

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

E-liquides : des cocktails
parfois...stupéfiants!

1

Observation

IPP (inhibiteurs de la pompe à
protons) et réaction lichénoïde

2

Littérature

Photodégradation de
l'azathioprine

3

Question

Faut-il adapter la posologie
d'une HBPM en traitement
curatif chez un patient obèse ?

4

A suivre...

Fers injectables : attention aux
confusions !

4

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



Brèves de PHARMACO-ADDICTOVIGILANCE

Numéro 76 : novembre 2022- janvier 2023

EDITORIAL - E-liquides (liquide de vapotage des cigarettes électroniques) : des cocktails parfois...stupéfiants !

Le CEIP-Addictovigilance de Lille a reçu plusieurs signalements de cas de malaise, nausées, vomissements, hallucinations – certains ayant nécessité une prise en charge aux urgences – survenus chez de jeunes lycéens ou collégiens de notre région, ayant vapoté des e-liquides proposés aux abords des établissements scolaires, sous les appellations de « PTC- Pète ton crâne », « Buddha Blue » ou encore « CBD ».

Certains de ces e-liquides ont pu être analysés via le dispositif SINTES. Aucun ne contenait de CBD ou cannabidiol – un des principaux composants du cannabis. En revanche, les molécules retrouvées étaient des cannabinoïdes de synthèse encore appelés Agonistes Synthétiques aux Récepteurs Cannabinoïdes (ASRC) tels que l'ADB-BUTINACA, le 5F-Cumyl-Pégaclone ou l'ADB-4EN-PINACA.

Des troubles du sommeil et des envies irrésistibles de consommer ont également été décrits par les professionnels de santé travaillant auprès des jeunes consommateurs.

Notre région est donc à son tour concernée par la circulation de ces ASRC aux propriétés plus puissantes que celles du cannabis et inscrits sur la liste des produits stupéfiants. Actifs à faible dose, de durée et de puissance d'action variables en raison de leur grande diversité chimique, les ASRC peuvent entraîner des troubles cardiovasculaires (tachycardie, accident vasculaire cérébral...), des troubles psychiatriques (psychose, dépendance) ou neurologiques (convulsions...) pouvant être graves.

Les e-liquides circulant dans notre région sont décrits par les consommateurs comme étant des mélanges artisanaux de différentes molécules préparés à la demande par les revendeurs. Les appellations de rue ne permettent pas d'en connaître la composition exacte et peuvent faussement rassurer les jeunes consommateurs à qui ces produits sont présentés comme du « simple CBD ». D'autre part, la présence de ces molécules dans les e-liquides n'est pas détectable sans analyse en laboratoire spécialisé.

Consommés par des usagers jeunes et vulnérables, effets puissants et d'autant plus imprévisibles qu'ils sont consommés à l'insu de l'utilisateur, appellations de rue non informatives de leur composition réelle, les cannabinoïdes de synthèse représentent un risque en termes de santé publique et nécessitent une vigilance accrue de la part des autorités sanitaires. En tant que professionnels de santé, n'hésitez pas à recommander aux consommateurs ressentant des effets inhabituels, de conserver du produit à des fins d'analyses et à signaler au CEIP-Addictovigilance tout cas porté à votre connaissance afin d'améliorer le suivi de ces molécules.

SINTES : Système d'Identification des Substances ; Rapport annuel « Tendances récentes sur les usages de drogues à Lille et dans les Hauts-de-France en 2021 »

<https://www.ofdt.fr/regions-et-territoires/reseau-des-sites-trend/rapports-des-sites-locaux-du-dispositif-trend/>

https://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/synthetic-cannabinoids_en

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

Observation : IPP (inhibiteurs de la pompe à protons) et réaction lichénoïde

Le patient est suivi pour un reflux gastro-œsophagien dans le cadre duquel il a été traité par lansoprazole pendant 23 ans, à partir de juin 1999. Un diagnostic de lichen plan a par ailleurs été posé suite à la survenue d'une succession de symptômes depuis décembre 1999. Des traitements par corticoïdes ont été effectués mais n'ont pas été poursuivis en raison de leur faible efficacité.

