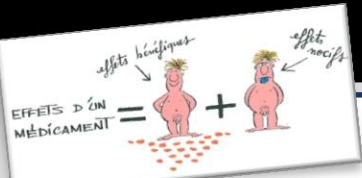




VOS CAS



CHIMIOTHÉRAPIE ET CAROTIDYNIE

Nous avons été contactés pour le cas d'une patiente aux antécédents de cancer du sein, qui a présenté **14 jours après la première injection de Docetaxel** (après 3 FEC) et **8 jours après une 2^{ème} injection de G-CSF**, une **douleur cutanée à type de brûlure en région cervicale au niveau de la carotide commune**. L'écho-doppler des TSA révèle la présence d'un épaississement circonférentiel hypo-échogène de la carotide commune s'étendant sur la carotide interne. L'IRM avec injection objective des troubles vasculaires modérés ainsi qu'une absence d'argument pour une artérite aussi bien au niveau des artères cérébrales que des branches carotidiennes externes. Une infiltration péri-carotidienne interne gauche sous pétreuse a également été observée. L'écho-doppler de l'artère temporale objective une absence de signe du Halo ou d'épaississement significatif des artères temporales. **D'un point de vue strictement pharmacovigilant, on ne peut exclure le rôle du Docetaxel et du G-CSF dans la survenue de cette carotidynie.**

CAS SIMILAIRE

Un cas similaire¹ a été rapporté chez un patient en 2^{ème} ligne de chimiothérapie par Docetaxel dans le cadre de la prise en charge d'un cancer du poumon après 6 cycles de Carboplatine-Pemetrexed et 2 cycles de Pemetrexed seul. Ce patient âgé de 64 ans a ressenti 15 jours après la première injection de Docetaxel les pulsations carotidiennes ainsi qu'une douleur localisée au niveau du cou, le long du trajet de la carotide et à distance de la bifurcation carotidienne. Une légère tuméfaction a également été observée à ce niveau (PNN à 19,5 G/L, CRP à 112,4 mg/L).

Le patient a reçu du Paracétamol et un amendement des symptômes a été observé en l'absence d'autre traitement symptomatique.

Un point sur... la carotidynie

La **carotidynie** ou **syndrome de Fay** correspond à une **douleur** cervicale unilatérale, accompagnée d'une **tuméfaction** et d'une **pulsatilité augmentée**. Cette entité reste néanmoins **controversée** et les critères diagnostics de carotidynie idiopathique (International Headache Society) ont été retirés en 2004².

1. *Mali Shinichi Hayash et al., Carotidynia after anticancer chemotherapy, Singapore Med J 2014; 55(9): e142-e144., Perivascular carotid inflammation: an unusual case of carotidynia, Lama Azar et al., Rheumatol Int (2012) 32:457-459.*
2. *F.Comacchio et al., Carotidynia: new aspects of a controversial entity, Acta Otorhinolaryngol Ital. 2012 Aug; 32(4): 266-269.*



TAZOCILLINE ET ENCÉPHALOPATHIE

Nous avons été contactés au sujet d'un patient de 76 ans qui a présenté **3 jours après l'introduction de TAZOCILLINE** (4g x 3 par jour) un état confus, des hallucinations, une dysarthrie ainsi que des troubles de l'élocution et un état comateux.

On retrouve à l'IRM cérébrale des signes **d'encéphalopathie toxique** (anomalie de la substance blanche systématisée).

Le patient présente une fonction rénale normale.

L'évolution est favorable deux jours après relais de la TAZOCILLINE par la PRISTINAMYCINE.

Les encéphalopathies ne sont pas mentionnées dans le RCP de la TAZOCILLINE, toutefois, les encéphalopathies sont connues pour les bêta-lactamines de façon générale.

La Base Nationale de Pharmacovigilance recense 58 cas de confusions suspectant la TAZOCILLINE dont 13 cas dans lesquels elle est le seul médicament suspect. Il est à noter qu'il existe le plus souvent un contexte d'insuffisance rénale ou de surdosage.

