



SOMMAIRE

Editorial

Pratiques de prescription, usage,
mésusage : soyons attentifs !

Vos questions

Peut-on observer une décoloration
cutanée lors de l'administration d'un
collyre Chibro Cadron®?

Actualités en addictovigilance

Cannabis « légal » : une vraie
problématique

Littérature

Toxicité des inhibiteurs de points
de contrôle

A suivre

Amoxicilline ou association
amoxicilline/acide clavulanique et
survenue de cristallurie

Vos observations

Toux chronique et sitagliptine

*Ont participé à la réalisation
de ce numéro : J. Béné, R. Bordet, A-S.
Caous, L. Carton, S. Deheul, J. Dekemp,
L. Gaboriau, S. Gautier, M. Guilbert, C.
Potey, J. Truong, J. Pamart*



Brèves de PHARMACOSURVEILLANCE

Numéro 60, Juillet – Octobre 2018

EDITO – *Pratiques de prescription, usage, mésusage : soyons attentifs !*

Nous sommes tous confrontés à des pratiques de prescription dont on ne sait pas si elles relèvent d'un usage « validé par l'expérience » ou bien d'un mésusage...

Un de nos confrères pharmaciens d'officine nous a ainsi rapporté une prescription qui associait Androcur® (acétate de cyprotérone) 25mg par jour et Provames® (œstradiol) 1mg 2 fois par jour. Cette prescription, à visée contraceptive et anti-acnéique, concernait une jeune femme de 30 ans et émanait d'un médecin gynécologue.

L'association de cyprotérone et d'œstradiol (sous forme d'éthinylœstradiol) est effectivement retrouvée dans des spécialités (Diane®, Minerva®, Evepar®) qui relèvent d'un usage validé dans l'acné et l'hirsutisme et de façon plus controversée en tant que contraceptif. Toutefois, les doses d'œstrogènes et de progestatifs proposées par la prescription ci-dessus sont nettement supérieures, ce qui doit amener à se poser la question d'un mésusage, d'autant plus que le risque iatrogène lié à une telle association n'est pas anodin ! Outre le risque majoré d'accidents thromboemboliques veineux de l'association cyprotérone/éthinylœstradiol, l'actualité vient en effet de rappeler le risque de méningiome avec l'acétate de cyprotérone. Pour ces deux risques, on sait, et l'exemple ci-dessus l'illustre bien, que le mésusage (indication, posologie et durée de traitement) apparaît comme un important facteur de risque.

L'enseignement à tirer est double :

- Les prescripteurs doivent toujours veiller à bien mesurer le rapport bénéfique/risque de chaque prescription, *a fortiori* lorsqu'elle se fait hors-AMM, mais aussi à réévaluer régulièrement le maintien, l'adaptation ou l'arrêt du traitement, pour éviter des situations de risque par négligence de déprescription quand le traitement ne s'avère plus nécessaire.

- Même pour des « vieux » médicaments, des données nouvelles, en termes de pharmacovigilance et de pratiques de prescription, peuvent à tout moment remettre en question la balance bénéfique/risque, collective mais également individuelle.

Dans ce contexte, on comprend bien que certaines pratiques surprenantes de prescription, comme celle dont nous vous faisons part, se doivent d'être signalées à vos CRPV !

NB : Pour rappel, chez la femme, l'Androcur® est indiqué en cas d'hirsutisme majeur d'origine non tumorale avec retentissent grave sur la vie psycho-affective et sociale, à la posologie de 25 ou 50 mg/j. Provames® est, quant à lui, indiqué comme traitement hormonal substitutif des symptômes de déficit en œstrogènes chez les femmes ménopausées ainsi qu'en prévention de l'ostéoporose post-ménopausique, à posologie variable.

Précision importante (merci au Pr Jonard, CHU Lille) : dans le cas présenté ci-dessus, c'est bien l'indication « acné et contraception » (et les doses utilisées chez cette patiente) qui pose question et non l'association oestro-progestative qui, elle, est recommandée afin de limiter la carence oestrogénique induite par la cyprotérone.

