

# Pharmacovigilance

Nice-Alpes-Côte d'Azur-Provence-Corse

» 02

## VOS OBSERVATIONS AU CRPV

Antituberculeux : éruption après une première prise !  
Ceftriaxone par voie sous-cutanée : un mésusage à éviter  
Hypoglycémie : un effet indésirable rare mais parfois grave des fluoroquinolones

» 05

## LE POINT SUR

Traitement par dihydropyrimidines (5-Fluorouracile et capécitabine) et déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) : Que savoir ?  
Lithium et laxatifs : attention !!!!

» 08

## VOS QUESTIONS AU CRPV

Episclérite et uvéite avec les bisphosphonates :  
Y a-t-il un effet de classe ?

» 09

Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle

*ET SI C'ÉTAIT LE  
MÉDICAMENT ?*



# ÉDITO

*Avec cette rentrée, il est plus que jamais question de prévention, d'information, et de sécurisation du médicament pour travailler ensemble et partager ses connaissances sans cesse dynamiques et évolutives. Pour quelles finalités ? Le patient, l'usager bien sûr, et l'ensemble des professionnels de santé intervenant dans sa prise en charge.*

*Une finalité immédiate qu'un Centre Régional de Pharmacovigilance peut vous apporter par téléphone ou tout autre moyen de communication, pour optimiser une prescription médicamenteuse chez un patient ou encore pour identifier ou écarter une cause médicamenteuse devant un tableau clinique souvent complexe... Centre d'Information sur le Médicament et Centre de Référence sur les maladies/symptômes induits par les médicaments, c'est bien de cela dont nous parlons et que nous faisons au quotidien.*

*Le travail en pharmacovigilance va également au-delà. Il permet également grâce à l'expérience acquise et le travail collectif des pharmacologues du Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance d'alerter au-delà d'un cas individuel compte tenu de la récurrence potentielle d'un risque médicamenteux. Rappelons d'ailleurs qu'un seul cas peut suffire à donner une alerte...comme le soulignait le rapport Mediator de 2011 avec la première notification de valvulopathie aortique évaluée par le CRPV de Marseille dès février 1999...*

*Dans ce bulletin, l'exemple du dépistage obligatoire du déficit en dihydropyridine déshydrogénase (DPD) et de son résultat avant tout traitement par 5-FU et capécitabine est illustratif de l'impact de santé publique et sociétal des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Ils ont tant œuvré, à partir de tous les cas/signalements de pharmacovigilance graves et donc potentiellement évitables par ce dépistage, pour souligner l'importance/l'urgence qu'une telle mesure aboutisse, qu'elle soit accessible à tous, afin d'éviter les inégalités territoriales et qu'elle sécurise davantage des médicaments utiles et très prescrits. Il était temps...*

*Continuons ensemble, plus que jamais et disons davantage ce que nous faisons !*

Pr Joëlle Micallef

## **P**harmacovigilance *Nice-Alpes-Côte d'Azur-Provence-Corse*

Ont participé à ce numéro :

**CRPV de Nice-Alpes-Côte d'Azur :**

Sofia Berriri, Milou-Daniel Drici, Jennifer Lieto, Nadège Parassol-Girard, Fanny Rocher, Caroline Sornay, Elise Van Obberghen.

**CRPV de Marseille-Provence-Corse :**

Marie Boyer, Delphine Castellan, Anne Default, Brigitte Gueniot, Joëlle Micallef, Jacqueline Ponte, Frank Rouby.

© Conception graphique :  
[www.isabelleveret.jimdo.com](http://www.isabelleveret.jimdo.com)

Illustrations et photos : ©DR, ©Pixabay : libres de droit et publiées sous licence Creative Commons CC0, Freepik

**Contact :**

Nice : 05, 06 et 83

✉ [pharmacovigilance@chu-nice.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-nice.fr)

Marseille : 04, 2A, 2B, 13 et 84

✉ [pharmacovigilance@ap-hm.fr](mailto:pharmacovigilance@ap-hm.fr)

**Abonnez-vous gratuitement !  
4 numéros/an**





# Antituberculeux : éruption après une première prise !

Une patiente âgée de 28 ans débute une quadrithérapie avec isoniazide (INH), rifampicine (RMP), éthambutol (EMB), pyrazinamide (PZA), après découverte d'une tuberculose pulmonaire.

