

SOMMAIRE

Editorial

Acide folique/acide folinique : que choisir avec le méthotrexate?

1

A suivre

Tériparatide et risque d'erreur médicamenteuse

2

Vos questions

Probiotiques et chimiothérapie : une association à risque ?

2

Observation

Quétiapine et parotidite

3

Mésalazine et myocardite

4

Lichen vulvaire récidivant apparu après le changement de formulation de Lévothyrox®

4

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



Brèves de PHARMACO-ADDICTOVIGILANCE

Numéro 68 : Août 2020 - Octobre 2020

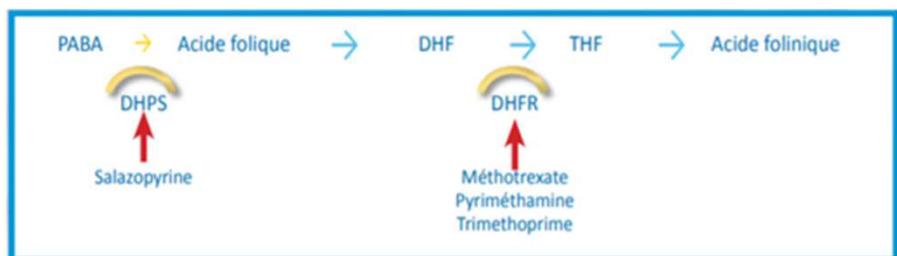
EDITORIAL :

Acide folique / acide folinique : que choisir avec le méthotrexate ?

Début août, le réseau français des CRPV, via son célèbre #Pharmacoquiz sur Twitter, interrogeait les followers sur le traitement correcteur de l'hématotoxicité induite par un traitement par méthotrexate. 48,5 % de réponses étaient en faveur de l'acide folique et 39,7 % en faveur de l'acide folinique. La bonne réponse était l'acide folinique.

Les indications officielles de l'acide folinique sont bien la prévention et la correction de l'hématotoxicité induite par des traitements inhibiteurs de la DihydroFolate Réductase (DHFR) alors que pour l'acide folique, les indications sont de prévenir les anomalies de fermeture du tube neural dans le contexte de désir de grossesse ou de prévenir les anémies macrocytaires par carence et les troubles chroniques de l'absorption intestinale quelle que soit l'origine de ces troubles.

Sur le plan pharmacologique, l'acide folinique serait la forme la plus adaptée puisque l'inhibition de la DiHydroFolate Réductase induit une absence de production du métabolite actif de l'acide folique, à savoir l'acide folinique. Il s'agit donc de compléter par l'acide folinique et éviter ainsi la compétition entre méthotrexate et acide folique sur la DHFR.



En pratique, ce n'est pas si clair : des études ont montré une efficacité équivalente entre les acides folique et folinique pour prévenir la toxicité du méthotrexate (1,2). De plus, l'efficacité de l'acide folinique serait optimale lorsqu'il est administré après le méthotrexate, alors que le moment d'administration de l'acide folique semble sans importance. Ainsi, dans la prévention du risque d'hématotoxicité, l'acide folique est considéré comme le supplément folique de premier choix, mais l'acide folinique demeure le traitement de choix d'une surdose de méthotrexate ou d'une toxicité hématologique aiguë !

(1) <https://www.irheum.org/content/41/6/1049.short>

(2) <https://academic.oup.com/rheumatology/article/43/3/267/1774685>

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

 @crpv_lille

Vos questions : probiotiques et chimiothérapie : une association à risque ?

Les probiotiques sont des microorganismes (bactéries ou levures) vivants, censés présenter un bénéfice pour la santé lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante (1).

Ainsi, pour les patients traités par anticancéreux, et plus largement sous immunosuppresseurs, la prise de compléments alimentaires à base de probiotiques, notamment pour limiter les troubles digestifs ou encore pour améliorer leurs défenses immunitaires, est de plus en plus retrouvée.

