



## VOS CAS

### PEMETREXED ET PLACARDS ÉRYSIPÉLOÏDES

Dans la littérature et la Base Nationale de Pharmacovigilance sont rapportés plusieurs cas de **placards pseudo-érysipéloïdes des membres inférieurs scléreux et douloureux, le plus souvent bilatéraux**, survenant avec dans des **délais variables, après 1 à 16 cycles de traitement par pemetrexed**.

Une fièvre ainsi qu'un syndrome inflammatoire peuvent y être associés.

Le mécanisme physiopathologique de cet effet est mal connu : toxicité locorégionale par accumulation de la molécule ou de ses métabolites dans le tissu sous-cutané ? inflammation systémique non spécifique associée à une fuite capillaire ?

Le **retard diagnostic** est fréquent, avec réalisation de multiples cures d'antibiothérapie non efficaces.

Le tableau clinique peut évoluer ensuite vers une **sclérose hyperpigmentée** et **engainante des membres inférieurs** associée à une **impotence** fonctionnelle.

Dans certains cas, malgré l'arrêt du pemetrexed, la symptomatologie persiste.

Pour limiter les séquelles algiques et fonctionnelles, l'application de dermocorticoïdes (type NERISONE®) associée à une contention veineuse des membres inférieurs peut être proposée, à débiter le plus précocement possible.

En cas de modification de la chimiothérapie, les autres agents pourvoyeurs de scléroedèmes (taxanes, gemcitabine, bléomycine) ne sont pas contre-indiqués, car le mécanisme physiopathologique semble être différent.

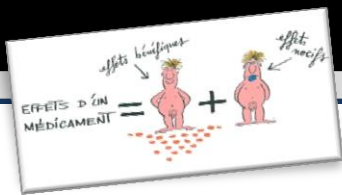
Le pemetrexed (ALIMTA®) est un **agent anti-tumoral de la classe des anti-folates**, indiqué dans le traitement du mésothéliome pleural malin et du cancer bronchique non à petites cellules.

Une **toxicité cutanée est constatée dans 14% des cas**.

Pour limiter cette toxicité, il est recommandé de réaliser une **supplémentation par acide folique et vitamine B12, associée à une corticothérapie la veille, le jour et le lendemain de la chimiothérapie**.

1. Corbaux C, Marie J, Meraud JP, Lacroix S, Delhoume JY, Jouary T, Madoui S. [Pemetrexed-induced scleroderma-like changes in the lower legs](#). Ann Dermatol Venereol. 2015 Feb;142(2):115-20. doi: 10.1016/j.annder.2014.11.011. Epub 2014 Dec 29. French.
2. Ishikawa K, Sakai T, Saito-Shono T, Miyawaki M, Osoegawa A, Sugio K, et al. [Pemetrexed-induced scleroderma-like conditions in the lower legs of a patient with non-small cell lung carcinoma](#). J Dermatol. 2016 Mar 15. doi: 10.1111/1346-8138.13354. [Epub ahead of print]
3. Merklen-Djafri C, Imbert E, Courouge-Dorcier D, Schott R, Méraud JP, Muller C, et al. [Pemetrexed-induced skin sclerosis](#). Clin Oncol (R Coll Radiol). 2012 Aug;24(6):452-3. doi: 10.1016/j.clon.2012.01.003. Epub 2012 Mar 6. No abstract available.
4. Eguia B, Ruppert AM, Fillon J, Lavalé A, Gounant V, Epaud C, et al. [Skin toxicities compromise prolonged pemetrexed treatment](#). J Thorac Oncol. 2011 Dec;6(12):2083-9.





## INTERACTION AZOLES LOCAUX ET AVK

Vous nous avez contactés concernant une patiente de 39 ans, traitée efficacement (INR bien contrôlé) par Coumadine® pour embolie pulmonaire.

Elle se présente à la pharmacie avec une ordonnance pour 3 jours de Gyno-Pevaryl 150 mg et Econazole crème pour 7 jours.

Le pharmacien s'interroge ... et nous appelle !

Et il a raison ! car une interaction entre la Coumadine et l'Econazole est à craindre !



L'Econazole appartient à la famille des azolés, puissants inhibiteurs du CYP<sub>2C9</sub> et modérés du CYP<sub>3A4</sub> et CYP<sub>2C19</sub>.

Or, les CYP<sub>2C9</sub> et 3A<sub>4</sub> interviennent dans la métabolisation des coumariniques. En cas d'association, le risque à craindre est donc une inhibition du métabolisme et le risque d'un surdosage.