Dans l'heure qui suit la première prise de ce traitement, elle présente une éruption cutanée diffuse sans signe de gravité. Il n'y a pas de notion de prise antérieure d'antituberculeux, ni de molécule apparentée. Les 4 traitements sont arrêtés en même temps, l'éruption régresse et la patiente est hospitalisée pour réintroduction sous surveillance. Pour cette patiente nous avons recommandé de réintroduire dans l'ordre l'INH puis la RMP puis l'EMB et enfin le PZA. Cette réintroduction séquentielle a été réalisée sur 6 jours. Au 6<sup>ème</sup> jour la patiente reçoit ½ comprimé de PZA : apparition d'une éruption prurigineuse, puis le lendemain 1 cp matin et 1 cp l'après-midi pris sans problème, le surlendemain la prise de 2 cps le matin est suivie 2h après d'une éruption prurigineuse sur le thorax. Le PZA est définitivement arrêté et le traitement poursuivi avec RMP, EMB et INH pendant 9 mois sans problème.

Les principaux effets indésirables cutanés décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des différents antituberculeux sont :

- Pour INH : des érythèmes (hypersensibilité immédiate), acnés, photosensibilisations.
- Pour RMP: des réactions d'hypersensibilité immédiate (urticair, œdème, bronchospasme, choc...)
- Pour EMB : de rares réactions cutanées prurigineuses ou purpuriques.
- Pour PZA: des éruptions, réactions vasomotrices, urticaires, voir choc dans l'heure qui suit la prise.

La recherche bibliographique retrouve des cas publiés d'éruptions cutanées apparaissant rapidement après une première prise de PZA. Olivier et al soulignent par ailleurs que la survenue d'une éruption lors d'une première prise de quadrithérapie antituberculeuse doit faire penser en priorité au PZA, bien que celui-ci soit le moins fréquemment pourvoyeur d'atteintes cutanées.

En cas de toxidermie survenant entre J5 et J10 après le début du traitement, il est conseillé d'arrêter les traitements. En cas d'éruption sans signe de gravité, le traitement antituberculeux peut cependant être poursuivi sous couvert d'antihistaminiques et surveillance clinique et biologique.

Par ailleurs, divers protocoles d'accoutumance sont proposés (paliers de 1/10e jusqu'à J10) avec une réintroduction séquentielle en commençant par les molécules les moins fréquemment impliquées dans la survenue d'effets indésirables cutanés : EMB, RMP, INH, PZA.

Un exemple de protocole d'accoutumance :

TABLEAU 3		Protocole d'accoutumance au Rifater [20]		
Heure après le début du protocole (h : mn)		Dose administrée	Dose cumulée journalière	Réactions observées
<b>J0</b>				
	0:00	1/6 cp	1/6 cp	
	0:45	1/3 cp	1/2 cp	
	1:30	1/2 cp	1 cp	
	2:15	1 cp	1 cp 2/3	
	3:00	1 cp	2 cp 2/3	Erythème du torse
	12:00	2 cp	4 cp 2/3	
	24:00	2 cp	6 cp 2/3	
<b>J1</b>				
	36:00	5 cp	5 cp	

1 comprimé de Rifater contient 120 mg de rifampicine, 50 mg d'isoniazide et 30 mg de pyrazinamide; cp: comprimé.

J Fran Viet Pneu 2011;02(05):4-8

Références bibliographiques :

J. Perriot , E. Chambonnet, A. Eschalié. Les effets indésirables des antituberculeux : prise en charge. Revue des Maladies Respiratoires, Volume 28, numéro 4, pages 542-555 (avril 2011)

C Olivier et al. Eruption après une première prise d'une quadrithérapie antituberculeuse : penser au pyrazinamide. Arch Pédiatr 1998 ; 5 : 289-90

S. Ingen-Housz-Oroa et al. Hypersensibilité retardée aux traitements antituberculeux. Proposition d'une conduite à tenir pratique devant un exanthème : quand arrêter, quelles explorations allergologiques et comment réintroduire le traitement, Annales de dermatologie et de vénéréologie (2019) 146, 313—318



## Ceftriaxone par voie sous-cutanée : *un mésusage à éviter*



Une patiente de 90 ans, sans allergie connue, a bénéficié de 5 injections de ceftriaxone pour le traitement d'une pyélonéphrite. Trois de ces injections ont été effectuées par la même personne sans traçabilité mais probablement par voie sous cutanée. La patiente a présenté 3 réactions aux points d'injection avec un érythème non prurigineux disparaissant à la vitropression.

A la suite de cette réaction, un traitement par cétirizine a été introduit sans amélioration des lésions après 2 jours de traitement.

### Notre commentaire :

Cette erreur de voie d'administration met en évidence l'importance de vérifier, avant toute administration à un patient :

la prescription, le nom, la posologie, la forme pharmaceutique et la voie d'administration du médicament à administrer.

Nous vous rappelons que la ceftriaxone doit être administrée soit par voie intraveineuse lente sur une période de 5 minutes soit par perfusion de 30 minutes minimum, ou bien par injection intra musculaire profonde.

La ceftriaxone possède une toxicité cutanée locale pouvant être à l'origine de nécroses et de douleurs au niveau du site d'injection. Cette toxicité locale a conduit à l'harmonisation des différents Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) européens afin que l'administration en sous-cutanée ne soit plus faite.

