



VOS CAS

PLAQUENIL ET CARDIOMYOPATHIES

Vous nous avez déclaré récemment un cas de cardiomyopathie sous PLAQUENIL.

Il s'agissait d'une patiente de 26 ans traitée par PLAQUENIL pour un syndrome de Goujerot-Sjögren.

Un an et demi après l'introduction de ce traitement la patiente a présenté des palpitations associées à des douleurs thoraciques. Il est retrouvé une cardiomyopathie hypertrophique du ventricule gauche avec FEVG diminuée à 34% confirmée sur scan et IRM. Il n'y a pas de fibrose, pas d'amylose, pas d'ischémie, et pas d'arguments pour une cardiopathie hypertensive.

La molécule active du PLAQUENIL est l'hydroxychloroquine : un antipaludéen de synthèse qui diffère de la chloroquine par la présence d'un groupement hydroxyl en fin de chaîne latérale. Cette molécule est utilisée depuis des décennies en rhumatologie.



La Base Nationale de Pharmacovigilance recense 18 cas de cardiomyopathies suspectant le PLAQUENIL dont 16 cas dans lesquels il est le seul médicament suspect.

MÉCANISME DE TOXICITÉ

Il reste encore incertain mais on suppose que l'hydroxychloroquine se retrouverait piégée dans les lysosomes et serait responsable de l'accumulation de métabolites toxiques tels que les phospholipides et le glycogène. Cela donne une histologie typique visible au microscope. Il s'agit du même mécanisme toxique pour les cardiopathies, les myopathies et les neuropathies.

New clinical and ultrastructural findings in hydroxychloroquine-induced cardiomyopathy - a report of 2 cases. T. Rinda Soong et al. Human Pathology, Volume 38, Issue 12, December 2007, Pages 1858-1863.

Hydroxychloroquine cardiotoxicity in systemic lupus erythematosus: a report of 2 cases and review of the literature. Jessica E. Nord et al. Seminars in Arthritis and Rheumatism, Volume 33, Issue 5, April 2004, Pages 336-351.

Chloroquine cardiomyopathy - a review of the literature. Tönnesmann E et al. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2013 Jun;35(3):434-42.



BETA BLOQUANTS ET HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIE

Nous avons été contactés au sujet d'un patient traité par beta-bloquant, chez qui on découvre une hypertriglycémie majeure à 16.05 g/L, associée à une hypercholestérolémie à 3.06 g/L.

Le diagnostic d'hypertriglycémie médicamenteuse est un **diagnostic d'élimination**.
Le bilan chez ce patient est en cours.

Dans les ouvrages de référence de certains beta-bloquants, le risque d'hypertriglycémie est rapporté. La base nationale de pharmacovigilance retrouve plusieurs cas d'hypertriglycémie dans lesquels ils sont seuls suspects.



LITTÉRATURE

Des études montrent que les beta bloquants **non cardiosélectifs sans activité sympatomimétique intrinsèque sont plus à risque** de modifier le profil lipidique des patient, Timolol, Propranolol, Labétolol.

A l'inverse, les beta-bloquants **cardiosélectifs avec une activité sympatomimétique intrinsèque seraient les moins pourvoyeurs** d'hypertriglycémie, Céliprolol, Acébutolol.

En revanche, d'autres études suggèrent une relation dose-dépendante entre la survenue d'un trouble lipidique et la prise de beta-bloquants cardiosélectifs sans activité sympatomimétique, comme le Bisoprolol, Nébivolol, Métoprolol, Aténolol.

Ces modifications du profil lipidique en lien avec un beta bloquant seraient accrues lors d'une association avec un diurétique.

Les collyres beta-bloquants peuvent avoir ces mêmes effets.

Lehtonen A. Effect of beta blockers on blood lipid profile. *American Heart Journal* (1985) 109, 1192-6.

Tziomalos K et Al. Dyslipidemia Induces by Drugs Used for the Prevention and Treatment of Vascular Diseases. *The Open Cardiovascular Medicine Journal* (2011), 5, 85-9.

Lithell H et Al. Effects of small doses of bisoprolol on blood pressure and lipoprotein concentrations in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993



SURDITÉ SOUS HYDROXYCHLOROQUINE 1ER CAS DE RÉINTRODUCTION POSITIVE ET ANALYSE DE LA BASE FRANÇAISE DE PHARMACOVIGILANCE



Le CRPV de Lille rapporte un cas de surdité sous hydroxychloroquine (HQ) avec réintroduction positive et fait la revue des cas rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance pour sensibiliser les prescripteurs à cet effet moins connu.