Malgré un passage systémique limité après application par voie vaginale, des interactions cliniquement significatives ont été rapportées.

Concernant la voie percutanée, bien que le taux de résorption de l'Econazole soit faible (0,5-2%) sur une peau saine, on ne peut exclure le risque d'effets systémiques, notamment chez le nourrisson.

**Les formes galéniques pour la voie locale sont multiples et variées !  
crème, poudre, spray-solution, gel, émulsion, solution filmogène, vernis.**

Parmi les facteurs favorisant l'interaction entre les anticoagulants oraux et les azolés, on retrouve l'état inflammatoire de la muqueuse buccale ou vaginale, l'atrophie de la muqueuse vaginale post-ménopausique, la déglutition d'antifongiques buccaux, l'état macéré de la peau, l'application de l'antifongique sur une surface étendue, proche d'une muqueuse ou sous pansement occlusif. Un polymorphisme génétique est également évoqué.

**La prudence est de rigueur et en l'absence d'alternative thérapeutique, une surveillance rapprochée avec adaptation posologique doit être mise en place pendant et à l'issue du traitement.**



## INTERACTION ... RIFAMPICINE ET CLINDAMYCINE

Un CRPV a rapporté le cas d'un homme de 76 ans, hospitalisé pour une spondylodiscite T11-12 à SAMS, traité par Rifampicine 900 mg/jour et Dalacine® (Clindamycine) 600 mg 4 fois par jour et chez lequel, à J20 de l'introduction, le **dosage plasmatique de la clindamycine montrait un taux anormalement bas**, motivant une augmentation de posologie de la Dalacine®.

Le contrôle 10 jours plus tard montrait la persistance du sous-dosage en Clindamycine, motivant l'arrêt de Dalacine® relayée par Bactrim® avec poursuite de la Rifampicine à la même dose.



Interaction médicamenteuse à l'origine d'un sous dosage en clindamycine, **par effet inducteur de la rifampicine** (clindamycine métabolisée et inhibitrice du CYP 3A4).

Cette interaction **ne figure pas spécifiquement dans le RCP de ces deux médicaments**, mais s'explique toutefois sur le plan pharmacocinétique, la Rifampicine étant un inducteur puissant du CYP3A4 dont la Clindamycine est substrat.

### La littérature en parle!

- *Pharmacokinetic variability of clindamycin and influence of rifampicin on clindamycin concentration in patients with bone and joint infections* – Curis & Al - [Infection](#). 2015
- *Dramatic reduction of clindamycin plasma concentration in hidradenitis suppurativa patients treated with the rifampin-clindamycin combination* – Join-Lambert & Al - 2014

## INTERACTION ... FUCIDINE ET STATINES

Un CRPV a rapporté le cas d'un homme de 51 ans, traité au long cours par Tahor®, présentant, 3 jours après l'introduction de Fucidine® *per os* pour une infection de sternotomie, des douleurs musculaires, abdominales ainsi que des nausées et vomissements. Une insuffisance rénale aiguë majeure avec rhabdomyolyse (CK à 130 000 UI/L) était objectivée motivant hydratation et séances de dialyse.

Dans la littérature, un cas de **rhabdomyolyse d'évolution fatale** a été rapporté chez un homme de 67 ans **traité au long cours par pravastatine 6 jours après l'introduction d'acide fusidique** *per os* à la suite d'une chirurgie orthopédique.

*Fatal rhabdomyolysis following the co-prescription of fusidic acid and pravastatine (K. Bachoumas et al.)*

Le RCP de la Fucidine® a été mis à jour en juillet 2015 :

« Le **traitement concomitant par statines est contre-indiqué en raison du risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyses.**

Des cas de décès sont survenus chez des patients traités par statine ayant reçu de l'acide fusidique dans le cadre d'infections ostéoarticulaires.

Par conséquent, le traitement par l'inhibiteur de la HMG-CoA réductase doit être arrêté pendant toute la durée du traitement par acide fusidique.

Si le traitement par l'inhibiteur de la HMG-CoA réductase ne peut être interrompu, un autre antibiotique devra être utilisé. »



## ATARAX® (hydroxyzine) ET ÉRYTHÈME PIGMENTÉ FIXE !

La Revue Française d'Allergologie a rapporté récemment le cas d'une patiente de 72 ans, ayant présenté des **bulles flasques sur fond érythémateux des mains, pieds et flanc, associées à des macules pigmentées arrondies de grande taille.**

Le diagnostic d'**érythème pigmenté fixe** (EPF) était évoqué et le seul médicament introduit récemment était l'hydroxyzine.

