

SOMMAIRE

Editorial

Erreurs médicamenteuses : 1
une responsabilité
supplémentaire !

Vos questions

Peut-on conseiller la 2
cigarette électronique aux
femmes enceintes ou qui
allaient ?

A suivre

Baclofène dans 3
l'alcoolodépendance :
penser au syndrome de
sevrage ... au baclofène !

Vos observations

L'association 3
lamotrigine/quétiapine
augmente-t-elle le risque de
syndrome de Stevens-
Johnson ?

Vos observations

Pemphigoïdes bulleuses 4
sous gliptines

Ont participé à la réalisation
de ce numéro :

M. Auffret
M. Bastides
J. Béné
J. Caron
S. Deheul
J. Dekemp
M. Faucon
S. Gautier
J. Pamart
M. Rossi

Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 41, Août - Septembre 2013

EDITORIAL – Erreurs médicamenteuses : une responsabilité supplémentaire !

Les Erreurs Médicamenteuses (EM) se définissent par l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peuvent être à l'origine d'un risque ou d'un évènement indésirable pour le patient¹. Elles peuvent être de nature diverse et de conséquences variables et nous avons tous en mémoire certaines EM mortelles survenues chez des enfants lors de la préparation et du dosage de morphine ou lors d'administration de chlorure de magnésium à la place de soluté glucosé.

Pour éviter que des accidents similaires ne se reproduisent, il est nécessaire d'analyser et de comprendre les circonstances de survenue des EM et de proposer des actions d'amélioration. Plusieurs structures impliquées dans le recueil, l'analyse des EM et la mise en place d'actions correctives coexistent dans notre pays.

- Au niveau local, depuis la loi HPST de 2009, les établissements de santé (ES) ont la mission de garantir la qualité et la sécurité des soins. L'arrêté du 6 avril 2011 précise que les ES doivent mettre en place un système de gestion de la qualité et de la sécurité de la prise en charge médicamenteuse, auquel se rattache habituellement la gestion des EM. Les pharmaciens hospitaliers participent souvent activement à cette activité.
- Au niveau régional :
 - Les CRPV (Centre Régionaux de PharmacoVigilance) sont impliqués, plus particulièrement quand l'EM est responsable d'un effet indésirable. On peut citer l'exemple, dans notre région, d'une erreur de délivrance entre LAMICTAL® et LAMISIL® (aux orthographes bien proches !) ayant entraîné un syndrome de Lyell. La remontée de cette EM en 2010 avait conduit à une information nationale, via l'ex AFSSAPS, à l'attention des pharmaciens d'officine sur le risque de confusion entre ces deux spécialités¹ au niveau des ordonnances.
 - Au niveau de l'ARS Nord – Pas de Calais, l'OMÉDIT (Observatoire des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques) collecte et analyse les EM envoyées par les ES par le biais d'une sous-commission « Cellule erreurs médicamenteuses ». Il s'agit d'un groupe de travail composé de professionnels de santé hospitaliers qui propose des actions d'amélioration (par exemple : proposition d'une fiche de calcul de doses pour les morphiniques et/ou réduction du nombre de spécialités morphiniques en stock au sein d'un ES).

Au niveau national, le « guichet erreur médicamenteuse » de l'ANSM prend en compte l'ensemble des signalements mettant en cause le médicament et permet à l'ANSM d'agir par des interventions à visée corrective auprès des laboratoires pharmaceutiques, ou par des informations diffusées auprès des professionnels de santé, parfois dans l'urgence.

L'implication de l'ensemble des professionnels de santé du public ou du privé dans cette démarche (médecins, pharmaciens, personnel infirmier) est indispensable et nous vous incitons à déclarer les EM que vous rencontrez (au CRPV: 03.20.96.18.18 ou à l'OMÉDIT: 03. 62. 72. 78. 71) afin que l'expérience vécue à titre individuel profite à tous et avant tout aux patients.

¹ ANSM ; Bulletin des vigilances. 2013;57

² AFSSAPS ; Information de pharmacovigilance : Erreurs de délivrance - confusion entre LAMICTAL® (lamotrigine) et LAMISIL® (terbinafine) à l'origine de réactions cutanées graves ou de crises convulsives - Lettre aux professionnels de santé ; 22/03/2010

Vos Questions : Peut-on conseiller la cigarette électronique aux femmes enceintes ou qui allaitent ?