L'harmonisation du RCP pour la spécialité Rocéphine® a été effective à partir de septembre 2016 en France. Celle des génériques ne l'a été que courant 2018.

Soyez donc vigilants concernant les recommandations d'utilisation de la ceftriaxone qui ont été modifiées récemment et pour lesquelles la voie sous-cutanée n'est peut-être pas encore « non recommandée » dans certains supports d'information. En effet, certains documents non réglementaires utilisés par les professionnels de santé peuvent ne pas encore avoir été mis à jour.

A noter également qu'il est important de tenir compte des différentes informations lorsque la ceftriaxone est utilisée avec des solvants de dilution. Si le solvant utilisé est la lidocaïne, la solution obtenue ne doit jamais être administrée par voie intraveineuse. Les informations contenues dans le RCP de la lidocaïne doivent être prises en compte.

#### Références bibliographiques :

Commission de la transparence avis 24 janvier 2018 ceftriaxone

[http://crpv.chu-nancy.fr/echos-de-pharmacovigilance/bulletin\\_interregionEst-23.pdf](http://crpv.chu-nancy.fr/echos-de-pharmacovigilance/bulletin_interregionEst-23.pdf)

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66151241&typedoc=N>



## Hypoglycémie : *un effet indésirable rare mais parfois grave des fluoroquinolones*

Une patiente de 67 ans a pour antécédents, un diabète de type II non insulino-dépendant, une obésité, une dyslipidémie, une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, des thromboses veineuses profondes. Elle est traitée au long cours par metformine 500 mg (3/J), répaglinide 10 mg/j (en 3 prises), atorvastatine, ézétimibe, acétylsalicylate de lysine et rivaroxaban. Elle présente une escarre stade IV en regard de la tête du 5<sup>ème</sup> métatarse se compliquant d'une ostéite de contiguïté.

Suite à une biopsie osseuse mettant en évidence une infection à germes multiples et complexes, une tri-antibiothérapie est instaurée associant lévofloxacine 500 mg/j per os, rifampicine 900 mg/j per os et imipénème 500 mg (3/j en IV). Après 24h de traitement, la patiente présente une hypoglycémie à 0,67 g/L dans la matinée alors qu'elle était jusqu'alors bien équilibrée par son traitement antidiabétique oral au long cours. Malgré un traitement symptomatique, les hypoglycémies récidivent dans la journée avec des valeurs relevées à 0,57 g/L en postprandial le midi puis 0,41 g/L dans l'après-midi.

Une imputabilité de la lévofloxacine est alors suspectée. Devant l'absence d'alternative thérapeutique, l'antibiothérapie est poursuivie après une réadaptation du traitement antidiabétique de la patiente. La metformine est maintenue et l'équilibre glycémique ne sera atteint qu'après une réduction majeure de la posologie de répaglinide de 10 mg à 3 mg par jour.

### Notre commentaire :

Les troubles de la glycémie à type d'hypo ou d'hyperglycémie sont bien décrits sous fluoroquinolones. Il s'agit d'effets rares mais pouvant être graves, des cas de comas hypoglycémiques avec anoxie cérébrale et parfois décès du patient ayant été rapportés [Micheli et al. (2012) ; Kelesidis et al. (2009)]. Ces effets surviennent plus fréquemment chez des sujets diabétiques et en particulier en présence de facteurs associés (traitement hypoglycémiant oral (sulfonyles, répaglinides), âge avancé ou insuffisance rénale). Le mécanisme à l'origine de ces troubles de la glycémie n'est pas totalement élucidé. Des études chez l'animal ont montré que les fluoroquinolones potentialisaient la sécrétion insulinaire par blocage des canaux potassiques ATP dépendants au niveau des cellules bêta

pancréatiques [Ishiwata Y. et al. (2006)]. Elles induiraient également une perturbation du transport cellulaire du glucose [Ge DT ; et al. (2009)]. Ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Dans notre cas, la patiente présente un profil à risque, aucune autre étiologie n'a été retrouvée et la chronologie est en faveur d'une imputabilité du traitement antibiotique. La conduite à tenir chez la grande majorité des patients est un arrêt du traitement par fluoroquinolones. La poursuite ne doit être envisagée que dans le cas exceptionnel d'une impasse thérapeutique, et après réévaluation du rapport bénéfices/risques.

Cet effet rare mais potentiellement grave doit être pris en compte lors de l'initiation et en cours de traitement par fluoroquinolones, en particulier chez les patients à risque et/ou en cas de posologies élevées.

