrits chez 1 à 3 % des patients traités par anti PD-1/PD-L1. Pour mémoire, deux anti-PD1, le nivolumab et le pembrolizumab (KEYTRUDA®) et un anti PD-L1, l'atézolizumab (TECENTRIQ®), sont actuellement commercialisés en France.

Le délai de survenue des colites en rapport avec l'administration d'un anti PD-1/PD-L1 est variable selon les études (2) mais les symptômes semblent survenir après un nombre d'administration compris entre 3 et 14 doses d'anti PD-1 avec une médiane de 6 doses. Pour information, avec l'anti CTLA-4 l'ipilimumab, les symptômes de colite peuvent survenir à tout moment dès l'administration de la 1^{ère} dose et jusqu'à parfois plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

L'European Society for Medical Oncology (3) a publié en 2017 des recommandations de bonnes pratiques cliniques à propos de la gestion des colites sous IPCI. Les mesures à prendre sont, selon le grade de la diarrhée (grade 1 à 4), une interruption temporaire ou définitive de l'IPCI et un traitement par corticostéroïdes par voie orale ou systémique. En cas de diarrhée réfractaire ou de diarrhée de grade 4, un traitement par infliximab peut être proposé (une ou deux injections). Le védolizumab, le mycophénolate mofétil (CELLCEPT®) ou le tacrolimus (ADVAGRAF®) sont aussi d'autres options possibles.

Ce cas est intéressant car il montre l'importance, pour une bonne évolution de la colite induite par nivolumab, de la décroissance très progressive de la corticothérapie, même si la symptomatologie s'amende ou qu'un autre traitement a été introduit pour la prise en charge de cette colite.

(1) *BMC Gastroenterology* (2018) 18:135

(2) *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Jun;49(12):1474-1483

(3) *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv119-iv142