



Bulletin d'information en pharmacovigilance de Nouvelle-Aquitaine

Mucites orales :
prévention et
gestion

P.2

Insuffisance
surrénale induite
par les opioïdes

P.4

Recommandations
du réseau
francophone de
Pharmacogénétique
pour l'utilisation du
mavacamten P.6

Fardeau économique
des hospitalisations
pour effet indésirable
médicamenteux en
France

P.9

L'énigme de la pharmacovigilance

Dr Hélène Géniaux
Centre de pharmacovigilance de Limoges

Une petite fille de 2 mois a présenté à deux reprises à 5 jours d'intervalle un tableau clinique faisant évoquer un syndrome sérotoninergique avec fièvre (40,2°C), sueurs, tachycardie (240 bpm), diarrhée, trémulations, hyperesthésie.

Méthotrexate et
atteinte
hématologique

P.10

Lors du premier épisode, elle recevait linézolide à la posologie de 30 mg et un traitement concomitant par morphine et clonidine. Lors du 2^e épisode, le linézolide avait été repris à 30 mg puis augmenté à 50 mg/j mais la morphine non.

Lors du 2^e épisode, un dosage résiduel de linézolide est retrouvé élevé à 8,4 mg/mL (cible : 2-7 mg/L)

Les médecins s'interrogent sur une éventuelle interaction entre linézolide et morphine pouvant expliquer le premier épisode et se demandent s'ils peuvent continuer à associer ces deux médicaments à l'avenir ; qu'en pensez-vous ?

On a lu pour vous
« Que choisir :
Médicaments périmés,
encore actifs longtemps
après ! »

P.12

Mucites orales : prévention et gestion

Dr Alice Lopez, Dr Hélène Peyrouzet
Centre de pharmacovigilance de Bordeaux

Les mucites orales, ou inflammations des muqueuses, se manifestent par la survenue d'une rougeur, d'une douleur et d'aphtes pouvant s'aggraver et devenir sévères, limitant ainsi la prise alimentaire. Selon la classification CTCAE, les mucites sont catégorisées en 5 grades (1,2) :

- Grade 1 : asymptomatique ou symptômes légers ne nécessitant aucun traitement
- Grade 2 : douleur modérée ou ulcère, alimentation orale possible
- Grade 3 : douleur sévère interférant avec la prise alimentaire orale, l'alimentation liquide étant possible
- Grade 4 : alimentation orale impossible nécessitant une prise en charge en urgence (nutrition parentérale)
- Grade 5 : décès

Il s'agit d'effets fréquents (tous grades confondus) lors de traitement par chimiothérapie et radiothérapie, atteignant entre 40 et 50 % des patients adultes traités par chimiothérapie conventionnelle (3). Les mucites induites par les thérapies ciblées sont moins fréquentes, bien que l'incidence varie en fonction du médicament, pouvant aller jusqu'à plus de 40 % des patients traités (sunitinib, évérolimus par exemple) (4,5).

L'application de certaines mesures préventives permet de limiter la survenue de ces atteintes et leur sévérité. Malheureusement à ce jour, aucun consensus relatif à la mise en place de ces mesures n'existe, amenant à des pratiques très hétérogènes. Selon une étude française réalisée dans des centres d'oncologie pédiatriques, les mesures de prévention des mucites orales, notamment les bains de bouche, ne sont pas systématiquement appliquées et lorsqu'elles le sont, des différences notables de pratique sont relevées (6).

Un tour d'horizon de la littérature permet d'identifier certaines mesures préventives clés (5-8). En amont de l'introduction d'un traitement anticancéreux, quel qu'il soit, un bilan bucco-dentaire est préconisé, assorti de soins dentaires si besoin. Une bonne hydratation (au minimum 2 L d'eau par jour), la consommation d'aliments froids/frais ou à température ambiante, un brossage des dents après chaque repas avec une brosse à dents souple, l'entretien des prothèses dentaires et la réalisation de bains de bouche au bicarbonate de sodium sont autant d'éléments de prévention à instaurer également. L'utilisation de bains de bouche à l'alcool, de dentifrices à base de menthol ainsi que la consommation d'aliments chauds, épicés ou croquants sont, à l'inverse, des pratiques à éviter.

Si malgré les mesures préventives, une mucite orale apparaît, la gestion de cet effet indésirable sera dépendante du grade de sévérité de l'atteinte (5-10). En effet, la prise en charge des mucites comprend la consommation de glaces, la prise d'antalgiques de paliers différents selon la sévérité, la réalisation de bains de bouche à base de bicarbonate de sodium et/ou de corticoïdes, la prise de corticoïdes par voie orale et pour les mucites les plus sévères, la mise en place d'une alimentation artificielle et la suspension du traitement. Les mesures d'hygiène bucco-dentaire, l'hydratation et l'alimentation froide sont également à poursuivre le plus possible.