L'histologie montrait des **nécroses kératinocytaires** compatibles avec ce diagnostic.

La patiente avait déjà présenté des lésions similaires après prises de fluoroquinolones (loméfloxacin et ciprofloxacine) et de certains antihistaminiques (levocétirizine et cétirizine, mais pas après prise de loratadine et desloratadine).

Des tests allergologiques épicutanés réalisés avec l'hydroxyzine, la levocétirizine, la cétirizine, la loméfloxacin et la ciprofloxacine étaient retrouvés négatifs à 48h, 72h et 96h, au niveau des séquelles pigmentées d'EPF comme en peau saine.

Quelques mois plus tard, la patiente reprenait par erreur de la levocétirizine, et une **nouvelle poussée de lésions bulleuses réapparaissait** au niveau des séquelles d'EPF.

### L'ÉRYTHÈME PIGMENTÉ FIXE

- est d'origine **exclusivement médicamenteuse** (principaux inducteurs : tétracyclines, sulfamides, pénicillines, aspirine, paracétamol, contraceptifs oraux...).
- est diagnostiqué **cliniquement** devant des plaques ovalaires érythémato-violacées et prurigineuses (parfois avec sensation de brûlure), de quelques centimètres de diamètre, œdémateuses et parfois bulleuses. Les muqueuses (notamment génitale) peuvent être touchées. Il n'y a pas d'atteinte systémique associée.
- évolue rapidement favorablement après l'arrêt du médicament causal, mais en laissant fréquemment des **séquelles pigmentées**.
- réapparaît **aux mêmes endroits** sous 24h (délai très suggestif) à 72h (délai compatible) après reprise du médicament causal.



- Savoir évoquer les toxidermies liées aux anti-histaminiques (même si l'EPF secondaire à l'hydroxyzine est rare).

- La négativité des tests épicutanés en cas d'EPF (60% des cas) ne doit pas faire exclure le diagnostic.

- Des réactions croisées sont possibles entre l'hydroxyzine, la levocétirizine et la cétirizine, qui sont 3 antihistaminiques dérivés de la pipérazine (loratadine et desloratadine : dérivés pipéridinés), ainsi qu'entre l'hydroxyzine, la loméfloxacin et la ciprofloxacine (fluoroquinolones présentant un noyau pipérazine).



## NEUROTOXICITÉ DU GADOLINIUM, OÙ EN EST-ON ?

Ces dernières années ont vu une série d'articles paraître sur ce sujet.

Robert J. McDonald a publié avec son équipe en 2015 une étude comparant un groupe de patients (13) exposés au minimum à 4 IRM avec injection de gadolinium entre 2000 et 2014 et un groupe "témoin" (10) ayant bénéficié d'IRM sans injection.

Les tissus neuronaux du groupe de patients ayant reçu du gadolinium contiennent jusqu'à 58,8 µg de gadolinium par gramme de tissu. L'étude montre une relation entre la quantité de gadolinium administrée et la quantité de gadolinium retrouvée dans les tissus neuronaux et ce, indépendamment de la fonction rénale, hépatique, du sexe ou de l'âge du patient.

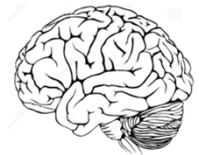
L'équipe d'Alexander Radbruch a publié en juin 2015 une étude comparant les classes de produits de contraste à base de gadolinium sur l'intensité du signal en T1 du noyau dentelé et du noyau pallidum. La conclusion de cette étude est que le signal en T1 de ces structures augmente en cas d'utilisation de gadopentate (produit linéaire) mais pas après utilisation de gadoterate (produit macrocyclique).

Les docteurs Reeder et Gulani ont réagi à cette étude en mentionnant que seulement deux molécules avaient été étudiées et qu'il était difficile d'étendre ces résultats aux deux classes des produits (linéaires et macrocycliques) et qu'aucun effet biologique ou clinique n'a été démontré.

A ce jour, aucun effet particulier à long terme en lien avec ces dépôts n'a été décrit, toutefois la prudence est de rigueur puisque cette description est récente.

