



## *Être vigilant pour mieux prévenir*

Le docteur Patrick BARRIOT, médecin anesthésiste-réanimateur et toxicologue rappelle dans son ouvrage qui vient de paraître « Le guide Médicaments et Iatrogénèse » l'importance de *voir dans tout symptôme, un effet indésirable médicamenteux potentiel. Cette attitude peut paraître excessive mais elle débouche bien souvent sur une solution simple, réduire une posologie, interruption de traitement, ...*

*La cause médicamenteuse doit faire partie de l'enquête étiologique. Bien souvent la responsabilité du médicament est évoquée tardivement, elle n'est parfois jamais évoquée.*

Il souligne l'intérêt du réflexe de pharmacovigilance qui consiste à signaler tout effet indésirable aux CRPV.

Vos questions et signalements d'effets indésirables sont indispensables pour identifier de nouveaux risques et prendre rapidement les mesures nécessaires pour assurer la sécurité d'emploi des médicaments après leur mise sur le marché.

## *Une Aide Précieuse Au Diagnostic !*

C'est la conclusion d'une étude menée par le CRPV et le service de médecine interne du CHU de Lille !

Utile pour **réaliser l'enquête pharmacologique devant un symptôme non expliqué** et apporter des éléments améliorant la prise en charge des patients, l'avis du CRPV apparaît également très performant pour **écarter l'étiologie médicamenteuse**.

### **EN PRATIQUE ...**

Récemment, nous avons été contactés pour une patiente suivie depuis 1985 pour sérologie VIH +, bénéficiant de multiples thérapeutiques et présentant des épisodes récurrents de leucopénie persistant malgré les modifications thérapeutiques.

Le CRPV a écarté l'étiologie médicamenteuse et émis l'hypothèse d'une carence en cuivre à l'origine de cette leucopénie fluctuante. Après traitement correcteur, l'évolution était favorable.



## *Le froid arrive ...* *Attention aux médicaments !*

### PRINCIPALES SITUATIONS À RISQUE

- **âge extrême** : personnes âgées (par diminution de leur métabolisme basal, de leur activité physique, de la performance de la réponse vasculaire et de la perception du froid) et nourrissons (leur régulation thermique est moins efficace que celle de l'adulte)
- **conditions de vie/travail** : les sans-abris mal protégés du froid ou malnutris, les travailleurs en plein air ;
- **pathologies chroniques** et leur décompensation : patients souffrant d'affections cardiovasculaires, respiratoires (asthme), d'hypothyroïdie ou de maladies neuropsychiatriques
- **pathologies aiguës** : infections respiratoires
- **séquelles** de certaines pathologies : AVC massifs ou touchant le tronc cérébral, traumatisme cérébral ou médullaire, paralysies majeures

Certains médicaments peuvent avoir une action délétère sur l'adaptation de l'organisme au froid

### Les médicaments susceptibles d'aggraver une hypothermie

- Par perturbation de la thermorégulation centrale (hypothalamus) : **neuroleptiques** (par inhibition du frissonnement au niveau central et par action sur les centres thermorégulateurs), **barbituriques**, **benzodiazépines** et apparentés (par dépression du SNC)
- Par perturbation de la thermorégulation au niveau périphérique (limitation de la vasoconstriction) : certains **antihypertenseurs** tels que **inhibiteurs calciques**, **alpha-bloquants**, **IEC**, **ARA II** et les **vasodilatateurs** notamment les **dérivés nitrés**

### Les médicaments susceptibles d'induire une hypothermie

- Les **neuroleptiques** sont bien connus pour favoriser les dysrégulations thermiques (conditions normales ou grand froid)

### Les médicaments dont la pharmacocinétique est susceptible d'être affectée par la vasoconstriction

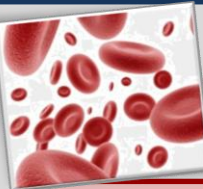
- Par modification de leur distribution, métabolisme ou élimination : les médicaments à faible marge thérapeutique tels que **sels de lithium**, **digoxine**, certains **antiépileptiques** tels que **carbamazépine**, **acide valproïque**, **phénobarbital**, **phénytoïne**
- Par modification de leur absorption : **patches** notamment ceux contenant des **dérivés nitrés** ou du **fentanyl** et les médicaments administrés par **voie sous-cutanée**

### Les médicaments susceptibles d'altérer les capacités à lutter contre le froid

- Les médicaments agissant sur la vigilance : **sédatifs**, **benzodiazépines** et apparentés



# CAS MARQUANT



Vous nous avez appelés pour un patient de 38 ans présentant **brutalement une anémie inférieure à 2 g/dL** associée à une **insuffisance rénale aiguë** et un **état fébrile** alors qu'il était traité depuis **14 jours par Tazocilline**.

Une **anémie hémolytique liée à la Tazocilline est suspectée**. Le bilan complémentaire retrouve une **haptoglobine effondrée** et des **LDH augmentées**. Après arrêt du médicament, l'évolution est rapidement favorable.