- **Femme de 33 ans, lupus érythémateux systémique articulaire calme**
- Décembre 1997 :
 - HQ 400mg/jour depuis plusieurs années
 - **Surdité de perception bilatérale + syndrome vestibulaire** IRM cérébrale normale
 - **Arrêt de l'HQ** , bolus de prednisone
- Juin 1998 : **régression de la surdité**
- Juillet 2013 : réintroduction de l'hydroxychloroquine 400mg/j
- Octobre 2013 :
 - syndrome vestibulaire périphérique
 - Surdité de perception bilatérale (-30dB)
 - Bolus de prednisone
 - Pas de régression, appareillage

- Base nationale de pharmacovigilance :
- **23 observations de surdité sous HQ**
- **Dont 17 cas où l'HQ est le seul suspect**
- Dans 8 cas, HQ introduit pour lupus
- Pour tous :
- **Survenue brutale**
- Surdité de perception **unilatéral** (8 cas) **ou bilatérale** (7 cas)
- Délai variable (qq jours à qq années de traitement)
- **Majorité des cas : atteinte irréversible** (9 cas sur 23)

Discussion : les cas de surdité sous HQ sont rares, cette atteinte peut être multi factorielle, impliquant une part iatrogène et la maladie elle-même. Le diagnostic étiologique médicamenteux est complexe, ce d'autant que l'arrêt du médicament n'entraîne pas toujours d'amélioration. Dans cette observation, il est constaté une amélioration à l'arrêt et une aggravation lors de la reprise, ce qui est un critère fort en faveur du rôle médicamenteux. Le mécanisme est mal connu. **Les effets ototoxiques de l'HQ sont mentionnés dans la monographie française comme étant exceptionnels**, cependant il est important de rester vigilant étant donné qu'ils peuvent donner des séquelles parfois irréversibles.

TESTOSTÉRONE ET ACCIDENTS THROMBOEMBOLIQUES VEINEUX

Une nouvelle étude concernant le risque thromboembolique veineux des traitements à base de testostérone a été publiée en novembre 2016 dans le BMJ. Celle-ci s'est particulièrement intéressée au délai de survenue des événements thromboemboliques.

Il convient à cette occasion de rappeler que le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires au cours d'un traitement par testostérone a fait l'objet d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en 2014-2015.

L'analyse des données de la littérature a mis en évidence des données divergentes. Certaines études suggèrent une augmentation du risque cardiovasculaire chez les hommes traités par la testostérone, alors que d'autres études ne confirment pas ce risque. Au total, les données analysées n'ont pas confirmé d'augmentation du risque cardiovasculaire liée à l'utilisation de la testostérone.

L'étude porte sur les hommes ayant présenté un évènement thromboembolique veineux (TVP ou EP) traités par testostérone et identifie 3 groupes : les patients actuellement traités (depuis plus ou moins de 6 mois), récemment traités ou n'ayant pas reçu de testostérone durant les deux dernières années.

L'étude montre un **risque thromboembolique veineux augmenté de façon transitoire durant les 3 à 6 premiers mois de traitement par testostérone**. Les auteurs suggèrent que les résultats discordants des études menées quant au risque thromboembolique en lien avec un traitement par testostérone peuvent être expliqués par le fait que le délai de survenue et la durée du traitement n'y étaient pas étudiés.

Au total, il s'agit d'un effet actuellement controversé, les études à ce sujet étant divergentes. L'étude récemment publiée nous permet de garder à l'esprit qu'un risque thromboembolique veineux n'est pas exclu lors d'un traitement par testostérone, et ce, particulièrement en début de traitement.



Martinez C. and Al. Testosterone treatment and risk of venous thromboembolism : population based case-control study. BMJ. 2016 ; 355

CONFUSION ENTRE UN COLLYRE ET UN LIQUIDE POUR E-CIGARETTE

Le JAMA Ophthalmology publie ce mois-ci le cas d'une femme ayant présenté une irritation de l'œil et une kératite ponctuée superficielle de la cornée après s'être administré par inadvertance du liquide de sa e-cigarette dans l'œil à la place d'un collyre à base de Chloramphénicol. Les auteurs mettent en avant la similitude entre les deux flacons pour cause de cette erreur d'administration.