La cigarette électronique ou e-cigarette connaît actuellement un essor considérable et fait de plus en plus d'adeptes. On pouvait initialement se procurer les e-cigarettes uniquement par internet, puis des boutiques spécialisées se sont développées (en mars 2013, 150 boutiques étaient recensées en France). Il existe une multitude de fabricants et de modèles qui ne font l'objet d'aucun contrôle sanitaire. Les pharmacies ne sont pas autorisées à en vendre mais, malgré 2 rappels à l'ordre du ministère de la Santé et 2 avertissements de l'ordre national des pharmaciens, plus d'un tiers d'entre elles en vendraient...

La cigarette électronique est constituée d'une pile, d'une cartouche (dispositif de stockage du liquide appelé e-liquide) et d'un atomiseur muni d'une résistance. Lors de l'inspiration, le courant électrique qui émane de la pile va induire une montée en température (de 50° à 250°) de l'atomiseur qui va chauffer le e-liquide et le faire passer à l'état gazeux, simulant la fumée de cigarette.

Les e-liquides contiennent tous, quelque soit le fabricant, des arômes, du propylène glycol ou du glycérol, et des colorants. La nicotine n'est pas toujours présente.

- Les arômes utilisés peuvent être naturels (d'origine végétal ou animal) ou artificiels (résultat de synthèse chimique de produit non identifié dans la nature) et les goûts proposés sont très diversifiés (différents tabacs, fruits, menthe, chocolat, coca cola, et même de cannabis !).

L'utilisation des arômes est réglementée par l'industrie alimentaire et il existe une liste des valeurs limites par ingestion, certains arômes étant toxiques dans certaines conditions d'utilisation ou à certaines doses. Par contre, on ne connaît pas leur comportement lorsqu'ils sont inhalés et chauffés et on ne peut exclure la formation de composés toxiques pour l'organisme.

- Le propylène glycol est utilisé dans l'alimentation et dans certains médicaments. Ce produit est considéré comme peu toxique et non cancérigène et il n'existe pas en France de valeur limite d'exposition. Cependant, les fiches de l'INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité) rapporte une toxicité chronique lors d'administration par voie orale, parentérale ou transcutanée liée à la production de métabolites (acide lactique et pyruvique) à l'origine d'acidose métabolique, d'élévation de l'osmolalité plasmatique et de conséquences parfois graves lors de l'utilisation sous forme topique chez les grands brûlés. Chez l'enfant, des intoxications ont été décrites avec insuffisance rénale aiguë et crises convulsives lors d'intoxication médicamenteuse. Des troubles neurologiques sont aussi rapportés.

Par ailleurs, le propylène glycol est suspecté d'être toxique à long terme par inhalation et certains pays ont même défini des valeurs limites d'exposition professionnelle lors d'exposition chronique à des aérosols de propylène glycol. A titre informatif, ces valeurs sont très différentes d'un pays à l'autre (150 ppm (447 mg par m³) au Royaume Uni et 10 mg/m³ aux Etats-Unis...) et il est donc difficile de connaître avec précision les valeurs limites à partir desquelles il peut y avoir des effets délétères.

En France, il n'existe pas à notre connaissance de valeurs limites mais l'exposition professionnelle au propylène glycol est régie par le code du travail qui recommande, selon l'usage, le port de masque, de gants etc... Pour nuancer ces propos, il faut noter que le propylène glycol est aussi présent dans le tabac des cigarettes classiques, à hauteur de 2-3%... Pour information, 38 ml d'e-liquide contiennent 32 ppm de propylène glycol et une cartouche de 10 ml de liquide serait l'équivalent, en termes de propylène glycol, à l'apport d'environ 120 cigarettes classiques.

Signalons enfin que le propylène glycol peut être de qualité pharmaceutique ou non et que seule la qualité pharmaceutique certifiée que des contrôles de qualité ont vérifié l'absence d'impuretés. Or, l'origine des produits utilisés dans les e-cigarettes n'est pas mentionnée par les fabricants et diffère d'un fabricant à l'autre. Beaucoup d'entre eux s'approvisionneraient à l'étranger.

- Les données concernant le glycérol soulèvent les mêmes interrogations que celles du propylène glycol à savoir absence de données sur l'inhalation, une toxicité éventuelle avec recommandation professionnelle de prudence et une possibilité d'impuretés en l'absence de qualité pharmaceutique.