En juin 2022, la posologie du lansoprazole a été diminuée à ¼ de comprimé par jour pendant 1 mois puis arrêt définitif en juillet 2022. Certains des symptômes (irritation de l'anus et de l'urètre) ont rapidement régressé puis disparu, interrogeant sur une responsabilité médicamenteuse dans la survenue de ce lichen plan.

D'un point de vue général, les lichens plans (LP) induits par des médicaments sont appelés réaction lichénoïde (RL) (1). Sur le plan clinique, il est difficile de différencier une RL d'un LP, il n'existe pas de critères établis et de nombreux facteurs doivent être pris en considération. Typiquement, la présence de lésions multiples ou groupées est plus caractéristique d'une RL que d'un LP. Les lésions sont préférentiellement situées au tronc et aux extrémités, les localisations aux muqueuses (orale par exemple) et aux parties génitales sont plus rarement observées dans les RL que dans le LP mais existent néanmoins (2). A l'histologie, une parakératose focale ainsi qu'une interruption focale de la couche granuleuse et une augmentation des éosinophiles est plus suggestive d'une RL. En revanche, la présence de stries de Wickham (stries blanchâtres ou grisâtres sur les papules) ou de lésions orales sont plus communément observées dans le LP que dans la RL. Le délai de survenue est plus important que celui qui est observé dans la survenue d'autres réactions cutanées puisqu'il peut être de quelques mois à quelques années après l'initiation du traitement. A l'arrêt du traitement, les lésions se résolvent totalement en plusieurs semaines voire mois avec une possible hyperpigmentation post inflammatoire résiduelle.

Les médicaments les plus incriminés dans la survenue de RL sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les bêta bloquants, les diurétiques thiazidiques et les antipaludéens. Les IPP ne sont pas cités parmi les médicaments pouvant induire des RL. Dans leurs monographies françaises (oméprazole, ésoméprazole, lansoprazole et pantoprazole), il est fait mention de survenue possible de diverses atteintes cutanées dont notamment des lupus érythémateux cutanés subaigus mais la survenue de lichen plan ou de réaction lichénoïde n'est pas rapportée. Précisons que le lupus érythémateux cutané peut se présenter cliniquement de manière identique à la RL.

Dans la littérature médicale à notre disposition, nous retrouvons quelques cas de survenue de réaction lichénoïde chez des patients recevant un IPP :

- un homme de 81 ans (3) a reçu pendant 9 mois de l'oméprazole. Il a présenté pendant 3 mois une éruption prurigineuse étendue ayant provoqué l'arrêt du traitement. Les troubles cutanés se sont résolus en 1 mois. Du lansoprazole a été introduit peu de temps après et 3 semaines plus tard, l'éruption a récidivé. Une biopsie a

été effectuée et a conclu à une RL. Le traitement a de nouveau été interrompu avec résolution des troubles. Du pantoprazole a ensuite été administré par inadvertance quelques mois plus tard avec récurrence des symptômes.

- Un homme de 78 ans (4) sans antécédent d'allergie médicamenteuse ou d'éruption cutanée a présenté pendant 8 mois une éruption au niveau des bras puis du tronc, des jambes et de la face. Les lésions n'étaient pas toujours prurigineuses et la biopsie a révélé une RL. Les lésions sont survenues alors que le patient prenait de l'oméprazole (délai de survenue inconnu). Le patient recevait auparavant du lansoprazole bien toléré.

- un homme de 32 ans (5) qui a développé des papules violacées au niveau du cou et de la face (la biopsie a révélé une RL) quelques jours après l'introduction de lansoprazole. L'éruption violacée a disparu à l'arrêt du lansoprazole.

La Base Nationale de Pharmacovigilance comporte 9 cas de survenue de RL pour lesquels un IPP (oméprazole, lansoprazole ou ésoméprazole) est le seul traitement suspecté. Les délais de survenue après l'initiation du traitement sont connus pour 8 des cas et sont de : 6 jours, 2 semaines pour 2 cas, 28 jours, 35 jours, 2 mois, 4 mois et 17 ans. Lorsque cela est précisé, l'évolution est favorable à l'arrêt. Le délai de régression n'est précisé que pour 1 cas et est de 1 mois. Pour le cas de survenue de la RL 17 ans après l'initiation de l'oméprazole, une amélioration des lésions a été observée à l'arrêt du traitement et une réintroduction positive a eu lieu ; le traitement a donc été définitivement interrompu.