Dans la littérature, on retrouve le cas d'un patient de 47 ans, publié dans Nephrology Dialysis Transplantation en 2004, qui a présenté des hallucinations visuelles associées à un changement d'humeur 7 jours après l'instauration de TAZOCILLINE (posologie adaptée à la fonction rénale). L'évolution avait été favorable à l'arrêt du traitement.

Les auteurs suggèrent que cette toxicité au niveau neurologique pourrait être due à une inhibition de la transmission GABAergique.

Il s'agit d'un effet dont il faut se méfier avec l'ensemble de la classe des bêta-lactamines, notamment en cas d'insuffisance rénale ou de surdosage mais pas seulement.

GUILLAIN-BARRÉ SOUS PEMBROLIZUMAB

Une lettre à l'éditeur du *New England Journal of Medicine*, décrit deux cas français de syndrome de Guillain-Barré sous pembrolizumab pour le traitement du mélanome.

1^{ER} CAS

Il s'agit d'une femme de 45 ans traitée par pembrolizumab à 2 mg/kg toutes les 3 semaines, pour un mélanome inopérable de la cavité nasale. Avant la troisième injection, la patiente présentait des paresthésies, hypoesthésies, suivies d'une faiblesse musculaire, une aréflexie et une paralysie faciale périphérique. Le pembrolizumab a été interrompu et de la prednisolone (2 mg/kg/j) et des immunoglobulines polyvalentes ont été perfusées. Les symptômes neurologiques ont atteint leur pic à 3 semaines, puis se sont amendés sur les 2 mois suivants.

2^{ÈME} CAS

Il s'agit d'une femme de 85 ans, ayant un mélanome métastatique avec mutation NRAS Q61L, qui avait été traitée par ipilimumab, binimetinib puis pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines. Entre la 6^{ème} et la 7^{ème} injection, elle présentait des paresthésies, puis développa des paresthésies douloureuses, aréflexie et faiblesse musculaire dans les 12 semaines suivantes. Après arrêt du pembrolizumab, administration de glucocorticoïdes IV, et échanges plasmatiques, il n'y eût pas d'amélioration clinique durant les 13 mois de suivi.

SÉMIOLOGIE

Pour les deux patientes,

- l'EMG confirmait le diagnostic de Guillain-Barré
- IRM excluant une méningite carcinomateuse ou des métastases cérébrales
- Ponction lombaire :
 - liquide clair avec protéinorachie \nearrow à 0,56 g/l (patiente 1) et 0,74 g/l (patiente 2)
 - légère pléiocytose pour la patiente 1 (45 leucocytes / mm³).

Les autres causes de Guillain-Barré ont été écartées : pas d'infection ni de vaccination récente

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Le syndrome de Guillain-Barré ou polyradiculonévrite aiguë démyélinisante, est décrit dans les RCP du pembrolizumab et du nivolumab. Cet effet pourrait être expliqué par l'activation des lymphocytes T par les anti PD-1.

MALABSORPTION DE LA VITAMINE B₁₂, RÔLE DES IPP ET DE LA METFORMINE

La revue de médecine interne publie ce mois-ci un article concernant la **carence en vitamine B₁₂** avec des complications potentielles neurologiques mais également hématologiques.

Carence en Vitamine B₁₂ (cobalamine)
: concentration Vitamine B₁₂ < 200
pg/mL (150 pmol/L)

Cet article fait le point sur le syndrome de malabsorption des cobalamines de l'alimentation qui est la principale cause de carence symptomatique en cobalamine chez l'adulte et le sujet âgé.