- En ce qui concerne la nicotine, la plupart des fabricants utilisent de la nicotine de qualité pharmaceutique mais des produits de mauvaise qualité circulent sur le marché. Les taux de nicotine du e-liquide sont compris entre 0 et 20 mg par ml adapté à la consommation que le sujet avait en cigarette classique.

- En dernier lieu, le e-liquide contient aussi de l'éthanol à raison de 0,05gr pour une cartouche de 10 ml et d'autres produits pour lesquels on ne connaît pas non plus le comportement lors de l'atomisation (acétine, diacétine, parabènes ...).

Compte tenu de l'ensemble de ces données, beaucoup d'incertitudes existent quant aux produits utilisés dans les e-cigarettes. Les données de toxicologie sont rares mais ne semblent pas vraiment inquiétantes par rapport à la cigarette traditionnelle. Mentionnons cependant qu'une enquête récente effectuée par l'association 60 millions de consommateurs aurait mis en évidence dans la vapeur de certaines e-cigarettes des taux de formaldéhyde et d'acroléine aussi élevés (voire même plus) que ceux que l'on relève dans les cigarettes traditionnelles.

En ce qui concerne plus particulièrement les femmes enceintes, aucune donnée n'est disponible à ce jour. Le rapport d'expertise de mai 2013 sur la cigarette électronique, établi par l'office français de prévention du tabagisme et soutenu par la Direction Générale de la Santé (1), recommande de ne pas utiliser, en l'absence de données complémentaires, de e-cigarettes chez la femme enceinte.

En effet, même si l'e-cigarette n'apporte pas, par rapport au tabac, de quantité significative de substances cancérigènes, de microparticules, ni de monoxyde de carbone délétères pour le fœtus, la vapeur inhalée contient des substances dont on ne connaît pas la toxicité et dont on ne sait pas si elles sont plus ou moins toxiques que celles de la cigarette classique sur le long terme.

Aussi, de la même manière qu'il est déconseillé aux femmes enceintes de fumer, la e-cigarette doit être aussi évitée pendant la grossesse. Il semble donc plus prudent, lorsque la question du sevrage tabagique est envisagée avec les patientes enceintes ou allaitantes, de leur conseiller l'utilisation des substituts nicotiques (NICORETTE®, NICOPATCH® ...) dont l'utilisation est bien validée chez la femme enceinte ou allaitante.

Pour être complet, signalons enfin que le bupropion (ZYBAN®) et la varénciline (CHAMPIX®) ne doivent pas être administrés pendant la grossesse et l'allaitement.

(1) www.ofta-asso.fr/docatel/Rapport_e-cigarette_VF_1.pdf

Vos Observation :

L'association lamotrigine/quétiapine augmente-t-elle le risque de syndrome de Stevens-Johnson ?

Deux observations de syndrome de Stevens-Johnson chez des patients traités par Lamictal® (lamotrigine) et Xéroquel® (quétiapine) nous ont été récemment déclarées. Le premier cas concerne un homme âgé de 28 ans, suivi pour un trouble bipolaire et traité depuis 15 jours par Lamictal®, 100mg 2x/j, Xéroquel® LP, 50mg 2x/j, et Séresta® (oxazépam), 5mg 3x/j. Le deuxième cas concerne une patiente âgée de 54 ans, présentant parmi ses antécédents un trouble bipolaire, et chez laquelle un traitement par Lamictal® 100mg 2x/j, Xéroquel® LP 50mg/j, Témesta® (lorazépam) 2,5mg/j, alprazolam 0,25mg, Stilnox® (zolpidem) 10mg/j avait été introduit 19 jours avant la survenue des premiers symptômes de la toxidermie. Trois jours avant son apparition, le traitement avait été réévalué, pour ne maintenir que le Xéroquel® (posologie augmentée à 300mg/j) et introduire Urbanyl® (clobazam) et Atarax® (hydroxyzine).

Au vu de ces deux cas, on peut effectivement se poser la question d'une éventuelle interaction entre lamotrigine et quétiapine.