Grade selon la classification CTCAE	Mesures de gestion de la mucite
Grade 1	Antalgiques de palier I selon la douleur Consommation de glace Bains de bouche au bicarbonate de sodium
Grade 2	Antalgiques de palier I ou II selon la douleur Bains de bouche au bicarbonate de sodium
Grade 3	Antalgiques de palier II ou III selon la douleur Bains de bouche à base de corticoïdes Anti-infectieux si surinfections Discussion d'une alimentation parentérale Suspendre le médicament en cause si nécessaire
Grade 4	Antalgiques de palier II ou III selon la douleur Bains de bouche à base de corticoïdes ou corticoïdes par voie générale Alimentation parentérale Traitements Anti-infectieux si surinfection Arrêt du traitement en cause (temporaire ou définitif)
Grade 5	-

Tout au long du traitement anticancéreux, une évaluation régulière de l'état bucco-dentaire des patients est primordiale afin de déceler au plus tôt, tout signe de mucite orale. Une généralisation des mesures préventives pour lutter contre l'apparition des mucites orales, effet indésirable potentiellement grave et évitable, apparaît également nécessaire.

Références :

1. Cancer Therapy evaluation Program (CTEP). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0.
https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
2. Prescrire. Mucite orale liée à un traitement antitumoral” Premiers Choix Prescrire, actualisation avril 2022.
3. Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. Oral Dis. 2006 May;12(3):229-41. doi: 10.1111/j.1601-0825.2006.01258.x.
4. Sibaud V, Boralevi F, Vigarios E, Fricain JC. Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuses. Ann Dermatol Venereol. 2014 May;141(5):354-63. doi: 10.1016/j.annder.2014.03.009.
5. Vigarios E, Epstein JB, Sibaud V. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. Support Care Cancer. 2017 May;25(5):1713-1739. doi: 10.1007/s00520-017-3629-4.
6. Poirée M, Lervat C, Marec-Berard P. Mucites chimio-induites en oncologie pédiatrique : quelles perspectives ? Bull Cancer. 2021 Jul-Aug;108(7-8):761-770. doi: 10.1016/j.bulcan.2021.01.018. Epub 2021 Apr 28.
7. AFSOS. Mucires et candidoses. https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/Mucites_version_finale_AFSOS-2.pdf
8. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J; ESMO Guidelines Committee. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v139-51. doi: 10.1093/annonc/mdv202.

Insuffisance surrénale induite par les opioïdes : un effet décrit mais peu connu

Dr Nassir Mirfendereski
Centre de pharmacovigilance de Poitiers

Les analgésiques opioïdes constituent une classe thérapeutique bien connue, largement utilisée, et considérée comme ayant un profil de sécurité bien établi. Toutefois, l'insuffisance surrénale n'est pas mentionnée dans la rubrique **Effets indésirables** des résumés des caractéristiques du produit (RCP) de toutes les spécialités à base d'opioïdes (1). Cependant, il est indiqué dans la rubrique **Mises en garde spéciales** de certaines de ces molécules (comme la morphine) que « Les analgésiques opioïdes peuvent entraîner une insuffisance surrénale réversible nécessitant une surveillance et un traitement de substitution par glucocorticoïdes ». Cette divergence entre les mises en garde générales et l'absence de mention explicite dans la rubrique des effets indésirables des RCP suggère un effet de classe encore insuffisamment exploré.

La Société Française d'Endocrinologie définit l'insuffisance surrénale par un manque d'hormones surrénaliennes (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes), il s'agit d'une situation qui peut se décompenser à tout moment sous forme d'insuffisance surrénale aiguë représentant alors une urgence vitale. Deux formes principales sont distinguées :

- **L'insuffisance surrénale primaire** liée à une atteinte des glandes surrénales.
- **L'insuffisance surrénale corticotrope (secondaire)** due à une diminution de l'ACTH, en lien avec un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Des séries de cas rapportent qu'entre 9 % et 29 % des patients sous traitement chronique par opioïdes développent une insuffisance surrénale induite par les opioïdes (ISIO). Les symptômes de l'ISIO sont peu spécifiques (nausées, vomissements, léthargie, perte de poids, vertiges, douleurs musculaires) et peuvent être confondus avec l'indication initiale du traitement, **retardant souvent le diagnostic**. Environ 10 % des patients sont correctement diagnostiqués, parfois après un délai pouvant dépasser 5 ans chez 20 % de ces patients (2). Malgré sa prévalence, l'ISIO a suscité peu d'intérêt dans le domaine de la recherche académique. Elle a été principalement rapportée chez les patients sous opioïdes au long cours, que ce soit dans un contexte d'abus, de traitement de substitution ou d'utilisation à visée antalgique (2).