#### Références bibliographiques :

- <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-reinforces-safety-information-about-serious-low-blood-sugar-levels-and-mental-health-side>  
Ge DT, Law PY, Kong SK, Ho YY. Disturbance of cellular glucose transport by two prevalently used fluoroquinolone antibiotics ciprofloxacin and levofloxacin involves glucose transporter type 1. *Toxicol Lett.* 2009;184(2):81-84.  
Ishiwata Y, Itoga Y, Yasuhara M Effect of levofloxacin on serum glucose concentration in rats. *Eur J Pharmacol.* 2006 Dec 3;551(1-3):168-74.  
Kelesidis T, Canseco E Levofloxacin induced hypoglycemia: A rare but life threatening side effect of widely use antibiotic. *Am J Med.* 2009 Mar; 122(3):e3-4  
Micheli et al. Severe hypoglycemia associated with levofloxacin in Type 2 diabetic patients receiving polytherapy: two case reports. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2012 Apr;50(4):302-6.



# Traitement par dihydropyrimidines (5-Fluorouracile et capécitabine) et déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) : que savoir ?

Une patiente de 67 ans, suivie pour un cholangiocarcinome traité par capécitabine, est hospitalisée suite à la survenue d'une diarrhée de grade 3.

Au décours de sa deuxième cure, la patiente présente une diarrhée abondante ne cédant pas sous traitement symptomatique. Un scanner est effectué et met en évidence une iléite terminale. La question de l'imputabilité de la capécitabine est soulevée.

La patiente bénéficie d'une prise en charge symptomatique, le traitement par capécitabine est arrêté avec une évolution favorable.

Un dosage de l'uracilémie réalisé a posteriori traduit un déficit partiel en dihydropyrimidine déshydrogénase (32ng/ml), alors que le test antérieur de génotypage DPYD (gène codant pour la DPD) était normal. Après évaluation de la balance bénéfice/risque, le traitement est réintroduit à posologie réduite.

## Notre commentaire :

En France, près de 80 000 patients par an reçoivent une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines : le 5-Fluorouracile et de son précurseur, la capécitabine.

Ils peuvent induire des toxicités sévères, principalement hématologiques et digestives (incidence estimée

à 20-25 %) et parfois le décès (0,1 à 1 % des cas). Ces toxicités sont dose-dépendantes et un surdosage expose à ce risque majeur.

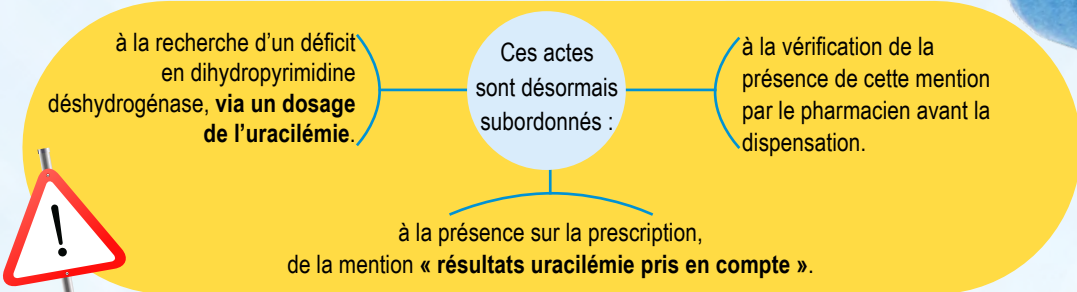
Certaines de ces toxicités sont liées à un déficit d'activité, complet ou partiel, de la DPD, enzyme responsable de la dégradation de plus de 80 % de la dose administrée de fluoropyrimidines en dihydro-5FU inactif.

Un test de dépistage par phénotypage de la DPD est actuellement la **méthode de référence de recherche du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase** : quantification de l'activité de l'enzyme par la mesure de l'uracilémie. L'uracile, présent dans l'organisme étant naturellement dégradé par la DPD, un excès d'uracile peut être corrélé à un déficit de cette enzyme.

L'objectif principal est de permettre avant tout d'identifier les patients déficitaires complets en DPD afin de prévenir, a minima, les toxicités les plus graves survenant sous fluoropyrimidines, en particulier celles pouvant entraîner un décès (toxicités de grades 4 et 5).

Depuis Avril 2019, les autorités de tutelle ont modifié les conditions de prescription et de délivrance de ces médicaments afin que leur prescription, leur dispensation et leur administration soient conditionnées à l'obtention des résultats de ce test pour tous les patients.