Le Pr Galanaud (Neuroradiologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière) suggère de suivre quelques règles de sécurité avant une injection de gadolinium :

- **N'injecter qu'en cas de stricte nécessité, en particulier chez les sujets jeunes ou les insuffisants rénaux ;**
- **N'utiliser que des produits de contraste macrocycliques et proscrire les produits linéaires ;**
- **Eviter de répéter de façon trop rapprochée les IRM injectées ;**
- **Respecter les posologies et proscrire les injections « double dose »**



**Produits linéaires : Magnevist, Omniscan, Multihance**  
**Produits macrocycliques : Prohance, Dotarem, Gadovist**

*Intracranial gadolinium deposition after contrast-enhanced MR imaging – Robert J. McDonald & Al - Radiology – June 2015*

*Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent – Alexander Radbruch & Al – Radiology – June 2015*

*Gadolinium deposition in the brain : do we know enough to change practice? – Reeder & Gulani – Radiology – April 2016*

*Gadolinium : l'heure des questions – Pr Damien Galanaud – La lettre du neurologue – mars 2016*

# LES INFORMATIONS DES AUTORITÉS DE SANTÉ

## CONFUSION ENTRE PREVISCAN® ET PERMIXON® OCCASIONNANT DE GRAVES HÉMORRAGIES

Des erreurs de délivrance concernant des ordonnances **manuscrites** de Permixon® pour lesquels le Previscan® a été dispensé ont été rapportés, avec dans certains cas des effets hémorragiques graves.

Les laboratoires commercialisant le Previscan® et le Permixon®, en accord avec l'ANSM, ont publié une lettre visant à souligner la confusion possible entre ces deux spécialités.

Les médecins prescripteurs sont invités à **mentionner distinctement sur l'ordonnance la DCI, le dosage, la forme pharmaceutique et le nom de marque en lettres CAPITALES.**

Les pharmaciens sont invités à être particulièrement **vigilants lors des délivrances de Previscan® et/ou de Permixon®** et à vérifier la prescription auprès du médecin en cas de doute.

[En savoir plus](#)

## DÉREMBOURSEMENT DE L'OLMÉSARTAN

Suite à la décision de **déremboursement des spécialités à base d'olmésartan** qui prendra effet le 3 juillet 2016, la HAS et l'ANSM souhaitent attirer l'attention des professionnels de santé sur l'encadrement médical de ce processus rendant nécessaire la réévaluation du traitement des patients sous olmésartan. En cas de maintien des spécialités à base d'olmésartan, les patients devront être avertis qu'elles ne seront plus remboursées pour une délivrance en pharmacie postérieure au 2 juillet 2016. L'objectif est **d'éviter toute interruption du traitement antihypertenseur** et de permettre un suivi adapté de chaque patient lors de la période de transition.

L'olmésartan est un médicament de la famille des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II ou « sartans »). Il est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle et est commercialisé sous forme seule (Olmotec® et Alteis®) ou en association (CoOlmotec®, Alteisduo®, Sevikar®, Axeler®)

L'ANSM et la HAS rappellent que cette décision de déremboursement repose sur les éléments scientifiques suivants :

- **Efficacité moindre par rapport aux autres médicaments de la classe des ARA II.** *Bien que l'olmésartan diminue la pression artérielle, son efficacité sur la réduction du nombre d'événements cardiovasculaires (infarctus, accidents vasculaires cérébraux, ...) ou des décès n'a pas été démontrée, contrairement à la majorité des autres ARA II disponibles et remboursés.*
- **Risque d'entéropathie grave avec l'Olmésartan,** *ce risque n'a pas été retrouvé avec les autres ARA II disponibles. Ces enquêtes de pharmacovigilance ne permettent pas de conclure à un effet de classe.*

Pour rappel, ces entéropathies se manifestent par une diarrhée chronique sévère avec une importante perte de poids, une insuffisance rénale aiguë. Cette complication digestive pouvant apparaître des mois ou des années après le début du traitement, son **diagnostic est difficile et souvent retardé**, source d'une **majoration des conséquences**. Il est recommandé au patient de ne pas arrêter brutalement le traitement et de consulter un médecin pour le réévaluer.

[Lettre destinée aux médecins](#)

[Lettre destinée aux pharmaciens](#)

[En savoir plus ...](#)



## MYCOPHÉNOLATE, NOUVELLES CONTRE INDICATIONS !

Nous vous en parlions en novembre, une évaluation européenne du Mycophénolate concernant le risque de tératogénicité a motivé l'ajout de nouvelles contre-indications et précautions d'emploi.