Les récepteurs opioïdes μ et κ , présents à la surface des cellules de la zone périventriculaire de l'hypothalamus et de la post-hypophyse, jouent un rôle clé. Le mécanisme principal serait une diminution de la sécrétion de corticolibérine ou corticotropin releasing hormone (CRH) par l'hypothalamus par les opioïdes exogènes, associée à une baisse de la sensibilité de l'hypophyse à l'action stimulatrice de la CRH. Les opioïdes exogènes se lient aux récepteurs opioïdes de la même manière que les opioïdes endogènes (dont les bêta-endorphines), cette stimulation excessive entraîne un rétrocontrôle négatif sur la production de Pro-opiomélanocortine (POMC), le précurseur des bêta-endorphines et de l'ACTH, induisant leur diminution consécutive (3).

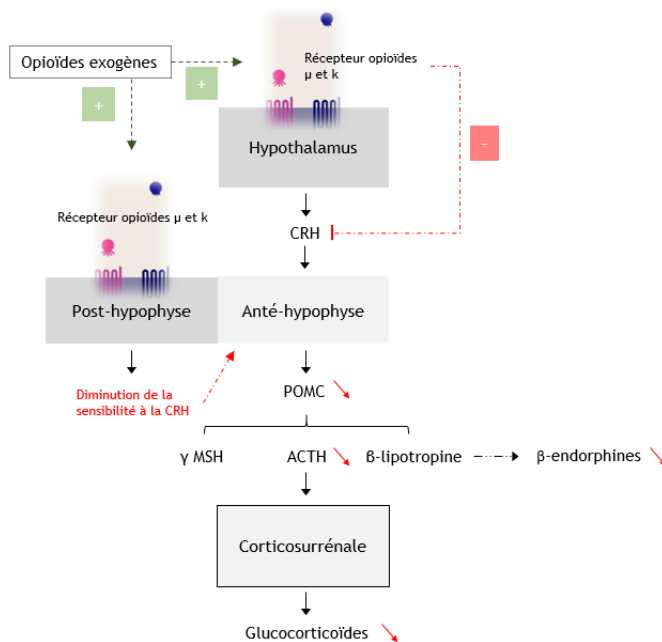


Figure 1 : Mécanisme supposé et simplifié de l'action des opioïdes exogènes sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien.

Les opioïdes modifient le rythme circadien de la sécrétion de cortisol, avec une perte de l'acrophase matinale et du nadir nocturne, comme observé chez des patients consommateurs d'héroïne. La sensibilité du système corticotrope aux opioïdes pourrait être influencée par des facteurs hormonaux, génétiques et immunitaires, ce qui expliquerait les variations interindividuelles. Cette insuffisance surrénale est donc une insuffisance secondaire ou corticotrope, vraisemblablement non liée à une action directe sur les cellules surréaliennes. L'inhibition de l'axe corticotrope par les opioïdes est réversible : chez les patients exposés aux opioïdes sur une courte période (15 jours), la cortisolémie se normalise 24 heures après l'arrêt du traitement. Cette réversibilité s'accompagne souvent d'une amélioration clinique sous traitement substitutif par hydrocortisone. Il a également été suggéré de réduire la posologie et/ou d'envisager une rotation des opioïdes pour limiter cet effet indésirable (3).

Les facteurs favorisant la survenue d'une ISIO restent mal connus. **La durée du traitement** semble le facteur le plus important, notamment avec les **opioïdes à durée d'action prolongée**. **La posologie quotidienne**, exprimée en équivalent en milligrammes de morphine (EMM) a également été évoquée : une posologie de 200 EMM, voire de 60 EMM, augmenterait significativement le risque de survenue d'une ISIO (4). Certains auteurs suggèrent même qu'une posologie supérieure à 20 EMM pendant plus de 90 jours devrait motiver une surveillance des fonctions surréaliennes. La voie d'administration ne semble pas influencer la survenue de cet effet (5).