QUESTION :

Peut-on observer une décoloration cutanée lors de l'administration d'un collyre Chibro Cadron®?

Nous avons récemment été contactés par une patiente traitée par collyre Chibro Cadron® qui s'étonnait de l'apparition d'une décoloration de la peau se présentant comme une trace blanche suivant le trajet d'une goutte ruisselant sur le visage. Il n'y avait pas eu d'exposition au soleil.

Le collyre Chibro Cadron® est l'association d'un antibiotique, la néomycine et d'un glucocorticoïde, la dexaméthasone. La dépigmentation est un effet indésirable bien connu des glucocorticoïdes administrés sous forme topique et elle est mentionnée dans la monographie française des pommades et crèmes. En revanche, cet événement indésirable n'est mentionné pour aucun des collyres contenant un glucocorticoïde en France mais l'est par contre dans la monographie américaine (PDR).

Le mécanisme de cette dépigmentation est mal connu (1) : les corticostéroïdes pourraient interférer avec la synthèse de mélanine par les mélanocytes, conduisant à des zones d'hypopigmentation. Ce phénomène est décrit comme un effet indésirable rare touchant principalement les personnes à peau foncée. Cet effet serait, généralement, réversible après l'arrêt du traitement.

Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, nous retrouvons 3 cas d'altération de la couleur de la peau en rapport avec l'utilisation d'un glucocorticoïde. Deux cas concernent une application par voie topique et un cas concerne des gouttes auriculaires (associant un corticoïde et deux antibiotiques) ayant provoqué une décoloration de la joue du côté de l'oreille dans laquelle les gouttes étaient instillées.

Au total, les glucocorticoïdes administrés par voie ophtalmique peuvent être, comme lors de l'administration par voie topique, responsables de la survenue de zones de dépigmentation cutanée. Même s'il est rare, il nous a paru intéressant de vous faire part de cet effet indésirable car il est peu connu et non mentionné dans la monographie française.

(1) *J Am Acad Dermatol. 2006; 54:1-15.*

Si vous **observez un effet indésirable grave** et/ou inattendu ou si vous désirez un **renseignement sur un médicament**, n'hésitez pas à nous contacter :

☎ : 03-20-96-18-18

☎ : 03-20-44-56-87

✉ : pharmacovigilance@chru-lille.fr

🐦 @crpv_lille

ACTUALITE EN ADDICTOVIGILANCE : Cannabis « légal » : une vraie problématique

Gélules, cristaux, liquides pour cigarettes électroniques, plantes sèches pour infusion ... tels sont quelques-uns des produits à base de « cannabis légal » proposés par les boutiques ayant ouvert il y a quelques mois dans notre région ainsi qu'ailleurs en France. Ces produits sont présentés comme ne contenant pas de tétrahydrocannabinol (THC), un des principes psychoactifs du cannabis. En revanche, la présence revendiquée de cannabidiol (CBD) dans ces produits, permettrait de soulager, entre autres, les douleurs, l'arthrose, l'asthme, la maladie de Crohn...

Quelle est la réglementation applicable à ces produits ?

Dans un point d'information publié en juin 2018 (1), les autorités sanitaires rappellent que le cannabis ainsi que les produits qui en contiennent et les produits obtenus à partir du celui-ci, sont soumis à la législation des produits stupéfiants (2). Le CBD, lorsqu'il est préparé à partir d'extraits de cannabis, est donc concerné.

Cependant, le Code de la Santé Publique prévoit deux dérogations à ce principe d'interdiction : la première concerne certaines variétés de cannabis dépourvues de propriétés stupéfiantes et destinées à un usage industriel. La liste des variétés autorisées pour cet usage est fixée par arrêté ministériel (3). Pour faire partie de cette liste, la plante doit présenter une teneur en THC inférieure à 0,2 %. Les produits finis issus de ces plantes ne doivent quant à eux, pas contenir de THC du tout. Seules les fibres (destinées par exemple, à l'industrie papetière ou textile) et les graines (dont on tire une huile employée en agro-alimentaire ou en cosmétique) peuvent être utilisées. Les fleurs et les feuilles ne sont pas concernées par la dérogation.