La fréquence d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell avec la lamotrigine est d'environ 1 /1000 chez l'adulte et même plus élevé chez l'enfant. La survenue de ces syndromes peut être favorisée par des posologies initiales de lamotrigine importantes (ce qui est le cas dans les deux observations rapportées), une progression de doses trop rapide ou encore une association au valproate, entraînant une diminution de la clairance de la lamotrigine par compétition au niveau de sa glucuronocouplage hépatique. Le mécanisme physiopathologique de la survenue de ce syndrome n'est à ce jour pas élucidé, mais il pourrait s'agir d'une hypersensibilité à médiation cellulaire. Le délai d'apparition moyen est d'environ 20 jours après l'introduction de la lamotrigine.

La quétiapine peut également être à l'origine de cas de syndrome de Stevens-Johnson, cet effet indésirable étant cependant considéré comme très rare.

La quétiapine est métabolisée par le CYP450 3A4 mais la lamotrigine est essentiellement glucuronocouplée et ni l'une ni l'autre ne sont connues pour être inductrices ou inhibitrices des cytochromes P450. Au plan pharmacodynamique, aucune cible commune n'a été identifiée. Par ailleurs, aucune interaction n'est mentionnée dans les ouvrages spécifiques aux interactions médicamenteuses. Au vu du profil pharmacologique de la lamotrigine et la quétiapine, une potentielle interaction médicamenteuse entre ces deux molécules est donc peu probable.

La survenue des deux Stevens Johnson est, à notre avis, difficile à attribuer à la quétiapine devant les arguments de fréquence de ces atteintes cutanées avec la lamotrigine. Ces deux observations, très comparables, nous amènent donc à insister une nouvelle fois, sur l'importance de l'introduction à dose initiale faible et à posologie croissante de la lamotrigine, facteurs de risque avérés de toxidermies bulleuses graves avec ce médicament.

A suivre ...

Baclofène dans l'alcoolodépendance : penser au syndrome de sevrage ... au baclofène !

Le baclofène (LIORESAL®) est un agoniste du récepteur GABA-B dont l'utilisation hors-AMM dans l'alcoolodépendance est de plus en plus courante. Des syndromes de sevrage au baclofène ont surtout été décrits lors de son administration au long cours par voie intrathécale dans le traitement de la spasticité mais peuvent aussi survenir par voie orale¹. La monographie française précise d'ailleurs qu'il ne faut pas interrompre brutalement le traitement. Ce syndrome de sevrage est surtout lié à un phénomène d'hyperexcitabilité au niveau du système nerveux central pouvant se traduire par une désorientation, des hallucinations, une hyperthermie, des myoclonies, des convulsions, une rhabdomyolyse, voire même un arrêt cardiaque^{2,3}. Le délai d'apparition des signes de sevrage varie de quelques heures à quelques jours après l'arrêt du baclofène⁴.

Depuis 2011, nous avons reçu six observations de syndrome de sevrage au baclofène dans le cadre de son utilisation dans l'alcoolodépendance, incluant une désorientation temporo-spatiale, une confusion, une agitation, des hallucinations visuelles, des convulsions, des tremblements ou encore une tachycardie. Ces patients avaient soit arrêté brutalement, d'eux-mêmes ou sur avis médical, le baclofène pour une inefficacité ou en raison d'effets indésirables, soit avaient présenté une moindre absorption digestive du produit du fait de vomissements. Devant ces symptômes et chez des patients alcoolodépendants traités par baclofène, un syndrome de sevrage à l'alcool doit bien sûr être évoqué en priorité. Cependant, un syndrome de sevrage au baclofène est également à rechercher, notamment si le patient ne réagit pas à un traitement par benzodiazépine, inefficace dans ces circonstances. Il convient alors de réintroduire la molécule, le risque principal étant la survenue de crises convulsives.

¹ Leo RJ, Baer D. Psychosomatics. 2005;46:503-7.

² Mohammed I et al. a case report ; BMC Clin Pharmacol. 2004;9:4-6.

³ D'Aleo G et al. Neurol. 2007;81-8.

⁴ Kita M, Goodkin DE. Drugs. 2000;59:487-95.