Un travail a été effectué dans la base nationale de pharmacovigilance et dans la base internationale de pharmacovigilance de l'OMS (VigiBase®) concernant les opioïdes à visée antalgique. Les données extraites de la base française se sont avérées insuffisantes pour obtenir des conclusions pertinentes (15 cas identifiés avec des cortisolémies réalisées chez 9 patients seulement). La morphine était l'opioïde le plus fréquemment utilisé (37 %), avec une posologie médiane de 60 EMM. Les délais de survenue étaient longs et très variables (médiane de 212 jours, interquartile 21-533 jours). Cependant, l'analyse de disproportionnalité réalisée dans VigiBase® a mis en évidence une disproportionnalité significative (c'est-à-dire que le nombre de cas déclarés à la pharmacovigilance excède statistiquement le nombre de cas attendus) avec tous les opioïdes par rapport à tous les

autres analgésiques non opioïdes (ROR 1,78 ; IC 95 % [1,43-2,22]) d'une part, et d'autre part, les opioïdes forts par rapport aux autres antalgiques (ROR 1,92 ; IC 95 % [1,52-2,44]. En revanche, aucune disproportionnalité significative n'a été observée pour les opioïdes faibles (ROR 1,1 ; IC 95 % [0,79-1,51]). Ces résultats ouvrent des perspectives quant aux mécanismes sous-jacents, notamment l'hypothèse **d'une plus forte affinité des opioïdes forts** pour les récepteurs opioïdes, pouvant expliquer l'incidence accrue de l'ISIO avec ces molécules, par rapport aux opioïdes faibles (6).

En conclusion, bien que non mentionnée dans les RCP, la survenue d'une ISIO est largement décrite dans la littérature, avec une prévalence élevée. Plusieurs facteurs favorisants ont été évoqués. Étant donné le grand nombre de patients traités par opioïdes, la méconnaissance de cet effet indésirable par les professionnels de santé complique la prise en charge rapide des patients et représente un enjeu majeur de santé publique.

Références :

1. RCP spécialité Skenan LP10mg. Base de données publique des médicaments, Consulté le 31/12/2024. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61227030&typedoc=R>.
2. Coluzzi F, LeQuang JAK, Sciacchitano S, Scerpa MS, Rocco M, Pergolizzi J. A Closer Look at Opioid-Induced Adrenal Insufficiency: A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 26;24(5):4575. doi: 10.3390/ijms24054575.
3. Flamarion E, Saada N, Khellaf M, Michon A, Passeron A, Pouchot J, Arlet JB, Ranque B. Insuffisance surrénale secondaire aux opioïdes : rapport de cas et synthèse de la littérature [Opioid-induced adrenal insufficiency: Case report and synthesis of the literature]. *Rev Med Interne*. 2019 Nov;40(11):758-763. French. doi: 10.1016/j.revmed.2019.07.003. Epub 2019 Aug 20.
4. Lamprecht A, Sorbello J, Jang C, Torpy DJ, Inder WJ. Secondary adrenal insufficiency and pituitary dysfunction in oral/transdermal opioid users with non-cancer pain. *Eur J Endocrinol*. 2018 Dec 1;179(6):353-362. doi: 10.1530/EJE-18-0530.
5. Kondo A, Murakami T, Fujii T, Tatsumi M, Ueda-Sakane Y, Ueda Y, Yamauchi I, Ogura M, Taura D, Inagaki N. Opioid-induced adrenal insufficiency in transdermal fentanyl treatment: a revisited diagnosis in clinical setting. *Endocr J*. 2022 Feb 28;69(2):209-215. doi: 10.1507/endocrj.EJ21-0359. Epub 2021 Sep 3.
6. Mirfendereski N, Allouchery M, Mahe J, Morel A, Lepelley M, Perault-Pochat MC. Opioid Analgesic-Associated Adrenal Insufficiency: A Dual-Approach Pharmacovigilance Study. 23th International Society Of Pharmacovigilance Annual Meeting, Montreal, 1-5 octobre 2024 in *Drug Saf*. 2024 Dec;47(12):1363-1364.

Recommandations du réseau francophone de Pharmacogénétique RNPGr pour l'utilisation du mavacamten

Dr Claire Lafay-Chebassier
Service de Pharmacologie clinique et Vigilances de Poitiers

Le mavacamten est le premier médicament de la classe des β -modulateurs de myosine cardiaque indiqué dans le traitement des cardiomyopathies hypertrophiques (CMH) symptomatiques (1). Inhibiteur sélectif, allostérique et réversible de la myosine cardiaque, il provoque un effet inotrope négatif qui permet de diminuer l'hypercontractilité rencontrée dans les CMH. Il a été autorisé par la FDA en 2022 et par l'EMA en 2023.

Ce médicament, administré par voie orale, nécessite une instauration de posologie progressive et un suivi thérapeutique rapproché du fait de sa variabilité pharmacocinétique interindividuelle et de sa marge thérapeutique étroite. Le suivi repose sur : 1/ des examens cardiologiques et 2/ sur la prise en compte du métabolisme hépatique du mavacamten pour la posologie d'instauration et la posologie maximale, ainsi

que pour les interactions médicamenteuses (1). En effet, le métabolisme hépatique du mavacamten est la principale voie d'élimination (97 %) et implique le cytochrome CYP2C19 (74 %), et dans une moindre mesure, le CYP3A4 (18 %) et le CYP2C9 (7,6 %) (1).