La seconde dérogation à la législation des stupéfiants concerne les médicaments contenant des principes actifs extraits du cannabis et ayant une autorisation de mise sur le marché en France. On peut citer à titre d'exemple SATIVEX®, association de THC et de CBD indiquée dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques insuffisamment soulagés par d'autres traitements antispastiques.

L'usage thérapeutique du cannabis fait l'objet de nombreuses recherches en particulier en Neurologie et en Oncologie. Le potentiel thérapeutique du chanvre et de ses dérivés semble prometteur mais des études sont encore nécessaires afin de mieux connaître son rapport bénéfice/risque, son potentiel de mésusage. Un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire a été mis en place par l'ANSM le 10/09/2018 afin d'évaluer la pertinence et la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France (4). En attendant ses premières conclusions prévues pour fin 2018, les autorités sanitaires rappellent qu'actuellement « aucune vertu thérapeutique ne peut être revendiquée notamment par les fabricants, vendeurs de produits contenant du CBD ».

(1) <http://www.drogues.gouv.fr/actualites/cannabidiol-cbd-point-legislation>

(2) Code de la Santé Publique Article R5132-86

(3) Arrêté du 22 août 1990 portant application de l'article R. 5132-86 du Code de la Santé Publique pour le cannabis

(4) <https://ansm.sante.fr/Decisions/Commissions-Groupes-de-travail-Comites-Creation-et-nomination-des-comites/Decision-DG-n-2018-209-du-10-09-2018-creation-CSST-Evaluation-de-la-pertinence-et-de-la-faisabilite-de-la-mise-a-disposition-du-cannabis-therapeutique-en-France>

LITTÉRATURE : Toxicité des inhibiteurs de points de contrôle

Les effets toxiques des traitements inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité ou *immune check point inhibitors* (ICI), commencent à être bien identifiés. Aux côtés d'effets « classiques » (diarrhées, nausées, vomissements, éruptions cutanées, etc), on retrouve des effets immunomédiés en rapport avec leur mécanisme d'action et qui peuvent affecter de nombreux organes (côlon, foie, poumon, hypophyse, thyroïde, peau et de manière plus rare le cœur et le système nerveux). Une étude faisant le point sur ces effets et leur risque de mortalité a été publiée récemment (1).

Pour rappel, les inhibiteurs de points de contrôle sont des anticorps monoclonaux qui réactivent le système immunitaire contre les cellules tumorales et leur environnement. En effet, les cellules tumorales sont capables de détourner les dispositifs de contrôle du système immunitaire pour éviter d'être attaquées et détruites. Pour cela, la tumeur déclenche des mécanismes très précis qui inactivent les cellules immunitaires et plus particulièrement les lymphocytes T. L'organisme ne peut pas alors fournir une réponse adaptée pour lutter contre les cellules cancéreuses et on dit que la tumeur « freine » le système immunitaire. Des récepteurs clefs de ces mécanismes, appelés « points de contrôle » (CTLA-4, PD-1, PD-L1 entre autres) peuvent être bloqués par des traitements appelés inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. En France, à ce jour, quatre anticorps monoclonaux inhibiteurs de points de contrôle sont commercialisés (réservés à l'usage hospitalier) : un anti-CTLA4, l'ipilimumab (YERVOY®), deux anti-PD-1, le pembrolizumab (KEYTRUDA®) et le nivolumab (OPDIVO®) et un anti-PD-L1, l'atézolizumab (TECENTRIQ®). Leurs indications varient selon les molécules mais concernent majoritairement le traitement des mélanomes, des cancers pulmonaires ou génito-urinaires.