La Base Internationale de Pharmacovigilance de l'OMS (Vigilyze) comporte, en plus des cas français de lichen plan cités ci-dessus :

- 12 cas pour lesquels l'oméprazole est seul suspect,
- 4 cas pour lesquels l'ésoméprazole est seul suspect,
- 4 cas pour lesquels le lansoprazole est seul suspect,
- 4 cas pour lesquels le pantoprazole est seul suspect.

Ainsi, il apparaît légitime d'évoquer pour ce patient, après 23 ans de traitement par IPP, et des lésions survenues dans les 6 premiers mois du traitement, évoluant sur ces 20 années, une responsabilité de son traitement. Même si cet effet indésirable est méconnu (ou peut être qualifié à tort de lupus érythémateux cutané) et probablement rare, il nous a semblé important de vous le signaler au vu de la fréquence des prescriptions d'IPP dans la population générale.

Cette observation est par ailleurs l'occasion de rappeler 2 points que nous soulevons régulièrement :

- devant toute symptomatologie persistante pour laquelle aucune étiologie n'est retrouvée, il faut toujours rechercher une éventuelle cause médicamenteuse même si cette dernière n'est pas décrite et connue,
- la nécessité de réévaluer régulièrement le rapport bénéfice/risque d'un traitement pris au long cours .

1. *Clinics in Dermatology*. 2020; 38(6), 679-692.

2. *Folia Med (Plovdiv)*. 2018; 60(4), 528-35.

3. *Bmj*. 2000; 320(7230), 283.

4. *Dermatology Online Journal*. 2009; 15(8).

5. *Official journal of the American College of Gastroenterology/ACG*. 2017; 112, S1408.

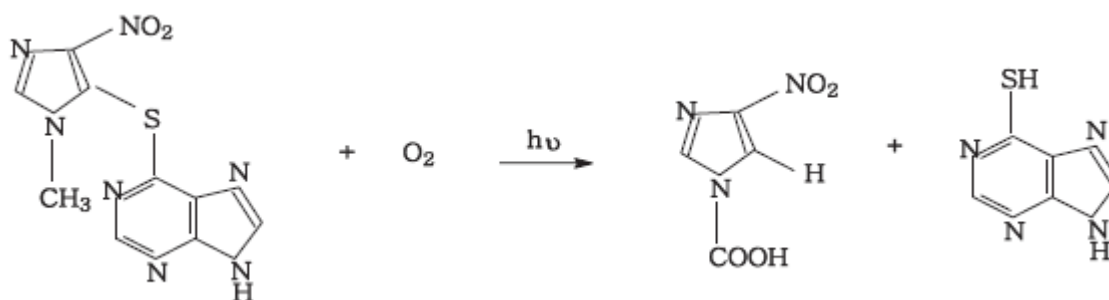
Littérature : photodégradation de l'azathioprine

Une patiente ayant pour antécédents une hypertension artérielle ancienne équilibrée, un diabète de type II insulino-requérant équilibré et une maladie de Crohn est traitée au long cours par azathioprine 100 mg 3 fois par jour, insuline glargine 64UI/j, liraglutide 1,2mg/j, metformine 1gx2/j, repaglinide 0,5mgx3/j, hydrochlorothiazide 25mg/j, triamterene 50mg/j, urapidil 60mgx2/j, bisoprolol 10mg/j et pantoprazole 20mg/j.

La patiente se plaint d'une moindre efficacité de l'azathioprine sur sa maladie de Crohn en été, avec quelques épisodes de poussées entre mai et septembre. La patiente prépare ses traitements à la semaine dans un pilulier, en déblistérant notamment ses comprimés d'azathioprine. Le pilulier, non opaque, est laissé dans le salon, à la lumière du jour.

Les monographies française et internationales de l'azathioprine précisent que cette dernière doit être conservée dans le conditionnement primaire qui est opaque et donc à l'abri de la lumière.