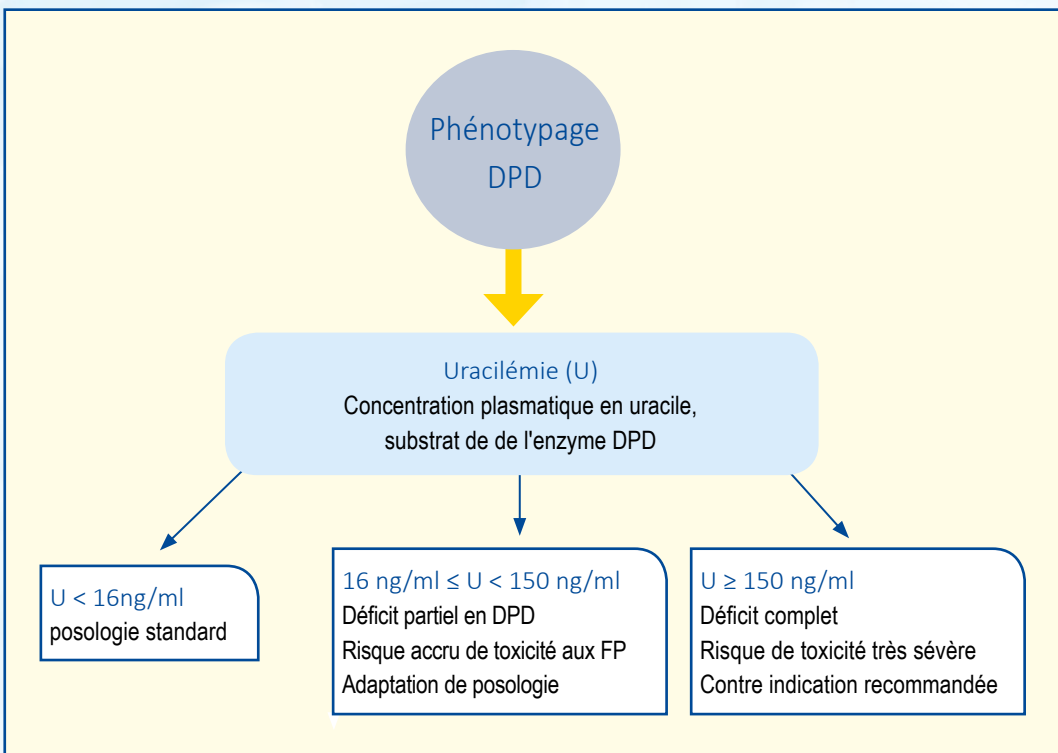




A noter concernant les prélèvements et leur acheminement :

- En raison de l'instabilité des analytes mesurés (U et UH2), il convient de transférer les prélèvements (sang total, tube hépariné ou tube sec) à **température ambiante en 1h30 maximum** ou de transférer les prélèvements (sang total) **réfrigérés (4°C ou équivalent) en 4h maximum**.
- En cas d'impossibilité d'acheminer le prélèvement en moins de 4h, il convient de centrifuger sur place (en moins de 1h30), congeler le plasma et envoyer le plasma congelé (carboglace). En effet les prélèvements arrivés hors délais au laboratoire sont quasi systématiquement tous "déficitaires" : l'uridine se transforme en uracile dans le tube, ce qui conduit à des faux positifs

Marseille (13) Laboratoire de pharmacocinétique clinique, hôpital la Timone, AP-HM  
 Nice (06) Laboratoire d'oncopharmacologie, CLCC centre Antoine-Lacassagne



Références bibliographiques :

Note d'information de la DGS N° DGS/PP2/DGOS/PF2/PF4 du 19 Mars 2019  
[https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2892234/fr/des-recommandations-pour-prevenir-certaines-toxicites-severes-des-chimiotherapies-par-fluoropyrimidines](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2892234/fr/des-recommandations-pour-prevenir-certaines-toxicites-severes-des-chimiotherapies-par-fluoropyrimidines)  
 "Dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) et sécurisation des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines : mise au point et recommandations nationales du GPCO-Uncancer et du RNPx": <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455118300535>





## Lithium et laxatifs : *attention !!!!!*

Une patiente de 28 ans est traitée de façon chronique pour des troubles bipolaires par olanzapine, diazepam et lithium. Elle reçoit par ailleurs du Movicol® (macrogol) en continu pour une constipation chronique. A compter du 24 janvier 2019, Movicol® est administré non plus de façon systématique mais en conditionnel. Le 28 janvier, on observe une augmentation de la lithémie à 2.1 mEq/L alors qu'elle était à 1 mEq/L le 24 décembre 2018. Le 29 janvier, la posologie du lithium est diminuée de moitié avec passage de 800 mg/j à 400 mg/j. Le 1<sup>er</sup> février, la lithémie est à 1.2 mEq/L.