Une anémie hémolytique (AH) se caractérise par l'association à la baisse de l'hémoglobine, d'une **augmentation de la LDH, de la bilirubinémie libre, du fer sérique et un effondrement de l'haptoglobine**, témoignant d'une destruction massive des globules rouges. Une **augmentation des réticulocytes** peut également s'observer.

Plusieurs mécanismes possibles aux AH médicamenteuses dont deux sont d'origine immuno-allergique.

## ANÉMIES HÉMOLYTIQUES IMMUNOLOGIQUES MÉDICAMENTEUSES

- **MÉCANISME** : immuno-allergique (AHIA) (médicaments +++) ou auto-immun (AHAI) (cause médicamenteuse rare)
- **CLINIQUE** différente selon le mécanisme immunologique en jeu :
  - **AH immuno-allergique médicamenteuse** : survenue beaucoup plus **brutale** avec douleurs lombaires, céphalées, hypotension, vomissements, frissons, fièvre
  - **AH auto-immune médicamenteuse** : apparition des symptômes **progressive** avec évolution volontiers chronique : pâleur ou ictère, urines foncées, asthénie, dyspnée d'effort ou de repos, céphalées, palpitations ou tachycardie. Dans de rares cas, forme aiguë à départ rapide.
  - Dans certains cas sévères d'AHIM, qu'elle soit **AHIA ou AHAI**, une **insuffisance rénale aiguë** peut être associée.
- **ANTICORPS** : auto-anticorps ou anticorps anti-médicament
  - Test de **Coombs direct** témoignant de la présence d'anticorps sur les globules rouges (GR) : **dans les AHIA et AHAI**
  - Test de **Coombs indirect** témoignant de la présence d'**auto-anticorps sériques** : positif **dans les AH auto-immunes**

AH auto-immune  
médicamenteuse  
Prise ancienne continue  
Régression lente jusqu'à 2 mois

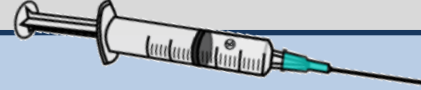
**Contre-indication du  
traitement**

AH immuno-allergique  
médicamenteuse  
Délai de survenue 6-15 jours  
(si réintroduction < 24h  
Régression rapide < 15 jours  
après arrêt

**Les AHIM sont bien rapportées avec les betalactamines : attention aux réactions croisées !**

# CAS MARQUANT

Vous nous avez contactés pour une patiente de 65 ans porteuse d'une prothèse valvulaire cardiaque et traitée par Previscan au long cours. L'INR est bien équilibré, entre 3 et 4. Deux jours après d'une vaccination antigrippale, l'INR est contrôlé à 5,2 et ce alors que la veille de la vaccination l'INR était à 3. On apprend alors que l'année dernière, une élévation similaire avait été observée après vaccination antigrippale.



## CONTEXTE

Le débat est ouvert concernant les variations d'INR après vaccination antigrippale et les avis sont partagés :

- Vaccination antigrippale et traitement anticoagulant: étude d'une cohorte de 308 patients suivis dans une clinique des anticoagulants, Benhamou, La revue de médecine interne, 2010 « *Dans une population parfaitement suivie, la vaccination antigrippale est responsable d'une variation fréquente de l'INR [...] une surveillance accrue des INR des patients après vaccination antigrippale semble être indispensable.* »
- Effect of influenza vaccination on international normalized ratio during chronic warfarin therapy, Kuo AM, J Clin Pharm Ther. 2012 Oct. Méta-analyse ne concluant pas à un effet constant et cliniquement pertinent des vaccins contre la grippe sur les INR des patients traités par warfarine. Des cas isolés de variations de l'INR après la vaccination de la grippe sont probablement dues à d'autres facteurs.

**Votre expérience nous intéresse, n'hésitez pas à nous faire part de vos cas !**

## LES INFORMATIONS DES AUTORITÉS DE SANTÉ

### **XALKORI (CRIZOTINIB), NOUVELLE MISE EN GARDE**

Xalkori est un traitement du carcinome bronchique non à petites cellules, ALK-positif, avancé, indiqué chez des patients ayant déjà reçu un traitement antérieur.

Des cas d'insuffisance cardiaque sévère ont été rapportés chez des patients traités par Xalkori, avec ou sans affection cardiaque pré-existante.

En cas de survenue de symptômes d'insuffisance cardiaque, dyspnée, œdèmes, prise de poids, **une diminution de la posologie ou un arrêt du traitement doit être envisagé.**

[En savoir plus ...](#)

## REMINYL® (MALADIE D'ALZHEIMER) ET ÉRUPTIONS GRAVES : MISE À JOUR DU RCP

Reminyl® (galantamine) est indiqué dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer.

Des réactions cutanées graves à type de syndrome de Stevens-Johnson et pustulose exanthématique aiguë généralisée ont été observées chez des patients traités par galantamine. Ces effets ont été ajoutés au RCP des spécialités contenant la galantamine.

En cas de survenue d'une éruption cutanée, le traitement doit être arrêté.

## SELINCRO® (NALMÉFÈNE) : CONTRE-INDICATION AVEC LES MÉDICAMENTS OPIOÏDES

Selincro® a l'AMM en France depuis septembre 2014 pour réduire la consommation d'alcool chez les patients alcoolo-dépendants.

