



LES INFORMATIONS DES AUTORITÉS DE SANTÉ



VIGILANCE : 1^{ER} CAS DE LEMP AVEC FINGOLIMOD

L'Agence Européenne du Médicament et l'ANSM recommandent aux prescripteurs d'être vigilants quant au risque de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) en cours de traitement par Fingolimod (Gilenya*), modulateur des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate, traitement de fond des formes actives de sclérose en plaques (SEP).

Suite à un premier cas de LEMP rapporté en cours de traitement par Gilenya*, sans traitement préalable par un autre immunosuppresseur : le patient, ne présentant aucun signe clinique de LEMP, a vu son taux de lymphocytes chuter 4 ans après l'instauration du Gilenya*. Une **IRM** de routine retrouve des **lésions compatibles** avec une LEMP et ce **diagnostic a été confirmé par un échantillon de LCR positif au virus JC**. Le traitement a été arrêté et le taux de lymphocytes a augmenté.

L'ANSM rappelle que **l'arrêt des traitements immunosuppresseurs, tels que le Gilenya*, s'impose en cas de survenue de LEMP**.

LEMP

Infection **cérébrale** rare, **grave**, causée par la **réactivation du virus JC**, virus fréquemment rencontré dans la population générale. Cette réactivation s'observe en cas **d'affaiblissement du système immunitaire**.

La LEMP est une **maladie démyélinisante** et peut donc présenter des symptômes similaires à ceux de la SEP.

LÉSIONS TYPIQUES À L'IRM

- Lésions en plage de la substance blanche en hypersignal T₂, franc hyposignal T₁, bilatérales et asymétriques
- Topographie sous corticale avec atteinte des fibres en U
- Prépondérance en sus-tentorielle et en pariéto-occipitale
- Classiquement absence d'effet de masse ou de rehaussement après injection

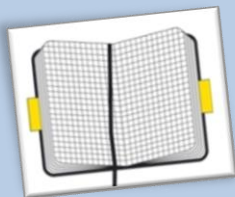
INDICATIONS GILENYA* (FINGOLIMOD)

- patients présentant une forme très active de la SEP malgré au moins un traitement de fond de cette pathologie
- patients présentant une SEP rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide (*au moins 2 poussées invalidantes au cours d'une année avec au moins une lésion réhaussée après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou augmentation significative de la charge lésionnelle en T₂ par rapport à une IRM récente*)

ISOTRÉTINOÏNE, PRESCRIPTION INITIALE RÉSERVÉE AUX DERMATOLOGUES

Devant le non-respect de la restriction d'indication de l'Isotrétinoïne orale pour les formes d'acné sévère, résistantes aux traitements classiques, l'ANSM a décidé de **réserver la prescription initiale d'Isotrétinoïne orale aux dermatologues** ; les renouvellements d'ordonnance restent possibles par tout médecin.

D'ici fin 2015, un carnet de liaison entre le dermatologue et le médecin traitant verra le jour, permettant le rappel des mesures de bon usage, surveillance clinique (troubles psychiatriques notamment), biologiques (troubles lipidiques ou hépatiques par exemple).



POUR MÉMOIRE

L'Isotrétinoïne orale est réservée en **2ème intention**, dans les **formes d'acné sévère résistantes** aux cures de traitements classiques (antibiotiques *per os* + topiques).

[En savoir plus...](#)

PROGRAMME DE PRÉVENTION DES GROSSESSES

- recueil de **l'accord de soins et de contraception** et remise du carnet-patient complété avant la première prescription,
- réalisation d'un test de grossesse en laboratoire avec **résultat négatif dans les 3 jours précédant chaque prescription et 5 semaines après la fin du traitement**,
- **ordonnance limitée à un mois** de traitement,
- **délivrance dans les 7 jours suivant** la prescription,
- délivrance après vérification de l'ensemble des mentions obligatoires devant figurer sur le carnet-patient (formulaire d'accord de soins et de contraception complété et signé par la patiente, date et résultat du test de grossesse sérologique négatif,
- mention de la date de délivrance sur le carnet-patient.



VACCIN BCG ET GROSSESSE

Le vaccin antituberculeux, vivant atténué, est contre-indiqué chez les personnes recevant une corticothérapie par voie générale ou un traitement immunosuppresseur. La publication de cas de BCGites disséminées chez des nouveau-nés exposés *in utero* aux anti-TNF alpha incite à recommander la **prudence quant à la vaccination des enfants susceptibles d'être exposés *in utero* ou lors de l'allaitement**.

NOUVEAUX TRAITEMENTS CONTRE L'HÉPATITE C : LES RECOMMANDATIONS EUROPÉENNES

Nous vous en parlions en mars dernier : l'ANSM et l'EMA mettent en garde sur le risque d'arythmies avec l'association Sovaldi* (sofosbuvir)/Daklinza* (daclatasvir) et Harvoni* (sofosbuvir + lédipasvir), antiviraux d'action directe dans le traitement de l'hépatite C, chez des patients traités par amiodarone.