Le RCP du Movicol® précise :

« Il est possible que l'absorption d'autres médicaments soit temporairement diminuée au cours d'un traitement par Movicol®. Des cas isolés de diminution d'efficacité ont été rapportés pour des traitements pris en même temps que Movicol® (par exemple : antiépileptiques). Les traitements oraux habituels ne doivent pas être pris dans l'heure précédant l'ingestion de Movicol. »

Le Lithium est un « vieux » médicament dont les effets thérapeutiques découverts au XIX<sup>ème</sup> siècle ont été redécouverts en 1950, le plaçant comme traitement incontournable des troubles bipolaires. Il est caractérisé par une marge thérapeutique étroite, les concentrations plasmatiques efficaces à l'équilibre étant comprises entre 0,6-1,2 mEq/L, toutefois, des taux de 0,5-0,8 mEq/L diminuent le risque de toxicité et suffisent généralement à prévenir les rechutes chez les patients bipolaires. Le seuil de toxicité est par contre de 1.5 mEq/L. Il est donc important de connaître le profil pharmacocinétique du Lithium: Il est caractérisé par une absorption rapide et quasi complète (90% de la dose administrée) au niveau du tractus gastro intestinal, un faible volume de distribution et une absence de liaison aux protéines plasmatiques, une élimination essentiellement rénale (90%) avec une réabsorption tubulaire en compétition avec le sodium, qui justifie la surveillance du ionogramme et la

prudence lors de coprescription avec des diurétiques. La demi-vie est de 12 à 24h après ingestion d'une dose unique si la fonction rénale est normale, elle augmente jusqu'à plus de 50h en cas de traitement de longue durée.

Il est également important de connaître les symptômes les plus courants en cas de surdosage qui sont d'ordre neurologiques (pouvant aller jusqu'au coma), digestifs, cardiaques avec modifications électrocardiographiques (arythmie, bloc auriculo-ventriculaire, allongement de l'intervalle QT), rénaux (troubles de la concentration des urines, insuffisance rénale). L'hospitalisation est nécessaire en cas de surdosage, avec correction éventuelle des troubles hydroélectrolytiques et épuration extra rénale dans les cas les plus graves.

Une surveillance prolongée est indispensable, en raison d'un possible relargage du lithium dans les suites d'une accumulation intracellulaire.

Les constipations chroniques liées à la pathologie psychiatrique sous-jacente et aux traitements antipsychotiques associés justifient fréquemment l'utilisation de laxatifs au long cours. Il convient donc d'être prudent lors de l'instauration ou l'arrêt de tels traitements lorsqu'ils sont associés au lithium. Une surveillance rapprochée de la lithémie avec adaptation éventuelle des posologies est alors nécessaire.

#### Références bibliographiques :

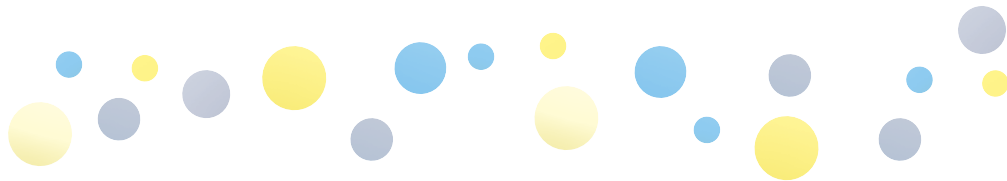
Ward ME, Musa MN, Bailey L. Clinical pharmacokinetics of lithium. J Clin Pharmacol 1994; 34:280.

Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. J Am Soc Nephrol 1999; 10 : 666-74.

Andisen A. Clinical features and management of lithium poisoning. Med Toxicol Adverse Drug Exp 1988; 3:18.







## Episclérite et uvéite avec les bisphosphonates : y a-t-il un effet de classe ?

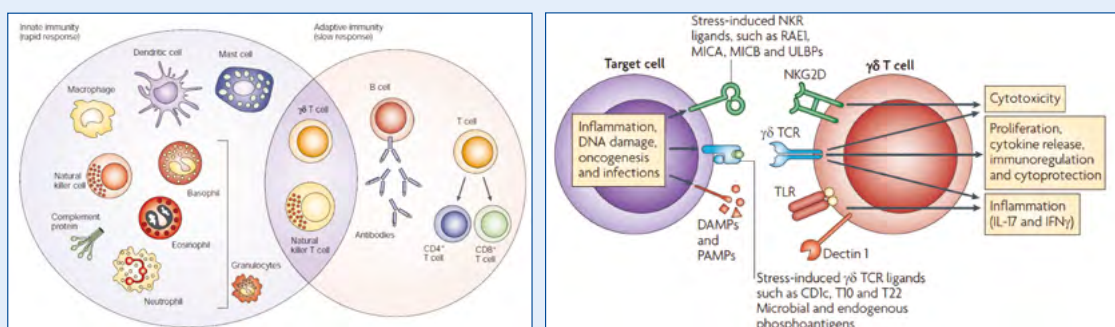
Pour une ostéoporose, une patiente de 66 ans est prise en charge par raloxifène, puis par risédronate deux jours consécutifs par mois. Au bout de deux mois de traitement par risédronate, apparition d'une uvéite et d'une épisclérite, résolutive en une semaine après l'arrêt. Elle est alors traitée par dénosumab pendant 3 ans, mais la survenue de fractures vertébrales 8 mois après la dernière injection conduit à s'interroger sur la reprise d'un traitement par bisphosphonates (BP) et du choix de la molécule au sein de cette classe. Les uvéites, sclérites ou épisclérites sont des effets rapportés comme peu fréquents ou rares dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des différents BP.