Afin de garantir la sécurité de tous les patients, l'EMA recommande le génotypage du CYP2C19 afin d'identifier la dose de mavacamten appropriée, c'est-à-dire une réduction de dose de mavacamten chez les métaboliseurs lents en début de traitement et une dose maximale à ne pas dépasser en cours de traitement (figure 1) (2). Les patients présentant un phénotype métaboliseur lent du CYP2C19 peuvent, en effet, être confrontés à une exposition accrue au mavacamten (jusqu'à 3 fois plus), augmentant le risque de dysfonctionnement systolique comparé aux métaboliseurs normaux (1).

Le Réseau francophone de pharmacogénétique (RNPGx) a publié une revue des données de la littérature portant sur l'association entre le phénotype CYP2C19 et les caractéristiques pharmacologiques du mavacamten ainsi que des recommandations thérapeutiques pour son utilisation en fonction du génotype CYP2C19 et CYP3A4/CYP3A5 (2). Les niveaux de recommandations sont basés sur trois critères principaux : la fonctionnalité (impact du variant sur la fonction enzymatique des cytochromes), les preuves cliniques (impact du variant sur la réponse au médicament ou la toxicité) et la présence d'un consensus d'experts.

Le génotypage des allèles CYP2C19*2 (rs4244285) et *3 (rs4986893), associés à un phénotype « métaboliseur lent » est considéré comme essentiel par le RNPGx avant d'initier un traitement par mavacamten, pour toutes les ethnies, en raison d'un niveau de preuve suffisant : fonctionnel, clinique, et recommandations de l'EMA.

D'autres recherches sont « conseillées » et « éventuellement utiles » mais ne peuvent pas être utilisées actuellement pour guider le traitement par mavacamten en raison du manque de preuves cliniques. Il s'agit notamment de la recherche de l'allèle CYP2C19*17 (rs12248560) qui, à l'état homozygote, est associé à un métabolisme ultrarapide ; celle-ci est conseillée afin de réduire la sous-exposition et d'augmenter l'efficacité du mavacamten dans ce groupe phénotypique.

Par ailleurs, en modifiant l'expression ou la fonction d'autres cytochromes impliqués dans le métabolisme du mavacamten, d'autres variants génétiques pourraient contribuer à la variabilité pharmacocinétique du mavacamten et leur recherche est considérée comme « possiblement utile » selon les circonstances cliniques. Par exemple, chez les métaboliseurs lents du CYP2C19, la recherche d'un allèle CYP3A4 déficient (CYP3A4*20, NM_017460.6:c.1461dup ou CYP3A4*22, NM_017460.5: c.522-191C>T) pourrait potentiellement avoir un impact sur la prédiction des effets indésirables ou la surveillance échocardiographique.

Enfin, la dose devra également être ajustée en fonction de la présence d'interactions médicamenteuses (figure 1). L'utilisation concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP2C19 et d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 qui inhibent les deux principales voies métaboliques du mavacamten est contre-indiquée avec le mavacamten afin d'éviter une surexposition qui pourrait provoquer une insuffisance cardiaque due à un dysfonctionnement systolique. Chez les métaboliseurs lents du CYP2C19, l'introduction d'inhibiteurs ou d'inducteurs du CYP3A4, ou la modification de leur dose, peut affecter la clairance du mavacamten et augmenter/diminuer son efficacité. Ainsi, les inhibiteurs puissants du CYP3A4 sont contre-indiqués dans ce groupe phénotypique. L'introduction ou l'augmentation de la dose d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 nécessite une adaptation de la dose de mavacamten.

En conclusion, chez les patients métaboliseurs lents du CYP2C19 (CYP2C19*2/*2, *3/*3, *2/*3), la posologie initiale recommandée est de 2,5 mg par voie orale une fois par jour. La dose maximale est de 5 mg une fois par jour. Pour les autres statuts métaboliques du CYP2C19, la posologie initiale recommandée est de 5 mg par voie orale une fois par jour. La dose maximale est de 15 mg une fois par jour. Les interactions médicamenteuses doivent être prises en compte. Des études complémentaires sont nécessaires pour affiner le suivi thérapeutique des patients en pratique clinique courante.