La littérature médicale comporte un article s'intéressant spécifiquement à la photodégradation de l'azathioprine (1). En présence de l'oxygène libre de l'air et des rayons ultra-violet de la lumière, le principe actif se dégrade rapidement (en quelques heures voire jours), les deux produits de dégradation principaux étant l'acide 4-nitroimidazole 1-carboxylique et la 6-mercapto-purine (métabolite actif de l'azathioprine).



La biodisponibilité de l'azathioprine per os est moyenne et est comprise entre 41 et 47%. Celle de la 6-mercapto-purine est plus faible et varie entre 5 et 37% (le bol alimentaire ayant une influence sur celle-ci). Par ailleurs, plus les doses de mercaptopurine sont importantes, plus la biodisponibilité est faible. Or, une étude (2) a montré que la différence de biodisponibilité entre l'azathioprine (princeps ou génériques) et la 6-mercapto-purine pouvait avoir une incidence en termes de réponse clinique. La Base Nationale de Pharmacovigilance comporte trois cas d'inefficacité médicamenteuse dans le cadre d'une utilisation de l'azathioprine non conforme aux RCP, sans autre précision.

Pour ce cas, il est donc probable que la mise des comprimés à l'air libre dans un pilulier non opaque, laissé plusieurs jours à la lumière, ait entraîné une photodégradation de l'azathioprine qui expliquerait une moindre efficacité du traitement en raison de la moins bonne biodisponibilité de la 6-mercapto-purine obtenue.

Cette observation nous a semblé intéressante et soulève différents points :

- l'importance de rappeler au patient les conditions de conservation des médicaments délivrés et des situations pouvant conduire à une perte de ses effets thérapeutiques. Ainsi, pour l'azathioprine, les comprimés ne doivent être sortis de leur blister de protection qu'au moment de la prise pour éviter l'action conjointe de la lumière et de l'oxygène de l'air
- avoir à l'esprit que tous les médicaments ne sont pas compatibles avec la préparation d'un pilulier quotidien ou hebdomadaire. En effet, même si l'action de la lumière est éliminée en cas d'opacité, celle de l'oxygène de l'air est toujours présente
- pour les patients qui utilisent un pilulier, privilégier par principe de précaution les piluliers opaques et faire le point avec leurs pharmaciens, médecins ou infirmiers sur les traitements qu'ils peuvent y intégrer.

1. Results in Physics 14 (2019) 102443

2. Aliment Pharmacol Ther. 2000 Aug;14(8):1009-14

A suivre.... Fers injectables : attention aux confusions !

En octobre 2022, nous recevions plusieurs déclarations de confusion de prescription entre deux fers injectables, interceptées avant administration. Dans le même temps, l'ANSM rappelait la nécessité d'une attention particulière à l'utilisation des spécialités à base de fer injectable afin de limiter le risque d'erreur et d'effets indésirables liés à l'utilisation d'un fer injectable à la place d'un autre. Pour rappel, les spécialités commercialisées en France sont le Ferinject® (carboxymaltose ferrique) et le Venofer®, le Fer Mylan, le Fer Panpharma et le Fer Sandoz (complexes d'hydroxyde ferrique – saccharose).

Ces spécialités ne sont pas interchangeables entre elles car leurs conditions d'utilisation (mode de préparation, dose maximale, vitesse d'administration,...) et d'assimilation diffèrent d'une spécialité à l'autre. Entre autres, la dose maximale de Ferinject® est de 1000 mg de fer/ semaine contre seulement 300 mg de fer/ injection pour les spécialités à base de complexes d'hydroxyde ferrique – saccharose.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/specialites-a-base-de-fer-pour-injection-intraveineuse-iv-specialites-non-interchangeables-et-risque-derreur-medicamenteuse>

Question : Faut-il adapter la posologie d'une HBPM en traitement curatif chez un patient obèse ?

Nous avons récemment été interrogés à propos d'un patient obèse (146kg) se présentant en pharmacie d'officine avec une ordonnance d'HBPM à posologie curative : tinzaparine 18 000UI/j (ce qui correspond à la posologie recommandée pour un patient de 100 à 105kg; pas d'information pour les poids supérieurs). La pharmacienne souhaitait savoir s'il existait des recommandations sur une éventuelle adaptation posologique chez le patient obèse.