Les BP, en activant les lymphocytes T gamma/delta, sont à l'origine du relargage de cytokines et de médiateurs pro-inflammatoires (TNF, IL 1/6) pouvant entraîner des syndromes pseudo grippaux (décrits avec les BP injectables) ou des réactions inflammatoires oculaires à type de conjonctivites, uvéites antérieures ou sclérites.

Les lymphocytes T gamma/delta font partie des lymphocytes T non conventionnels et sont à l'interface entre l'immunité innée et adaptative. De localisation tissulaire, ils font partie des premières cellules de l'immunité à être activées lors de l'intrusion d'un agent pathogène, ne nécessitant pas de présentation préalable d'antigènes.

Ces atteintes oculaires sont communes à tous les BP. Dans la littérature, les modalités de prise en charge sont variables selon les auteurs : arrêt définitif du BP, reprise du BP après traitement ophtalmologique adapté, « switch » pour un autre BP moins puissant (pamidronate au lieu de zoledronate) avec une prémédication par collyres corticoïdes. Dans la plupart des cas la reprise du traitement a cependant entraîné une récurrence des effets et a nécessité un arrêt définitif du BP.

Le choix du traitement doit donc se faire au cas par cas et après évaluation du rapport bénéfice/risque pour chaque patient.



Les lymphocytes T  $\gamma\delta$  sont à l'interface entre l'immunité innée et adaptative (Dranoff, 2004)

Reconnaissance d'une cellule cible par les T  $\gamma\delta$  (Dranoff, 2004)

### Références bibliographiques :

Charline Daguzan. Analyse des propriétés antivirales des lymphocytes T Vgamma9Vdelta2 humains : potentiel immuno-thérapeutique au cours des infections par le cytomégalovirus humain. Immunologie. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2015

Meredith McKague. Ocular side effects of bisphosphonates. A case report and literature review. Canadian Family Physician Vol 56: october 2010

Iman Hemmati, Risedronate-associated scleritis: a case report and review of the literature. Clin Rheumatol (2012) 31:1403-1405

T. C. S. Woo and al Serious Ocular Complications of Zoledronate Clinical Oncology (2006) 18: 545e546



# Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle



## Lynparza® (olaparib)

La formulation comprimé de Lynparza® (olaparib) dans le traitement du cancer de l'ovaire est disponible depuis le 11 juin 2019 en Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) et en pharmacie d'officine et coexiste avec la formulation gélule. Lynparza® gélules et Lynparza® comprimés ne sont pas substituables sur une base de milligramme à milligramme en raison des différences de posologie et de biodisponibilité de chaque formulation.

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/LYNPARZA-Olaparib-Comprimés-et-gelules-NE-sont-PAS-substituables-Risque-d-erreurs-medicamenteuses-en-lien-avec-une-nouvelle-forme-pharmaceutique-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

## Acétate de cyprotérone sous forme de comprimés dosés à 50 ou 100 mg (Androcur® et ses génériques)

L'acétate de cyprotérone favorise le développement de méningiomes, surtout lors de traitements à forte dose et/ou pendant une longue durée. Dans de nombreux cas ces méningiomes peuvent régresser à l'arrêt du traitement. Une fiche d'information sur Androcur® et ses génériques et le risque de méningiome devra désormais être remise par les prescripteurs à leurs patients et la délivrance en pharmacie sera obligatoirement soumise à la présentation d'une attestation annuelle d'information signée par le patient et co-signée par son médecin prescripteur. Des méthodes contraceptives efficaces doivent être utilisées en cas d'arrêt du traitement y compris en cas d'interruption ponctuelle.

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-des-specialites-a-base-d-acetate-de-cyproterone-dosees-a-50-ou-100-mg-Androcur-et-ses-generiques-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

## Attention aux confusions entre le médicament Lytos® (clodronate de sodium tétrahydraté) et le complément alimentaire Lithos® (citrate de potassium et de magnésium)

Il est recommandé de prescrire en Dénomination Commune Internationale (DCI) en plus du nom commercial. Pour le complément alimentaire Lithos® il est conseillé d'ajouter le statut du produit (complément alimentaire), de le séparer sur l'ordonnance des autres médicaments et d'ajouter si possible la mention « à titre de conseil » sur les prescriptions.