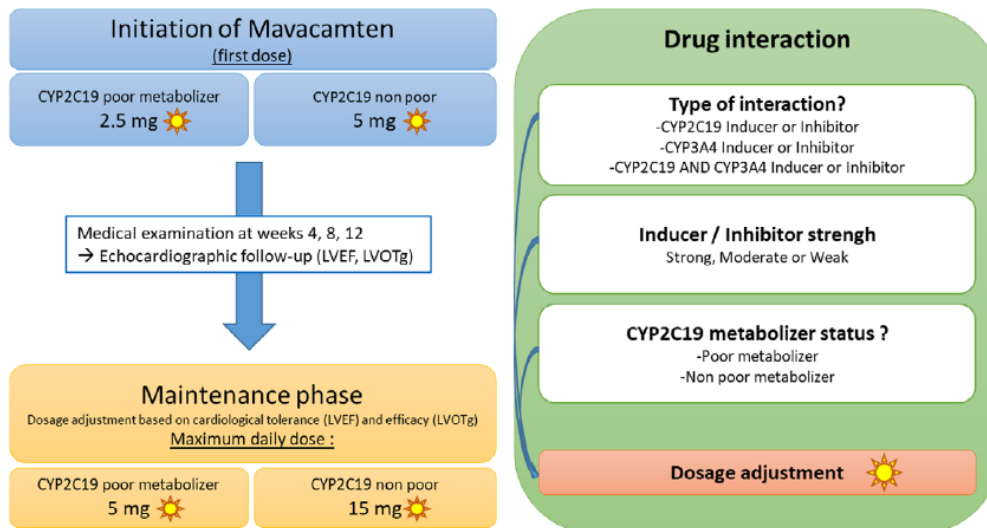


Figure 1 : Principes d'adaptation de la dose de mavacamten en fonction du statut du métaboliseur CYP2C19 et des interactions médicamenteuses.

CYP : cytochrome ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; GVTG : gradient de la voie d'écoulement du ventricule gauche (Lebreton et al., 2024).

Références :

1. Base de données publique des médicaments <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
2. Lebreton L, Boyer JC, Lafay-Chebassier C, Hennart B, Baklouti S, Cunat S, Vilquin P, Medard Y, Gautier-Veyret E, Laffite-Redondo C, Verstuyft C, Ait Tayeb AEK, Haufroid V, Wils J, Lamoureux F, Evrard A, Davaze-Schneider J, Ben-Sassi M, Picard N, Quaranta S, Ayme-Dietrich E. French-speaking network of pharmacogenetics (RNPgX) Recommendations for Clinical Use of Mavacamten. Clin Pharmacol Ther 2025 Feb;117 (2):387-397. doi: 10.1002/cpt.3502.

Fardeau économique des hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux en France : Etude IATROSTAT-ECO

Pr Marie-Laure Laroche
Centre de Pharmacovigilance de Limoges

Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance de Limoges et Besançon, en collaboration avec l'équipe Inserm UMR1098 RIGHT de Besançon, ont conduit une étude économique (IATROSTAT-ECO) pour évaluer le fardeau économique des hospitalisations liées à la survenue d'un effet indésirable médicamenteux (EIM) en France [1].

Il s'agit d'une étude complémentaire à l'étude IATROSTAT conduite précédemment par le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Cette étude de pharmacovigilance sur un échantillon d'hôpitaux publics en France avait montré une augmentation importante du nombre d'hospitalisation pour effet indésirable en lien avec la prise des médicaments (+136 %) entre 2007 et 2018. Il avait été ainsi estimé que, chaque année en France métropolitaine, environ 212 500 personnes étaient hospitalisées à cause d'un EIM dans un service court séjour de spécialités médicales du secteur public hospitalier. Il avait été aussi estimé que 16,1 % de ces EIM ayant conduit à une hospitalisation auraient pu être évités si les médicaments avaient été utilisés par les professionnels de santé et les patients conformément aux recommandations de bon usage [2].

Au cours des 10 dernières années, les effets indésirables médicamenteux sont donc devenus un motif plus fréquent d'hospitalisation en France. La durée moyenne de séjour variait selon l'effet indésirable entre 7 jours pour une hypotension artérielle à 13,6 jours pour une arythmie cardiaque. Sur la base des tarifs 2023, le coût moyen d'un patient hospitalisé pour un effet indésirable médicamenteux était de 6 000 €, variant de 600 € à 27 400 €. Ces hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux représentent environ une dépense de près de 6 000 euros par patient, avec une fourchette allant de 600 à 27 400 euros pour l'Assurance Maladie. Pour les hospitalisations pour un effet indésirable médicamenteux évitable, ce coût est de 4 500 € par patient avec une fourchette allant de 600 € à 11 000 €. L'extrapolation de ces estimations amène à des coûts médicaux totaux annuels des hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux en France, estimés à au moins 1,3 milliards € (pour des dépenses publiques totales de soins hospitaliers de 89 milliards €) et pour les hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux évitables à environ 155 millions d'euros.