En 2018, une contre-indication était ajoutée dans la monographie de l'ULTRA-LEVURE® (médicament probiotique composé de *Saccharomyces boulardii* vivants) pour les patients en état critique ou immunodéprimés (une contre-indication existait déjà chez les patients porteurs de cathéter veineux central), devant la survenue de cas de fongémie à *Saccharomyces boulardii*, dont certains d'évolution fatale (2). Une revue de la littérature publiée en 2018 s'intéressant aux infections secondaires à la prise de probiotiques retrouvait 93 patients ayant présenté une infection suite à la consommation de probiotiques (3). Les infections décrites étaient des fongémies (37,6 %), des sepsis (31,2 %), des bactériémies (20,4 %) et de manière plus anecdotique des endocardites, des abcès, une pneumonie, un empyème et une arthrite septique. Les probiotiques impliqués concernaient diverses souches dont les principales étaient *Saccharomyces cerevisiae* (44,1 %), *Lactobacillus rhamnosus* (15 %), *Bifidobacterium longum* (6,4 %), *Saccharomyces boulardii* (5,4 %) et *Bacillus subtilis* (5,4 %). Près de 62 % des patients étaient âgés de moins d'un an ou de plus de 60 ans. Une voie centrale, une nutrition entérale ou parentérale étaient présentes chez respectivement 63,5 %, 56 % et 15 % des patients, 10,7 % des patients présentaient un cancer et 15 % étaient sous immunosuppresseurs. Le taux de mortalité toutes causes confondues était de 19,6 %.

L'usage des probiotiques chez les patients immunodéprimés pose question et la prudence s'impose (4). Les propriétés des probiotiques sont complexes, pour beaucoup encore mal connues ; elles dépendent des espèces, des souches, des doses administrées et les données observées avec une espèce ou une souche ne peuvent être généralisées à toutes les autres espèces ou souches.

Ainsi, les probiotiques, dont le bénéfice n'a pour beaucoup pas été établi, doivent être utilisés avec la plus grande précaution chez les sujets immunodéprimés.

Dans ce contexte, les médecins (oncologues, généralistes etc..) doivent avoir à l'esprit le risque inhérent à la prise de ces produits et prendre le temps d'en avvertir leur patient ou du moins de les informer en cas de questionnement, tout comme les pharmaciens d'officine régulièrement sollicités dans la dispensation de ces produits.

(1) ONUAA, OMS. Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur l'évaluation des propriétés sanitaires et nutritionnelles des probiotiques dans les aliments, y compris le lait en poudre contenant des bactéries lactiques vivantes. 2001.

(2) ANSM. *Saccharomyces boulardii* (ultra-levure) : ajout d'une contre-indication chez les patients en état critique ou immunodéprimés - Lettres aux professionnels de santé. 19/02/18

(3) Costa. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2018

(4) Stadlbauer. *Beneficial Microbes*, 2015

A SUIVRE Téréparatide et risque d'erreur médicamenteuse



Le téraparatide, analogue de synthèse de la parathormone, est utilisé dans la prise en charge de l'ostéoporose chez des patients à haut risque fracturaire et dans l'ostéoporose cortisonique. Deux spécialités pharmaceutiques, Forstéo® et Movymia® (biosimilaire), sont disponibles dans ces indications. Bien que les dispositifs d'administration diffèrent (stylo pré-rempli pour Forstéo® et stylo injecteur réutilisable avec cartouches pré-remplies renouvelables pour le Movymia®), il s'agit, dans les deux cas, de formes multidoses permettant l'administration d'une dose quotidienne de téraparatide sous-cutanée sur une période de 28 jours. Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, nous retrouvons 9 cas, dont 3 survenus en 2020, d'erreurs d'administration de ces médicaments ayant entraîné un surdosage accidentel. Dans ces cas, la totalité (soit 28 doses) du stylo ou de la cartouche (7 cas) ou l'équivalent de 20 doses (2 cas) ont été administrés. Une surveillance clinique et biologique a été mise en place dans tous les cas avec une absence d'effet indésirable dans 5 cas, des manifestations à types de nausées, vomissements, hypotension, céphalées dans 3 cas et une tachycardie régulière et sinusale pendant 2 heures suivant l'administration dans le dernier cas. L'évolution était rapidement favorable avec une hydratation dans certains cas. Parmi les sources d'erreur, on peut noter la fréquence d'administration particulière dans cette indication. En effet, Forstéo® et Movymia® sont actuellement les seules thérapeutiques injectables pour le traitement de l'ostéoporose à être administrées quotidiennement, les autres formes injectables couvrant plusieurs mois. Le conditionnement peut également être à l'origine d'erreur d'administration, avec par exemple les aiguilles non fournies avec le stylo pré-rempli ou les cartouches fournies sans le stylo lors d'une première administration. Un défaut d'information et de formation à l'utilisation des dispositifs des patients mais aussi des professionnels de santé semble participer à la survenue de ces erreurs. Il nous semble donc important d'attirer l'attention des professionnels de santé sur ce risque d'erreur afin que les conditions de bon usage de ce médicament soient expliquées, à chaque prescription, au patient ou au personnel médical en charge de l'administration.

OBSERVATION : Un patient âgé de 73 ans aux antécédents de maladie de Parkinson reçoit, après avis neurologique, un traitement par quétiapine (utilisation hors AMM) pour des hallucinations. Deux jours plus tard, le patient présente une parotidite ayant nécessité une antibiothérapie par amoxicilline et acide clavulanique et l'arrêt de la quétiapine. L'évolution a été favorable avec une guérison sans séquelle.