Les autorités de santé recommandent de ne prescrire l'amiodarone qu'en cas de contre-indication ou intolérance aux autres anti-arythmiques chez les patients traités par sofosbuvir/lédipasvir ou sofosbuvir/daclatasvir.

À ce jour, 8 cas de bradycardies sévères ou troubles de la conduction ont été rapportés chez des patients traités par ces associations.

DÉLAI

Bradycardie observée **dans les quelques heures suivant l'instauration du traitement et jusqu'à 2 semaines.**



[En savoir plus ...](#)

EN PRATIQUE

- Si le recours à l'amiodarone est nécessaire, il est recommandé de **surveiller** étroitement les patients, notamment durant les **premières semaines** de traitement.
- Chez les patients à **risque élevé de bradyarythmie**, la surveillance doit se faire en **milieu hospitalier durant 48 heures** après le début de la co-administration.
- Les patients **devant débiter un traitement par sofosbuvir/lédipasvir ou sofosbuvir/daclatasvir** et **ayant arrêté leur traitement par amiodarone au cours des derniers mois** doivent être **surveillés étroitement** en raison de la longue demi-vie de l'amiodarone.

ATARAX, RISQUE D'ALLONGEMENT DU QT

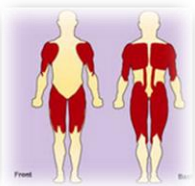
Le risque d'allongement du QT est connu avec l'Hydroxyzine, Atarax*, qui est donc **contre-indiqué en cas d'allongement du QT**, qu'il soit acquis ou congénital. À la suite de nouvelles données recueillies, l'EMA et l'ANSM souhaitent préciser certaines restrictions d'utilisation :

- **utilisation non recommandée** chez le **sujet âgé**, en tout état de cause, ne jamais dépasser **50 mg par jour**,
- mise en garde quant à l'**association de l'hydroxyzine avec des médicaments bradycardisants ou hypokaliémiants**,
- rappel des **facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT** : pathologie cardiovasculaire, antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque, troubles électrolytiques significatifs comme une hypokaliémie ou une hypomagnésémie, bradycardie significative et traitement concomitant par un médicament connu pour allonger l'intervalle QT ou pour induire des Torsades de Pointes. [En savoir plus ...](#)



STATINES ET MYOPATHIE NÉCROSANTE AUTO-IMMUNE, ON EN PARLE ...

Dans le dernier bulletin, un focus avait été consacré aux myosites en lien avec la prise de statines : les autorités de santé européennes et nationales ont décidé d'**ajouter aux RCP des statines le risque de survenue de myopathies nécrosantes immunomédiées**.



RAPPEL

La myopathie nécrosante immunomédiée se caractérise par une

- **faiblesse musculaire proximale** (distale par la suite possible),
 - **élévation importante des CPK**,
 - **aggravation lente et progressive malgré l'arrêt des statines**,
 - **amélioration avec immunosuppresseurs** après arrêt des statines,
 - biopsie musculaire en faveur d'une **nécrose musculaire**,
 - présence d'**anticorps anti-HMGCoA réductase** (*parfois retrouvés sans exposition aux statines*)
- Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies.

[En savoir plus ...](#)

PURPLE DRANK, INQUIÉTUDE DANS LES OFFICINES



Les journaux en parlent, les officines s'en inquiètent : on l'appelle le **Purple Drank**, boisson à base de **sirop contre la toux avec de la codéine**, associé parfois à un **antihistaminique** mélangé à un soda ou de **l'alcool** pour augmenter les effets.

À forte dose, ce cocktail aurait des effets euphorisant, voire hallucinogène. Cette drogue est popularisée par le rap venu des Etats-Unis.

Tous ces « ingrédients » sont disponibles sans ordonnance, sont peu chers et on observe en France une montée en puissance de cette dangereuse consommation chez des **lycéens** ou **étudiants** : plusieurs hospitalisations ont été rapportées cette année encore par les Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et addictovigilance qui rappellent attirant l'attention sur le revers de la médaille : **dépression respiratoire, somnolence, confusion, crises convulsives, vomissements, ...**

Il est recommandé, notamment aux pharmaciens d'officine qui sont en première ligne, une grande vigilance à l'égard de jeunes personnes achetant des grandes quantités de sirops antitussifs.

[En savoir plus ...](#)



ACIDOSE MÉTABOLIQUE À TROU ANIONIQUE ÉLEVÉ ET PARACÉTAMOL, Y PENSER !