<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Attention-aux-confusions-entre-le-medicament-Lytos-clodronate-de-sodium-tetrahydrate-et-le-complement-alimentaire-Lithos-citrate-de-potassium-et-de-magnesium-Point-d-Information2>

## L'autorité de tutelle publie un rapport qui confirme la sécurité des vaccins obligatoires pour les enfants de moins de 2 ans

Au total, 962 déclarations d'un ou plusieurs effets ou événements indésirables sont rapportées pour un total de 38 millions de doses vaccinales administrées entre 2012 et 2017. Au cours du premier semestre 2018, 75 déclarations d'un ou plusieurs effets ou événements indésirables sont réalisées. Les effets indésirables signalés sont principalement de la fièvre, des réactions locales, des pleurs persistants, des rashes (éruption cutanée transitoire), des urticaires, des diarrhées et/ou vomissements. Pour les cas les plus sévères, de la fièvre élevée et/ou des convulsions (le plus souvent en association à la fièvre) ainsi que des épisodes de diminution du tonus musculaire et de la réactivité ont été le plus souvent déclarés. Ces effets indésirables sont connus, transitoires, mentionnés.

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-un-rapport-qui-confirme-la-securite-des-vaccins-obligatoires-pour-les-enfants-de-moins-de-2-ans-Point-d-Information>





## Publication de l'avis du comité d'experts sur le renforcement des mesures de réduction des risques liés à l'exposition aux antiépileptiques au cours de la grossesse

Les experts se sont prononcés en faveur d'un renforcement de l'information concernant les risques de malformations et de troubles neuro-développementaux pour l'ensemble des antiépileptiques commercialisés en France et des conditions de prescription et de délivrance de ces antiépileptiques. En dehors du valproate, les antiépileptiques concernés sont : le topiramate, le phénobarbital, la primidone, la carbamazépine et la (fos)phénytoïne.

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Publication-de-l-avis-du-comite-d-experts-sur-le-renforcement-des-mesures-de-reduction-des-risques-lies-a-l-exposition-aux-antiepileptiques-au-cours-de-la-grossesse-Point-d-Information>

## Paracétamol et risque pour le foie : un message d'alerte ajouté sur les boîtes de médicament

En cas de surdosage (dosage non adapté, dose trop importante par prise ou par jour, délai minimum entre les prises non respecté), le paracétamol peut entraîner des lésions graves du foie, irréversibles dans certains cas. La mauvaise utilisation du paracétamol est la 1<sup>ère</sup> cause de greffe hépatique d'origine médicamenteuse en France. L'Autorité de tutelle a demandé aux laboratoires concernés de modifier les boîtes de médicaments contenant du paracétamol pour y faire figurer des messages d'alerte.

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Communique-Communique-Points-presse/Paracetamol-et-risque-pour-le-foie-un-message-d-alerte-ajoute-sur-les-boites-de-medicament-Communique>

## Les spécialités contenant du nifuroxazide ne doivent plus être utilisées chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans et sont désormais délivrées uniquement sur ordonnance

En raison des risques d'effet d'ordre immuno-allergique (réactions d'hypersensibilité immédiate à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, toxidermies ou hématologiques) et d'un mésusage important, cet anti-infectieux intestinal indiqué dans le traitement de la diarrhée aiguë d'origine bactérienne, est désormais uniquement délivré sur prescription médicale. Il ne doit plus être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nifuroxazide-ERCEFURYL-R-et-ses-generiques-prescription-medicale-obligatoire-Liste-I-et-contre-indication-chez-l-enfant-et-l-adolescent-de-moins-de-18-ans-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

## Fébuxostat : risque accru de mortalité cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues (étude CARES)

Une récente étude montre que chez les patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires majeures (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou angor instable), le traitement par fébuxostat est associé à un risque accru de mortalité. Ce traitement doit donc être évité chez ces patients, excepté en l'absence d'alternative thérapeutique.

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Febuxostat-risque-accru-chez-les-patients-traites-par-febuxostat-et-presentant-des-antecedents-de-maladie-cardiovasculaire-majeure-de-mortalite-cardiovasculaire-et-de-mortalite-toutes-causes-confondues-etude-CARES-Lettre-aux-professionnels-de-sante>



Centre Régional  
de Pharmacovigilance  
Marseille Provence Corse

.....

Déclarez-nous vos effets indésirables  
Portail de signalement des événements sanitaires indésirables  
<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

.....

## Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament

### HÔPITAL DE CIMIEZ

📍 4 avenue Victoria, BP1179 - 06003 NICE CEDEX 1  
☎ 04.92.03.47.08  
☎ 04.92.03.47.09  
✉ [pharmacovigilance@chu-nice.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-nice.fr)  
🌐 <http://centre-pharmacovigilance-nice.fr>

### HÔPITAL STE MARGUERITE

📍 270 bd de Ste Marguerite - 13274 MARSEILLE CEDEX 09  
☎ 04.91.74.75.60  
☎ 04.91.74.07.80  
✉ [pharmacovigilance@ap-hm.fr](mailto:pharmacovigilance@ap-hm.fr)