La quétiapine, antipsychotique atypique, et son métabolite actif, la norquétiapine, sont des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques et ils ont également un effet antagoniste sur les récepteurs adrénergiques et histaminergiques. De plus, le métabolite possède une action anti-muscarinique.

Dans la littérature médicale à notre disposition, nous ne retrouvons aucun cas de parotidite induite par la quétiapine mais il est en revanche mentionné que la quétiapine a une activité sur les fonctions salivaires. La quétiapine peut engendrer :

- une xérostomie par son action anti-muscarinique, selon la littérature cet effet indésirable survient chez environ 8 % des patients (1,2) ;
- une hypersialorrhée en bloquant les récepteurs dopaminergiques et les récepteurs alpha-2-adrénergiques. Il est notamment rapporté dans la littérature un cas d'hypersialorrhée survenue le lendemain de la première prise de quétiapine et ayant évolué favorablement en un jour après arrêt du traitement (2,3).

Or, dans une publication ayant recensé tous les cas de parotidites d'origine médicamenteuse, il est stipulé que les antipsychotiques du groupe des phénothiazines et la clozapine peuvent induire des parotidites. Les auteurs expliquent que la survenue des parotidites sous antipsychotiques peut être induite par la xérostomie qui favorise les infections des glandes salivaires mais aussi par l'hypersalivation provoquée par certains antipsychotiques comme la clozapine en créant une inflammation de la glande (1). D'ailleurs, la monographie de la clozapine mentionne la possibilité d'hypertrophie des glandes parotides.

La Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) ne contient aucun cas de parotidite sous quétiapine. Par contre, elle rapporte 33 cas de troubles des glandes salivaires dont 28 cas de xérostomie, 4 d'hypersalivation et 1 cas d'hypertrophie des glandes parotides apparue 10 mois après l'instauration du traitement mais dans ce cas plusieurs médicaments sont suspectés, notamment la clozapine.

Dans la Base Internationale de Pharmacovigilance de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), VigiLyze, on retrouve 6 cas de parotidite où la quétiapine est le seul médicament suspecté. Lorsque que le délai de survenue est mentionné, il varie entre 1 mois et demi à 6 ans après l'instauration du traitement.

Même si cet évènement indésirable de la quétiapine est rare, il mérite à notre avis d'être connu, d'autant plus qu'il n'est pas mentionné dans la monographie de la quétiapine.

(1) *Drug Safety* 2000 ;23 :295-307;

(2) *J Oral Pathol Med* 2019 Aug;48(7):626-636;

(3) *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007;9(3):233;

(4) *Annals of Pharmacotherapy*, 46(12), 1688-1695.

OBSERVATION: Myocardite sous mésalazine, y compris en cas d'utilisation par voie rectale

Une patiente de 52 ans, traitée pour une rectite aspécifique par mésalazine en suppositoires, a présenté des douleurs aiguës médo-thoraciques, non constrictives, irradiant dans le bras gauche et survenant au repos environ 1 semaine après le début du traitement par mésalazine. L'évolution était spontanément résolutive mais une récurrence de ces douleurs thoraciques était observée à chaque prise de mésalazine, malgré un espacement des prises 1 jour sur 2. Le bilan cardiologique n'a pas retrouvé d'anomalie de la conduction ou de la repolarisation. Au niveau biologique, on observait une élévation du taux de leucocytes (14,5 G/L) et une CRP à 5,2 mg/l. Nous ne disposons pas du dosage des troponines. L'évolution a été favorable après arrêt de la mésalazine.

Les douleurs thoraciques décrites par cette patiente peuvent s'intégrer dans le cadre d'une myopéricardite, effet indésirable bien connu et identifié de la mésalazine. Les caractéristiques sont les suivantes (1-3) :

- au niveau clinique, les symptômes les plus classiques sont la fièvre, les douleurs thoraciques, la dyspnée et parfois une fatigue voire une sensation de faiblesse généralisée ;
- au niveau biologique, on observe une élévation du taux de leucocytes, des marqueurs inflammatoires (tels que la CRP) et des troponines.