Ces résultats doivent conduire à engager une réflexion approfondie pour lutter contre la iatrogénie médicamenteuse grâce à des actions de formation, d'évaluation et de prévention, en étant tous impliqués dans le bon usage des médicaments.

Références :

- 1- Laroche ML et al. Economic burden of hospital admissions for adverse drug reactions in France: The IATROSTAT-ECO study. Br J Clin Pharmacol. 2024 Oct 3. <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.16266>
- 2- Laroche ML et al. Incidence and preventability of hospital admissions for adverse drug reactions in France: A prospective observational study (IATROSTAT). Br J Clin Pharmacol. 2023 Jan;89(1):390-400. <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.15510>

Méthotrexate et atteinte hématologique

Dr Flora Charbonneau
Centre de pharmacovigilance de Limoges

Le méthotrexate (MTX) est un médicament appartenant à la classe des antimétabolites, utilisé dans divers contextes thérapeutiques pour ses effets antinéoplasiques et immunosuppresseurs. Il est administré à forte dose en oncologie, notamment pour traiter la leucémie lymphoblastique aiguë, les lymphomes et d'autres cancers, et à faible dose hebdomadaire dans les maladies inflammatoires chroniques ou auto-immunes, telles que la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis et la maladie de Crohn. Ses voies d'administration incluent la voie orale et les injections (sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, et plus rarement intrathécale).

Le mécanisme d'action du MTX repose sur son rôle d'antagoniste de l'acide folique (vitamine B9), inhibant compétitivement l'enzyme dihydrofolate réductase (DHFR). Cette inhibition bloque la synthèse de la thymine, des bases puriques (cytosine et guanine) ainsi que la méthylation de l'ADN, empêchant ainsi la division cellulaire et induisant la mort des cellules. L'effet est particulièrement marqué sur les cellules à division rapide, telles que les cellules malignes, la moelle osseuse, les cellules fœtales, ainsi que celles de l'épithélium cutané et des muqueuses.

L'incidence et la sévérité des effets indésirables du MTX sont **dose-dépendantes**. Les principaux effets toxiques incluent la **myélosuppression**, qui peut entraîner une leuco/neutropénie (voire agranulocytose), une thrombopénie et/ou une anémie, exposant les patients à un risque accru d'infections, de saignements et de fatigue. Par ailleurs, des **troubles gastro-intestinaux** sont fréquents, tels que mucites, stomatites, ulcérations buccales, nausées et vomissements. À des doses élevées, des ulcérations gastro-intestinales et des hémorragies peuvent également survenir.

Toxicité hématologique :

Les effets hématologiques du MTX nécessitent une attention particulière, car ils figurent parmi les toxicités les plus préoccupantes. Parmi eux, la pancytopenie constitue une complication rare mais potentiellement fatale. Bien que cette toxicité puisse **survenir à toutes les posologies**, elle est **plus fréquente et plus sévère avec des doses élevées**. L'anémie observée est souvent de type mégaloblastique, liée à une carence en folate, conséquence directe de l'inhibition de l'acide folique.

À faible dose, le délai d'apparition de l'atteinte hématologique est variable, pouvant survenir à **tout moment, aussi bien dans les premières semaines de traitement que tardivement après plusieurs années**.

Plusieurs facteurs augmentent le risque d'effets hématologiques sous MTX :

- **Facteurs individuels** : âge avancé ($\geq 65-70$ ans), insuffisance rénale, carence en folates non corrigée, absence de supplémentation en acide folique, dénutrition (hypoalbuminémie), ou mutations génétiques affectant la méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR).
- **Facteurs concomitants** : infections ou interactions médicamenteuses. L'association avec des médicaments ayant un effet anti-folique (comme le cotrimoxazole ou certains antiépileptiques), ou à des médicaments réduisant l'élimination rénale du MTX (AINS, acide acétylsalicylique à dose antalgique, inhibiteurs de la pompe à protons, pénicillines, etc.) doit être surveillée étroitement.
- **Erreur dans la posologie ou la fréquence des prises**, notamment une administration quotidienne accidentelle.

Il est également important de noter que des complications graves, telles qu'une pancytopenie, peuvent survenir **même en l'absence de facteurs de susceptibilité identifiés**, ce qui souligne l'importance d'une surveillance clinique et biologique rigoureuse pour tous les patients traités par MTX.