En effet, la vitamine B₁₂ est apportée exclusivement par l'alimentation (œufs, lait, viande, ...). Initialement liée à des protéines alimentaires, elle est dissociée sous l'action de l'acidité gastrique puis liée à des protéines présentes dans les sécrétions salivaires et gastriques (protéines porteuses). Ces protéines sont ensuite digérées dans le duodénum et la vitamine B₁₂ est alors liée au facteur intrinsèque. Ce complexe se lie, au niveau de l'iléon terminal, à son récepteur et, après endocytose, la cobalamine se dissocie pour se lier à la transcobalamine II. Ce complexe se nomme holotranscobalamine II et permet le transport de la vitamine B₁₂ aux cellules tissulaires en passant dans la circulation sanguine.

Le syndrome de malabsorption de la vitamine B₁₂ est lié à l'incapacité à libérer la cobalamine des protéines alimentaires et/ou des protéines porteuses. Parmi les causes principales de malabsorption de la vitamine B₁₂, on retrouve la gastrite atrophique, les infections à *H. pylori*, l'âge et la prise d'antisécrétoires gastriques ou de metformine.

METFORMINE

Une diminution du taux de vitamine B₁₂ au cours d'un traitement par metformine a été mise en évidence. La carence en vitamine B₁₂ serait dose et durée dépendante. Cette malabsorption résulterait d'une altération des réactions calcium-dépendantes sur la membrane cellulaire, diminuant ainsi l'absorption du complexe B₁₂-facteur intrinsèque dans l'iléon. L'adjonction de calcium à 1,2 g/jour aurait un effet bénéfique après un mois sur les taux d'holotranscobalamine.

INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS

Comme tous les anti-sécrétoires gastriques, les IPP peuvent réduire l'absorption de la vitamine B₁₂, en raison de l'hypo – ou achlorhydrie. Ils sont donc susceptibles d'entraver la dissociation de la vitamine B₁₂ avec les protéines alimentaires, entraînant une diminution de l'absorption de vitamine B₁₂ d'origine alimentaire. Il paraît donc raisonnable de dépister une carence en vitamine B₁₂ chez les patients chroniquement sous IPP, surtout s'ils sont âgés en raison des réserves déjà amoindries.

HEMOLEVEN ET RISQUE D'ÉVÈNEMENTS THROMBO-EMBOLIQUES

Hemoleven® (facteur XI de coagulation humain) est indiqué comme traitement substitutif chez des patients présentant un **déficit congénital sévère (taux basal < 20%) en facteur XI de la coagulation** dans des situations précises, soit à titre curatif en cas d'accident hémorragique, soit à titre préventif en cas d'intervention chirurgicale lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'est possible.

De **rare cas d'évènements thromboemboliques artériels ou veineux**, parfois d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités.

En conséquence,

- Le traitement par Hemoleven doit être pris en charge et surveillé par un spécialiste de l'hémostase.
- L'évaluation et la prise en compte du risque thromboembolique doivent être systématiques **avant** et **pendant** le traitement par Hemoleven.
- La posologie est calculée de façon à obtenir un taux cible de 30 à 40 % (0,3 à 0,4 UI/ml) de facteur XI chez les patients ayant un déficit sévère (taux basal de facteur XI < 20 %).
- La dose usuelle initiale maximale recommandée est de 15 UI/kg et doit être réévaluée en fonction de l'efficacité et de la tolérance, la nécessité d'avoir recours à des doses de plus de 20 UI/kg étant rarement justifiée. La dose à ne pas dépasser est de 30 UI/kg.
- Une thromboprophylaxie est indiquée en accord avec les recommandations en vigueur.



KÉTOPROFÈNE ET PHOTOSENSIBILITÉ, ON EN REPARLE !

Le kétoprofène par voie topique est un anti-inflammatoire stéroïdien indiqué sous forme de gel en traumatologie bénigne et en rhumatologie.

L'ANSM rappelle que l'utilisation du kétoprofène topique est susceptible de provoquer des réactions de photosensibilité, dont certaines graves nécessitant une hospitalisation. Pour rappel, en 2009, l'Afssaps a suspendu l'AMM des gels de kétoprofène en France mais en 2010, l'Agence Européenne du Médicament a conclu que le rapport bénéfice/risque restait néanmoins favorable.