D'après les données disponibles, le **risque d'avortements spontanés est de 45 à 49 %** chez les femmes enceintes exposées et des **malformations congénitales sont rapportées chez 23 à 27 % des nouveau-nés** de grossesses exposés, anomalies notamment des oreilles : oreille moyenne/externe anormalement formée ou absente.

Ce risque doit être pris en compte lors de la prescription chez les femmes en âge de procréer et chez les hommes sexuellement actifs.

### CONTRE-INDICATIONS

- **pendant la grossesse** sauf s'il n'y a pas d'alternative thérapeutique pour prévenir un rejet de greffe
- chez la femme en âge de procréer qui n'utilise **pas de méthode contraceptive** efficace ou qui n'a **pas de test de grossesse négatif à l'initiation du traitement**

### EXPOSITION PATERNELLE

En raison du **caractère génotoxique** du mycophénolate et du risque de **passage dans le liquide séminal**, les hommes doivent utiliser des **préservatifs pendant le traitement et jusqu'à 90 jours après l'arrêt** du traitement.

Leurs partenaires féminines doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 90 jours après l'arrêt.

**Pas de don de sang** durant le traitement et jusqu'à 6 semaines après l'arrêt.

**Pas de don de sperme** durant le traitement et jusqu'à 90 jours après l'arrêt.

### EN PRATIQUE, IL EST NÉCESSAIRE

- d'avoir obtenu le **résultat négatif d'un test de grossesse avant de débiter** un traitement par mycophénolate,
- d'utiliser une **méthode de contraception efficace avant le début du traitement, pendant toute la durée de celui-ci et jusqu'à 6 semaines après l'arrêt**

Afin de limiter ce risque, un matériel éducatif est mis en place qui contient :

- [un guide à l'attention des professionnels de santé,](#)
- [un guide à remettre à tous les patients par le prescripteur,](#)
- [un formulaire d'accord de soins et de contraception](#) à signer par le médecin prescripteur et par la patiente.

La présentation de ce formulaire conditionnera la délivrance du médicament par le pharmacien. Il doit être signé dès à présent pour toutes les initiations de traitement et dès que possible et au plus tard le 30 septembre 2016 pour les patientes en cours de traitement.

## RÉACTIVATION HÉPATITE B ...

### ... ET POMALIDOMIDE (IMNOVID®) [En savoir plus...](#)

De rares cas de **réactivation du virus de l'hépatite B (VHB)** ont été rapportés à la suite d'un traitement par pomalidomide en association avec dexaméthasone chez des patients présentant des antécédents d'infection par le virus de l'hépatite B.

Certains de ces cas ont évolué vers une insuffisance hépatique aiguë et ont conduit à l'arrêt du traitement par le pomalidomide. Ils sont généralement survenus au début du traitement par le pomalidomide, la majorité des cas étant observée **pendant le premier cycle**.

- La sérologie VHB doit être déterminée avant l'instauration du traitement.
- La prudence s'impose en cas d'administration de pomalidomide en association avec la dexaméthasone chez des patients préalablement infectés par le VHB, y compris chez les patients présentant une sérologie positive pour les anticorps anti-HBc et négative pour l'antigène AgHBs.
- Les patients ayant des antécédents d'infection doivent être étroitement surveillés tout au long du traitement afin de détecter les signes et symptômes d'infection active par le VHB.

Imnovid est indiqué, en association avec la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

### ... ET LES INHIBITEURS DE LA TYROSINE KINASE (ITK BCR-ABL) [En savoir plus...](#)

Des cas de **réactivation du VHB** ont été rapportés chez des patients porteurs chroniques du VHB et traités par des ITK BCR-ABL. Certains de ces cas ont entraîné une insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante ayant conduit à une transplantation hépatique ou d'issue fatale.

- Tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage d'une infection par le VHB avant l'initiation d'un traitement par un ITK BCR-ABL.
- Un médecin spécialisé en hépatologie doit être consulté avant instauration du traitement chez les patients présentant une sérologie positive pour l'hépatite B et chez ceux dont la sérologie est devenue positive au cours du traitement.
- Les patients porteurs du VHB et traités par un ITK BCR-ABL doivent être étroitement surveillés tout au long du traitement et plusieurs mois après son arrêt.

Glivec® (imatinib), Sprycel® (dasatinib), Tassigna® (nilotinib), Bosulif® (bosutinib) et Iclusig® (ponatinib)



# 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/)