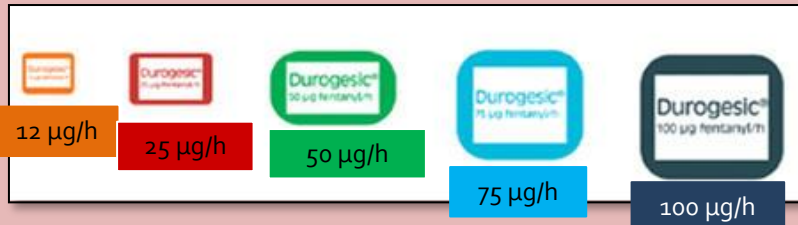


Jamison A. and Al. Ocular chemical injury secondary to electronic cigarette liquid misuse. JAMA Ophthalmology. December 2016. Vol 134. Number 12.

DUROGESIC (FENTANYL) : CHANGEMENT DE COULEUR DU PATCH POUR LIMITER LES RISQUES D'ERREUR MÉDICAMENTEUSE

DUROGESIC est utilisé pour le traitement des douleurs intenses et prolongées qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques forts. Il est indiqué chez l'enfant à partir de 2 ans recevant des analgésiques opioïdes et chez l'adulte. Il contient une quantité importante de fentanyl, un puissant antidouleur, y compris si les patchs ont déjà servi ou sont usagés.

Suite à des erreurs médicamenteuses, notamment chez des enfants, l'ANSM, en accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) a décidé de colorer les dispositifs transdermiques (patchs) de DUROGESIC selon une couleur différente pour chaque dosage afin de limiter le risque d'exposition accidentelle. En effet, le manque de visibilité du patch (patch transparent avec un liseré de couleur) a pu être une des causes de certaines de ces erreurs (oubli sur le corps du patient, confusion entre dosages).



Les modalités d'utilisation de ces dispositifs sont spécifiques et nécessitent une vigilance particulière des professionnels de santé mais aussi des patients et de leurs proches. Un document d'aide au suivi d'utilisation des dispositifs transdermiques est mis à disposition des professionnels de santé et des patients.

[En savoir plus](#)

Précautions à prendre pour éviter les situations à risque	Conduite à tenir en cas d'exposition accidentelle
<p>Privilégier des sites d'application couverts et chez les enfants difficilement accessibles (dos).</p> <p>S'assurer régulièrement de la bonne adhésion du patch (couper les poils superflus, laver la zone à l'eau propre, sans produit nettoyant, s'assurer qu'elle est parfaitement sèche avant application) et régulièrement après la pose.</p> <p>Lors du retrait, replier le patch sur lui-même car les patchs usagés contiennent encore une quantité importante de principe actif.</p> <p>Placer ensuite le patch dans le système de récupération fourni, le placer hors de portée des enfants et le retourner à la pharmacie.</p>	<p>Retrait du patch de la personne faisant l'objet d'une exposition accidentelle</p> <p>Consultation médicale immédiate</p>

PROTOCOLE BEAC ET DÉCÈS AU CHU DE NANTES

Pour rappel, des complications graves sont survenues chez quatre patients du CHU de Nantes ayant reçu un protocole de conditionnement BEAC (acronyme correspondant à l'association de fortes doses de carmustine, d'etoposide, de cytarabine et de cyclophosphamide). Il est utilisé pour le conditionnement préalable à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Ce protocole BEAC, était utilisé en remplacement du protocole BEAM (acronyme correspondant à l'association de fortes doses de carmustine, d'etoposide, de cytarabine et de melphalan) en raison de tensions d'approvisionnement en melphalan.

L'Institut national du Cancer (INCa) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) rappellent l'absence d'élément hautement prédictif de toxicité cardiaque du cyclophosphamide, et le caractère strictement unicentrique et temporellement regroupés de ces événements survenus au CHU de Nantes.

En l'état actuel des informations disponibles sur les complications graves survenues au CHU de Nantes, en raison de l'amélioration de la situation d'approvisionnement en melphalan IV sur le territoire national, et de l'existence d'autres alternatives thérapeutiques, l'INCa et l'ANSM recommandent, à titre de précaution, la suspension temporaire du recours au protocole BEAC, utilisé pour le conditionnement préalable à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Cette recommandation ne concerne pas l'utilisation, même à fortes doses, d'un ou de plusieurs médicaments composant le protocole BEAC, qui demeurent essentiels dans d'autres schémas thérapeutiques.

Il est rappelé que tout protocole de conditionnement et toute situation d'autogreffe nécessitent une équipe expérimentée, des décisions prises en réunion de concertation pluriprofessionnelle, et une vigilance accrue.

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.



Le CRPV de Rouen-Normandie lance son compte twitter # [CRPV Rouen](#) !



La Pharmacovigilance en chantant

[Take&Tell](#)



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 :

Marion Colnot, Sorina Mihaiescu, Emilie Jerro, Charlène Boulay, Marie-Hortense Commin 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/