Les auteurs de l'étude ont effectué leur analyse à partir de plusieurs sources de données :

- L'analyse de la Base Internationale de Pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui comportait, entre janvier 2009 et janvier 2018, 31059 événements indésirables en rapport avec l'administration d'ICI dont 613 événements fatals (193 sous anti-CTLA4, 333 sous anti-PD-1/PD-L1 et 87 sous association anti-PD1/PD-L1 et anti-CTLA4). Le type d'évènement indésirable fatal varie en fonction des molécules : (i) pour l'ipilimumab, il s'agit principalement de la survenue de colites (70 %) ; (ii) pour le pembrolizumab, le nivolumab ou l'atézolizumab, il s'agit plutôt de pneumonies (35 %), d'hépatites (22 %) et d'évènements neurologiques (encéphalite ou myasthénie grave ; 15 %) ; (iii) en cas d'association, les décès sont en lien avec une colite (37 %), une myocardite (25 %) une hépatite (22 %), une pneumonie (14 %) ou une myosite (13 %). Les myocardites, qui constituent l'évènement indésirable à plus gros risque de mortalité, sont souvent concomitantes des myosites ou des myasthénies graves. La médiane de survenue des effets indésirables fatals est de 40 jours après le début du traitement pour les ICI administrés en monothérapie et de 14,5 jours en cas d'association.
- Une étude multicentrique internationale effectuée à partir des données de 7 centres de traitements qui a colligé 3345 patients traités par ICI et qui a rapporté 21 événements indésirables fatals (7 sous anti-CTLA4, 9 sous anti-PD-1 et 5 sous association anti-PD-1/ anti-CTLA4). Les événements indésirables fatals observés sont une myocardite (6 cas dont 3 concomitant d'une myosite), 6 cas de colite/entérite, 5 cas d'hépatites et 5 cas d'évènements indésirables neurologiques. La médiane de survenue de ces effets est de 15 jours après le début du traitement et celle de survenue du décès de 32 jours. L'évolution des myocardites et hépatites se fait plutôt sur un mode fulminant.
- Une méta-analyse effectuée à partir d'une revue de la littérature sur 19217 patients exposés à un ICI montrait que c'est chez les patients traités par anti-PD-1/PD-L1 en monothérapie qu'il est observé le taux d'évènements fatals le plus faible. En accord avec les données de la Base Internationale de Pharmacovigilance et celles de l'étude multicentrique internationale, la survenue de colite est la cause de décès la plus fréquente pour l'ipilimumab, la pneumonie pour le pembrolizumab, le nivolumab ou l'atézolizumab et les évènements cardiaques et pulmonaires pour l'association.

Même si la fréquence globale de ces événements indésirables fatals reste faible (0,3 à 1,3 %), leur existence doit être présente à l'esprit des oncologues en raison de leur court délai de survenue après l'initiation du traitement et surtout d'une possible évolution très rapide vers le décès impliquant la mise en place dès les 1^{ers} symptômes d'un traitement par glucocorticoïdes ou immunomodulateurs.

(1) JAMA Oncol. Published online September 13, 2018. doi:10.1001/jamaoncol.2018.3923

A QUOI SERT LE CENTRE REGIONAL D'ADDICTOVIGILANCE ? QUE PEUT-IL VOUS APPORTER ?

- Il répond à vos questions concernant l'abus ou la dépendance à toute substance active ayant un effet psychoactif, médicamenteux ou non (hormis alcool et tabac).
- Il évalue vos cas de pharmacodépendance et d'abus (médicamenteux ou non).

Vous pouvez nous contacter à : pharmacodependance@chru-lille.fr

OBSERVATION : Toux chronique et sitagliptine

Un patient âgé de 64 ans est gêné par une toux chronique depuis 2 ans. Il a pour principaux antécédents une hypertension artérielle, un syndrome d'apnée du sommeil et un emphysème. Il est traité en raison d'un diabète de type 2 par sitagliptine depuis 2016. Aucune étiologie n'a pu être mise en évidence et la radiographie du thorax est normale. En 2018, la sitagliptine est arrêtée au profit d'un autre antidiabétique. Au cours des 3 mois suivant l'arrêt du traitement, la toux a progressivement régressé.