Certaines molécules chimiquement proches du kétoprofène (**écrans solaires type benzophénone**, composant de parfum, **fénofibrate**, **acide tiaprofénique...**) peuvent provoquer des **réactions de photo-allergie par réactivité croisée au kétoprofène** chez des patients s'étant sensibilisés au préalable. Des allergies associées à l'octocrylène (filtre solaire) ont également été signalées.

Il est donc recommandé de :

- Ne pas exposer les zones traitées au soleil ni solarium durant toute la durée du traitement et 2 semaines après son arrêt, protéger ces zones par le port un vêtement.
- Procéder à un lavage soigneux et prolongé des mains après chaque utilisation.
- Ne pas recouvrir les zones traitées par des pansements occlusifs.
- Ne pas appliquer d'autres produits à usage dermatologique ou produits cosmétiques sur les zones traitées.
- Arrêter immédiatement le traitement en cas d'apparition de réaction cutanée.

Un [document de prévention](#) doit être remis par les pharmaciens d'officine aux patients à chaque délivrance de gel de kétoprofène.

Un pictogramme sur le conditionnement permet de prévenir les risques de photosensibilisation.



FDA : MISE À JOUR DES RECOMMANDATIONS SUR L'USAGE DES FLUOROQUINOLONES ORALES ET INJECTABLES

Le 26/07/2016, la FDA a mis à jour les précautions d'emploi sur les notices des fluoroquinolones à usage systémique et rappelle qu'en raison d'effets indésirables majeurs, les fluoroquinolones **ne doivent être administrées qu'en l'absence d'alternative thérapeutique** pour les **exacerbations de BPCO, infections urinaires et dans les sinusites bactériennes**.

Les fluoroquinolones peuvent causer des effets secondaires invalidants avec risque de séquelles, notamment au niveau des tendons, des muscles, des articulations, des nerfs et du système nerveux central. Plusieurs de ces effets peuvent survenir chez un même patient. Les professionnels de santé doivent s'informer, avant de prescrire, des antécédents personnels d'effets indésirables aux quinolones et inciter le patient à consulter sans attendre en cas de douleur ou inflammation au tendon.

Ces effets peuvent survenir, même en **prise unique, dès les premières 48 heures d'exposition et jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement** et peuvent être **majorés par la prise de corticoïdes**. Le traitement sera arrêté et relayé par un autre antibiotique. L'ANSM rappelle qu'il n'est pas recommandé d'arrêter le traitement sans avis médical préalable.

Avec le rappel des recommandations d'octobre 2015 par l'ANSM (voir bulletin d'octobre) et cette mise à jour par la FDA, il semble évident que le bon usage des fluoroquinolones est toujours un sujet d'actualité.

En effet, les professionnels de santé sont tenus de respecter les recommandations de la SPILF, **de ne pas utiliser les fluoroquinolones en antibiothérapie probabiliste et de vérifier tant que possible l'efficacité par antibiogramme**. Les fluoroquinolones ont un spectre d'activité très large, **source de pression de sélection**, aboutissant à l'émergence des résistances bactériennes, et à des impasses thérapeutiques. C'est pourquoi il est conseillé, tant que possible, de **ne pas réitérer une prescription de fluoroquinolones suivant une précédente utilisation dans les 6 mois pour une infection urinaire ou les 3 mois pour une infection respiratoire**.

[Fiche mémo HAS : Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours](#)

[Recommandation ANSM \(10/2015\)](#)

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 !

Ont participé à l'élaboration de ce bulletin :

Alice Dugat, Jean-Fudes Durand, Alexis Ailliaud, Charlotte Orsini, André Gillibert, Lina Mustapha, Charlène Boulay et Nathalie Massy



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

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