D'un point de vue théorique, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont majoritairement concentrées dans le plasma et les tissus richement vascularisés et possèdent une faible distribution dans les graisses. Ainsi, chez le sujet obèse, le pourcentage de masse maigre par rapport au poids corporel total est faible et le volume intravasculaire n'étant pas en relation linéaire avec le poids, les doses d'HBPM calculées à partir du poids corporel peuvent être à l'origine d'une anticoagulation supratherapeutique. Inversement, l'administration de doses fixes pourrait être à l'origine d'un sous dosage (1).

En pratique, les Québécois ont établi des recommandations en 2017 sur l'usage optimal des HBPM pour les patients obèses et les patients insuffisants rénaux basées sur une revue de la littérature (2017) (2). En traitement curatif, ils recommandent ainsi d'envisager :

- l'administration des HBPM aux doses usuelles adaptées au poids réel du patient jusqu'à un poids maximal de 150 kg (*peu de données ayant été publiées chez des patients ayant un poids supérieur à 150 kg*). Une dose maximale est évoquée en cas de poids supérieur à 150 kg.

- un dosage de l'activité anti-Xa uniquement si le résultat risque d'influencer le devenir du patient et donc en particulier si le traitement est poursuivi plus de 7 jours afin d'évaluer la bioaccumulation si le poids est supérieur à 100 kg ; une administration biquotidienne de l'HBPM lorsque le poids est supérieur à 100 kg ; en cas de traitement d'un événement thromboembolique et d'un poids supérieur à 100 kg d'éviter l'énoxaparine à 150 UI/kg/j mais de préférer une dose de 100 UI/kg x2/j.

Les auteurs d'une revue récente (2020) sur le diagnostic et la prise en charge de la maladie thrombo-embolique veineuse chez les patients obèses recommandaient également un schéma en 2 injections quotidiennes d'énoxaparine à 100 UI/kg x2/j avec un contrôle de l'activité anti-Xa. Pour la tinzaparine, ils évoquaient l'utilisation possible de doses quotidiennes de 175 UI/kg, mais avec un plafonnement à 18 000 UI/j (3) alors que d'autres auteurs précisent qu'il n'est pas nécessaire de plafonner les doses de tinzaparine pour les patients de moins de 140 kg (4). Également, dans le contexte du Covid-19, le GIHP (Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire) s'est associé au GFHT (Groupe Français d'étude sur l'Hémostase et la Thrombose) et s'est positionné sur le traitement des événements thrombo-emboliques veineux des patients obèses dans ce contexte en 2020 (5) et 2021 (6). Ainsi, ils recommandent d'ajuster les HBPM au poids réel du patient. Le document publié en 2020 précisait que l'énoxaparine devait être plutôt utilisée à 100 UI/kg x2/j et fixait une dose maximale de 20 000 UI/j.

Au total, de façon générale, en cas de traitement curatif, les données retrouvées vont dans le sens d'une adaptation des HBPM au poids réel du patient en cas d'obésité, avec des doses maximales évoquées par certains auteurs. En pratique, les données sur l'utilisation de l'énoxaparine sont plus nombreuses que celles sur la tinzaparine pour un poids supérieur à 105 kg. Dans ce cas, l'énoxaparine à la dose de 100 UI/kg en administration biquotidienne devrait être privilégiée.

1. Hirsh J & al. *Chest*. sept 2004;126(3 Suppl):188S-203S.

2. Association des pharmaciens des établissements de santé, du Québec et la Fédération des médecins spécialistes du Québec. *Guide de l'usage optimal des héparines de faible poids moléculaire pour les patients obèses et les patients insuffisants rénaux*. 2017.

3. Tromeur C & al. *Rev Mal Respir*. 1 avr 2020;37(4):328-40.

4. Abildgaard A & al. *Semin Thromb Hemost*. nov 2020;46(8):932-69.

5. Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP), Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GFHT). *Traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec covid-19 et surveillance de l'hémostase : propositions du GIHP et du GFHT*. 2020.

6. Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP), Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GFHT). *Prévention du risque thromboembolique veineux et surveillance de l'hémostase chez les patients hospitalisés pour covid-19 : propositions réactualisées*. 2021.