Bien que les monographies, française et internationales, ne décrivent pas de toux chronique comme effet indésirable de la sitagliptine, cette observation n'est pas un cas isolé. En effet, à ce jour, 315 cas de ce type sont enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance « Vigilyze » de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et 3 dans la Base Nationale de Pharmacovigilance. La littérature médicale rapporte également des cas chez des patients traités par gliptines (toutes confondues) et jusqu'à 5-6 % des patients traités par sitagliptine présenteraient une toux (1-3).

La sitagliptine agit en inhibant la dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV). Cette enzyme est une peptidase membranaire qui dégrade la GLP-1 (stimulant la sécrétion d'insuline), d'où l'action antidiabétique de son inhibiteur. La physiopathologie de cet effet indésirable serait en rapport avec une augmentation des taux sériques de substance P (4) provoquée par l'inactivation de la DPP-IV (la DPP-IV a en effet de nombreuses cibles, dont la substance P) (5). Dans certaines études chez l'animal, il a été démontré que la substance P induit une inflammation neurogénique pouvant être à l'origine d'une toux (6). Chez l'Homme, la seule inhibition de la DPP-IV par les gliptines n'entraînerait pas toujours une accumulation symptomatique de substance P, du fait de sa dégradation par de nombreux systèmes enzymatiques, notamment l'Enzyme de Conversion (7).

Ainsi, de manière intéressante, un parallèle peut être fait avec les IEC (Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion), autre classe médicamenteuse largement connue pour son effet tussigène. En effet, l'Enzyme de Conversion, a une activité protéolytique sur la substance P et sur la bradykinine (8). Ces deux neuropeptides sont étroitement liés (la bradykinine permettant la libération de substance P) et seraient impliqués dans la toux chronique observée sous IEC (9).

Il est par ailleurs bien décrit que l'association d'un IEC avec un inhibiteur de la DPP-IV augmente le risque d'angioedème. Le mécanisme physiopathologique impliquerait une nouvelle fois la substance P et la bradykinine (10). Cet effet indésirable, potentiellement mortel, doit déjà être pris en compte lors d'une association IEC-gliptine.

(1) Respiratory Medicine Case Reports. 2016; 18:10-13; (2) J. Family Med. Prim. Care. 2014; 3(4):456-457; (3) Allergy, Asthma & Clinical Immunology. 2010; 6-8;(4) Behavioural Brain Research. 2006; 166:230-235; (5) Frontiers in Bioscience. 2008; 13:3648-3660; (6) Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 148:1628-1632; (7) Biol. Chem. 2011; 392:217-221; (8) Peptides. 1984; 5:769-776; (9) Chest. 2006; 129:supplement 169s-173s; (10) Hypertension. 2009; 54:516-523.

A SUIVRE...

La survenue de cristallurie est un évènement indésirable connu associé à la prise d'amoxicilline ou de l'association amoxicilline/acide clavulanique par voie injectable. Cet évènement indésirable peut être grave puisque, dans un certain nombre de cas, il est associé à une insuffisance rénale aiguë et une épuration extra-rénale est parfois nécessaire. Cependant, depuis 2010, le nombre de cas notifiés de cristallurie aux centres régionaux de pharmacovigilance a nettement augmenté. Il ressort de l'étude de ces cas, que les principaux facteurs favorisants, lors de traitements curatifs, sont de fortes posologies, l'acidité des urines et la présence de traitements associés néphrotoxiques. Lors de traitements prophylactiques, les facteurs favorisants sont une préparation et une administration non conformes, une déshydratation et l'acidité des urines.

Les professionnels de santé doivent donc veiller, conformément aux recommandations consultables sur le site de l'ANSM (1), à respecter le schéma posologique, le mode de préparation et d'administration des perfusions, à maintenir la diurèse des patients en assurant une bonne hydratation et à alcaliniser les urines des patients présentant un ou plusieurs facteurs favorisants. En cas de traitement curatif à forte posologie, des dosages résiduels d'amoxicilline sérique sont recommandés afin d'adapter au mieux la posologie.

(1) <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rappel-du-bon-usage-de-l-amoxicilline-injectable-pour-diminuer-le-risque-de-cristalluries-Point-d-information>