La régression des symptômes est rapidement observée (en quelques jours) à l'arrêt et des cas de récurrence ont été décrits en cas de réintroduction de mésalazine ou dérivés (2). Le mécanisme impliqué reste encore mal élucidé mais certains auteurs ont évoqué un mécanisme d'hypersensibilité (1). Ces myopéricardites ont été surtout décrites avec l'utilisation de la mésalazine par voie orale éventuellement associée à de la mésalazine par voie rectale. Un seul cas de myopéricardite a été observé après 3 semaines de traitement par mésalazine par voie rectale chez un patient de 37 ans (4). Selon les auteurs, l'absorption de la mésalazine par voie rectale peut être variable et influencée par différents facteurs dont le temps de rétention du suppositoire et le degré d'atteinte de la muqueuse rectale.

Ainsi, en cas de survenue de douleurs thoraciques chez un patient traité par mésalazine, l'hypothèse d'une myopéricardite iatrogène doit être évoquée, y compris en cas d'administration par voie rectale.

(1) Can J Hosp Pharm 2016; 69: 466-472; (2) BMJ Case Rep 2019;12:e228037; (3) Cardiol Res 2019 10(1):59-62; (4) Am J Gastroenterol 2019;00:S1150

Lichen vulvaire récidivant apparu après le changement de formulation de Lévothyrox®

Comme vous le savez, nous avons reçu depuis la mise sur le marché de la nouvelle formulation du Lévothyrox®, de nombreux signalements d'effets indésirables. Récemment, un cas un peu particulier a attiré notre attention. Il s'agit d'une patiente ayant développé un lichen vulvaire récidivant quelques mois après le changement de traitement pour la nouvelle formulation de Lévothyrox®, et ce malgré une prise en charge adaptée.

Plusieurs études, généralement des études cas-témoins rétrospectives, retrouvent une association entre l'hypothyroïdie et/ou une supplémentation en hormones thyroïdiennes et la survenue de lichens, notamment oraux. Lo Muzio et collaborateurs (1) ont décrit une série de 105 patients avec une thyroïdite de Hashimoto, dont 15 présentaient un lichen plan oral (LPO) : ils retrouvaient une prévalence de 14,5 % contre 1 % dans la population générale. Deux études cas-témoin rétrospectives menées par Robledo-Sierra et collaborateurs (2,3), évaluant 1029 témoins et 956 patients avec LPO ; et 1615 témoins et 1611 patients avec LPO, retrouvaient un sur-risque de LPO au cours d'un traitement par lévothyroxine avec des odds-ratio respectivement calculés à 3,39 [IC 95 % 2,09 – 5,46] et à 2,99 [IC 95 % 2,03 – 4,44]. Garcia-Pola et collaborateurs (4), dans une étude cas-témoin prospective (215 témoins, 215 patients présentant un LPO) retrouvaient une augmentation du risque de présenter une pathologie thyroïdienne associée (OR=3,06 [IC 95 % 1,54 – 6,15]) et d'être traité par lévothyroxine (OR=3,21 [IC 95 % 1,33 – 7,73]) chez les patients. L'existence d'une relation entre fonction thyroïdienne, supplémentation et risque de lichen n'est pas mise en évidence dans toutes les études. Dans l'étude de cohorte rétrospective de Lavaee et collaborateurs (5) par exemple, évaluant 523 patients avec LPO, le risque de présenter un LPO et une hypothyroïdie n'était pas significatif : OR=1,714 [IC 95 % 0,984 – 2,987].

Il semble toutefois exister un rationnel permettant d'expliquer le lien entre pathologies thyroïdiennes, notamment la thyroïdite de Hashimoto, prise de lévothyroxine et survenue de lichens. Certains auteurs (1,6) ont proposé l'existence de mécanismes physiopathologiques communs, passant notamment par un rôle des auto-anticorps anti-TPO et anti-TBP. L'analyse histologique réalisée par Robledo-Sierra et collaborateurs (6) mettait en évidence la présence d'une densité plus forte de récepteurs à la TSH sur les biopsies cutanées de lichens par rapport aux prélèvements de peau saine. Cette information confirme le caractère thyro-sensible de certains lichens. Il n'est pour le moment pas possible de distinguer, qui de la pathologie thyroïdienne ou du traitement substitutif par lévothyroxine, est impliqué dans la survenue de lichens chez les patients prédisposés.

Un rôle du traitement par lévothyroxine peut donc être évoqué pour cette patiente. Il n'est en l'état actuel des connaissances toutefois pas possible d'évaluer la part jouée par la lévothyroxine elle-même et par un déséquilibre du bilan thyroïdien suite au changement de formulation de LEVOTHYROX® dans la survenue de ce lichen.

(1) Clin Oral Investig. 2013;17(1):333-336; (2) Oral Dis. 2013;19(3):313-319; (3) Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015;120(5):602-608; (4) Dermatology. 2016;232(2):214-219; (5) J Dent (Shiraz). 2016;17(1):38-42; (6) Oral Dis. 2018;24(6):1001-1011