Vos Observations : Pemphigoïdes bulleuses sous gliptines

Trois observations de pemphigoïdes bulleuses chez des patients traités par gliptines ont été déclarées au CRPV ces derniers mois. Le premier cas concerne une femme de 86 ans, diabétique de type 2, traitée depuis 2 mois par vildagliptine 50mgx2/j et metformine 1000mgx2/j lorsqu'elle est hospitalisée pour une éruption érythémato-bulleuse apparue un mois auparavant. Le second cas concerne un homme de 79 ans, traité par gliclazide 120mg/j, vildagliptine 50mgx2/j et metformine 1000mgx2/j depuis 37 mois et hospitalisé pour éruption bulleuse généralisée évoluant depuis 3 semaines et évocatrice d'une pemphigoïde bulleuse, confirmée par la biopsie cutanée, l'immunofluorescence directe et indirecte. Dans le 3^{ème} cas, une femme de 77 ans est hospitalisée pour une éruption bulleuse extensive et prurigineuse évoquant une pemphigoïde bulleuse présente depuis 3 mois. Cette patiente était, entre autres, traitée par gliclazide 60mgx2/j et vildagliptine 50mgx2/j depuis 26 mois. Dans ces trois cas, l'évolution a été favorable après arrêt de la vildagliptine et soins locaux par clobétasol (ces trois patients sont encore à ce jour bien contrôlés sous clobétasol, qui est progressivement diminué).

Les pemphigoïdes bulleuses sont des affections cutanées dont l'origine peut être iatrogène. Différentes molécules et notamment celles dotées d'un groupement thiol comme le furosémide, certaines bêta-lactamines, et les bêtabloquants ont été incriminées dans l'apparition de cette atteinte cutanée [1]. Toutefois, d'autres molécules ne présentant pas ce groupement, comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sont également citées comme pourvoyeuses de ce type d'effet indésirable [2].

Les gliptines (GALVUS[®], JANUVIA[®]/XELEVIA[®]) inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) n'étaient pas connues au moment de leur commercialisation pour induire des pemphigoïdes bulleuses. Cependant, 2 ans après leur mise sur le marché, on recense 7 cas de pemphigoïde bulleuse sous vildagliptine et 3 sous sitagliptine publiés dans la littérature [3-5]. Dans 9 de ces cas, la gliptine était associée à la metformine. Le délai d'apparition de la pemphigoïde bulleuse allait de 2 à 13 mois après l'introduction du traitement.

Dans deux des cas que nous décrivons, la gliptine était également associée à la metformine. La responsabilité de la metformine dans ces cas semble cependant peu probable car la réaction cutanée régresse à l'arrêt de la gliptine alors que le traitement par metformine est maintenu. Par ailleurs, rappelons qu'à ce jour aucun cas de pemphigoïde bulleuse sous metformine seule n'a été décrit dans la littérature malgré une commercialisation depuis bientôt 50 ans. Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, 27 observations de pemphigoïdes bulleuses chez des patients exposés à une gliptine, sont décrits. Parmi ces cas, 21 impliquent la vildagliptine, 5 la sitagliptine et 1 la saxagliptine. Les délais d'apparition des pemphigoïdes vont de 3 semaines à 3 ans. Dans 18 cas, la gliptine est associée à la metformine. Dans la majorité des cas l'arrêt de la gliptine et l'initiation d'un dermocorticoïde a permis la régression des lésions. Dans l'un des cas, la réintroduction accidentelle de la gliptine a entraîné la réapparition de symptômes.

Au niveau de la peau, de nombreux types cellulaires (dont les kératinocytes) expriment la DPP-4, impliquée dans la production de cytokines, la différenciation tissulaire et le métabolisme du collagène. De plus, certains facteurs modulés par le DPP-4 *in vivo* comme le proglucagon, le GLP-1 et le récepteur au GLP-1 ont également été décrits au niveau des structures cutanées. Ainsi, les actions biologiques pluripotentes des gliptines pourraient être à l'origine d'une modification de la réponse immunitaire et/ou d'une altération des propriétés antigéniques au niveau de la membrane basale épidermique, susceptibles d'expliquer la survenue de ces pemphigoïdes bulleuses.

En conclusion, ces observations suggèrent l'hypothèse d'un risque de pemphigoïde bulleuse chez les patients exposés aux gliptines, peut-être sous-tendu par une plausibilité pharmacologique. Les professionnels de santé doivent avoir connaissance de ce signal, en particulier les endocrinologues/diabétologues, les dermatologues et les médecins généralistes.

[1] *Rev Mal Respir.* (2011)28;365-71. [2] *BMJ*(1994)309:1411. [3] *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2012)26:249-53. [4] *Diabetes Care.* (2011);34:e133. [5] *JAMA Dermatol.* (2013)149:243-5.

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