Vu ailleurs : patiente de 40 ans, dénutrie, tabagique, consommant 8 boîtes de Paracétamol/Codéine 400 mg/20 mg par jour depuis 8 ans : 51,2 g de Paracétamol (N< 4 g) et 2,56 g de Codéine (N< 0,3 g) par jour, **hospitalisée pour détresse respiratoire aiguë et troubles de conscience**.

Les examens biologiques montrent une **acidose métabolique à trou anionique augmenté** sans hyperlactatémie ni cétonurie et une **5-oxyprolinurie importante**. La patiente décède à J5 d'un choc septique.

Acidose métabolique à trou anionique (TA) élevé ou normochlorémique = pH < 7,4 et (Na + K) - (Cl + HCO₃) > 16 mmol/L

MÉCANISME

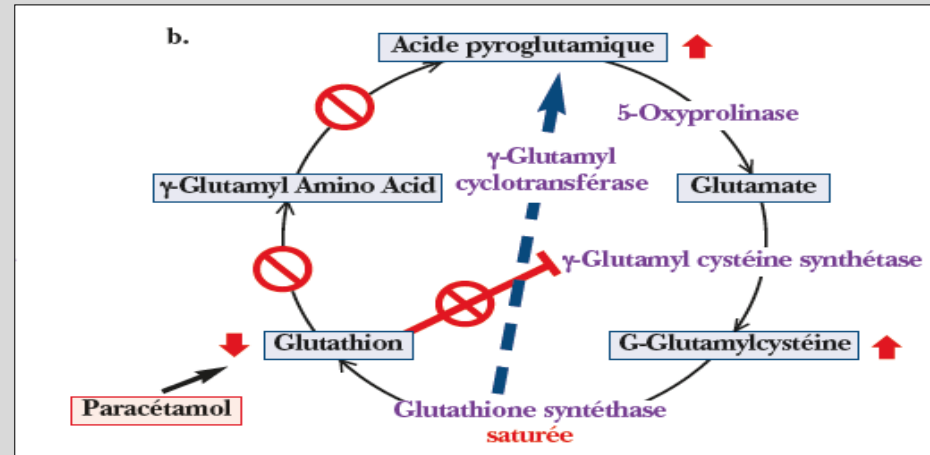
Les acidoses métaboliques normochlorémiques à trou anionique élevé sont liées à un excès d'acides exogènes ou endogènes. L'**excès de 5-oxypyroline ou de son précurseur, l'acide pyroglutamique**, est une **cause rare et généralement liée à la prise de Paracétamol**.

Le paracétamol entraîne une baisse du glutathion. Les facteurs de risque d'accumulation de 5-oxoprolinose semblent être la **prise chronique de paracétamol**, une **malnutrition**, un **sepsis**, un **alcoolisme** chronique et ceci particulièrement chez les **femmes**.

ÉTIOLOGIES DES ACIDOSES MÉTABOLIQUES À TROU ANIONIQUE ÉLEVÉ : GOLD-MARK !

- G**lycols (éthylène glycol, propylène glycol*)
- O**xoprolinose, Acide pyroglutamique
- L**-lactate
- D**-lactate
- M**ethanol
- A**spirine
- R**énale insuffisance
- K**etoacidose = cétoacidose

GOLD MARK: an anion gap mnemonic for the 21st century, The Lancet - 2008



Feuillets de Biologie – 09/2014

* Le **propylène glycol** est présent à fortes doses dans certains médicaments destinés à la voie parentérale : Melphalan, Lorazépam, Bactrim, ...

Devant une acidose métabolique à TA augmenté sans étiologie évidente, penser à **réaliser une chromatographie des acides organiques urinaires (acide pyroglutamique ou 5-oxypyroline)** et **rechercher la prise de certains médicaments, comme le paracétamol**.

POUR LES PROFESSIONNELS SOUHAITANT RECEVOIR LES INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE

Le CRPV a mis en place un formulaire destiné aux professionnels de santé souhaitant s'inscrire à la liste de diffusion électronique des informations de pharmacovigilance.

Ce formulaire est disponible sur le site internet du CRPV de Haute-Normandie ou [directement en cliquant sur ce lien](#).

N'hésitez pas à nous adresser vos coordonnées professionnelles et votre adresse mail. Celles-ci resteront confidentielles et modifiables à tout moment.

**N'hésitez pas à nous faire part de vos suggestions
pour les prochains numéros**



**POUR DÉCLARER UN EFFET INDÉSIRABLE QUELLES QUE SOIENT LES MODALITÉS D'ADMINISTRATION
OU POSER UNE QUESTION**

Centre Régional de PharmacoVigilance
Institut de Biologie Clinique 2ème étage
Hôpital Charles Nicolle
76 031 Rouen Cedex

Téléphone : 02.32.88.90.79

Fax : 02.32.88.90.49

E-mail : pharmacovigilance@chu-rouen.fr

Site : <http://www3.chu-rouen.fr/Internet/services/pharmacovigilance/>