La substance active de Selincro®, le **nalméfène**, est un modulateur du système opioïde agissant sur les récepteurs  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$ . Du fait de son mécanisme d'action, il est **contre-indiqué avec les médicaments opioïdes**.

Nous vous en parlons dans le Vigiking de janvier dernier, l'association de Méthadone ou Buprénorphine avec cette molécule peut être à l'origine de syndromes de sevrage parfois sévères.

Dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance, de nombreux cas graves ont été identifiés, motivant l'ajout dans le RCP de précisions quant aux contre-indications avec les agonistes opioïdes : **analgésiques opioïdes , traitement de substitution aux opiacés contenant des agonistes opioïdes (Méthadone) ou agonistes partiels (Buprénorphine)**.

Pour rappel, Selincro® est également contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au nalméfène, chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, une insuffisance hépatique ou des antécédents récents de syndrome aigu de sevrage alcoolique (incluant hallucinations, convulsions et delirium tremens).

## ZELBORAF® (VÉMURAFÉNIB) : POTENTIALISATION DE LA TOXICITÉ RADIO-INDUITE

Zelboraf® est indiqué en monothérapie chez les patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

Des cas de lésions radio-induites sévères, érythème, hyperkératose, ulcères, vésicules, eczémas, dont certains d'évolution fatale ont été rapportés chez des patients traités par radiothérapie avant, pendant ou après un traitement par Zelboraf®. Ces lésions concernent surtout le revêtement cutané mais aussi les organes internes.

[En savoir plus ...](#)



## FLUROQUINOLONES : L'HEURE DU RAPPEL A SONNÉ

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) souhaite rappeler aux professionnels de santé et aux patients les risques d'effets indésirables des fluoroquinolones (FQ) qui nécessitent une restriction d'utilisation ou une surveillance particulière :

**Tendinopathie** : même après une prise unique, habituellement dès les premières 48 heures d'exposition et jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Contre-indique la reprise.

**Allongement du QT** : contre-indication de la moxifloxacine chez les patients présentant des facteurs de risque de troubles du rythme/allongement du QT, précautions d'emploi pour les autres FQ chez ces patients (allongement du QT acquis ou congénital, troubles hydroélectrolytiques, insuffisance cardiaque, antécédents de troubles du rythme, co-administration de médicaments allongeant le QT)

**Photosensibilité** : protection solaire durant toute la durée du traitement et jusqu'à quelques jours après son arrêt durée de protection définie selon la demi-vie d'élimination de la FQ).

**Neuropathies** : sensibles et sensitivo-motrices rapportées sous FQ, se traduisant par des sensations de brûlure, fourmillements, picotements, douleurs, engourdissement, notamment au niveau des mains ou des pieds. Survenue rapide après l'initiation de la FQ. Potentielle évolution vers une atteinte irréversible.

### Convulsions

**Troubles psychiques** (tentatives d'autolyse après une prise unique)

### Réactions cutanées bulleuses graves

### Aggravation d'une myasthénie

### Effets hépatiques

### Troubles de la glycémie

**Réactions d'hémolyse** en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)

**Troubles de la vision** : l'association entre la prise de quinolones et la survenue de **décollement rétinien** est en cours d'évaluation au niveau européen notamment suite aux résultats d'une étude pharmacoépidémiologique récente menée par l'ANSM à partir des données de l'assurance maladie.

## *Le CRPV à vos côtés pour ...*

**Recueillir toute suspicion d'effet indésirable médicamenteux** pour une analyse du lien de causalité

**Aider au diagnostic d'effet indésirable médicamenteux** hiérarchisation des suspects, conduite à tenir, bilan complémentaire

**Répondre aux questions sur le médicament** contre-indications, indications, posologies, interactions, ...

**Aider à la prescription chez les populations à risque** : insuffisants rénaux, hépatiques, sujets âgés, enfants, femmes enceintes ou allaitantes, souhait de grossesse, risque d'allergie croisée, ...

**Évaluer les risques d'une exposition médicamenteuse pendant la grossesse ou l'allaitement**

...

# POUR LES PROFESSIONNELS SOUHAITANT RECEVOIR LES INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE

Vous pouvez vous inscrire à la liste de diffusion électronique des informations de pharmacovigilance grâce au formulaire 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 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*



*Comment poser une question ou déclarer un effet indésirable ?*

Sur papier libre, *via* le [formulaire Cerfa](#)\* ou en adressant une copie de compte-rendu d'hospitalisation/consultation aux adresses ci-dessous.

*Vous pouvez également nous appeler ou nous rendre visite !*



## Centre Régional de Pharmacovigilance de Haute-Normandie

Institut de Biologie Clinique 2ème étage  
Hôpital Charles Nicolle  
1 rue de Germont  
76031 Rouen Cedex

Téléphone : 02 32 88 90 79

Fax : 02 32 88 90 49

Mel : [pharmacovigilance@chu-rouen.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-rouen.fr)

Site : [www3.chu-rouen.fr/Internet/services/pharmacovigilance/](http://www3.chu-rouen.fr/Internet/services/pharmacovigilance/)