Surveillance et prévention :

La toxicité hématologique du MTX nécessite une **surveillance régulière de la numération formule sanguine (NFS)** :

- Toutes les 4 semaines pendant les 3 premiers mois ;
- Toutes les 8 à 12 semaines entre 3 et 6 mois ;
- Ensuite, toutes les 8 à 12 semaines, en fonction de la stabilité clinique et des éventuelles anomalies constatées.

La **supplémentation en acide folique ou acide folinique** est recommandée. Elle permet de réduire significativement la fréquence des effets indésirables, tout en préservant l'efficacité thérapeutique.

Pour en savoir plus sur le choix entre acide folique et acide folinique, vous pouvez consulter les articles suivants :

- « Quelle différence fait-on entre acide folique et acide folinique, et quelles sont leurs indications respectives ? » (CRPV Marseille-Provence-Corse et Nice-Alpes-Côtes d'Azur, 2016) (6) ;
- « Acide folique / acide folinique : que choisir avec le méthotrexate ? » (CRPV Lille, 2020) (7).

Références :

1. Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>
2. Buckingham R. Martindale: The Complete Drug Reference. 40th edition. London: Pharmaceutical Press; 2020. 4852 p.
3. Aronson J. Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. 16th edition. Elsevier; 2016.
4. J. Kremer. UpToDate. 2024. Major adverse effects of low-dose methotrexate. Disponible sur: https://www.uptodate.com/contents/major-adverse-effects-of-low-dose-methotrexate?search=methotrexate%20pancytop%C3%A9nie&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H4
5. CRI. Prise en charge pratique des patients sous méthotrexate: Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'affection hématologique? [Internet]. 2016. Disponible sur: https://cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/MTX-Dec2016/MTX_05.pdf
6. CRPV Marseille-Provence-Corse et Nice-Alpes-Côtes d'Azur. Quelle différence fait-on entre acide folique et acide folinique, et quelles sont leurs indications respectives? Pharmacovigilance Provence-Corse-Alpes-Côtes d'Azur. 2016;(19):4-5. Disponible sur: <https://www.omedipacacorse.fr/wp-content/uploads/2018/05/pharmacovigilance-19.pdf>
7. CRPV Lille. Acide folique / acide folinique : que choisir avec le méthotrexate? Brèves de PHARMACO-ADDICTOVIGILANCE. août 2020;(68):1. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2020/10/Breves-68.pdf>

On a lu pour vous « Que choisir : Médicaments périmés, encore actifs longtemps après ! »

Dr Hélène Géniaux
Centre de pharmacovigilance de Limoges

Une enquête d'UFC-Que Choisir publiée fin 2024 (1) révèle que de nombreux médicaments restent efficaces bien après leur date de péremption. L'analyse a porté sur 30 échantillons de paracétamol et d'ibuprofène, périmés entre 1992 et 2024, collectés auprès de consommateurs et analysés par un laboratoire. Les tests ont évalué la teneur en principe actif, indépendamment des conditions de stockage (placards, salles de bains, ou environnements extrêmes). Sur les 30 échantillons, 80 % contenaient encore au moins 90 % de leur principe actif. Les médicaments les plus anciens, parfois périmés depuis plusieurs décennies, affichaient des résultats comparables à ceux périmés plus récemment. Fait surprenant : les conditions de stockage, même parfois inadéquates, n'ont pas systématiquement affecté leur efficacité.

Surpris ? Pas du tout. Ces résultats corroborent des études internationales, notamment aux États-Unis, où le « Programme d'extension des durées de conservation » lancé en 1986 teste la durée de vie des médicaments stockés pour l'armée ou les urgences civiles. Ces tests réguliers mesurent le principe actif et recherchent des produits de dégradation. En 20 ans, la FDA a constaté que 88 % des 3 000 lots analysés, couvrant 120 types de traitements, ont vu leur durée de vie prolongée d'au moins un an, avec une moyenne de 5,5 ans (2).

Comment expliquer cela ? Les laboratoires doivent fournir des données de stabilité pour justifier la durée d'utilisation des médicaments, en les testant dans des conditions normales (25 °C, 60 % d'humidité) et extrêmes (40 °C, 75 % d'humidité). En Europe, la teneur en principe actif doit rester entre 95 % et 105 %, tandis que la FDA fixe le seuil à 90 %. Mais la date fixée ne signifie pas nécessairement que le médicament a été jugé instable après une période plus longue. En réalité, les industriels fixent souvent une durée de vie de 1 à 5 ans, un choix motivé davantage par des considérations économiques que par des contraintes techniques (3-4).

Quid des risques de toxicité ? Nuls *a priori*. Il n'y a pas de cas publié sur la toxicité humaine due à l'ingestion, l'injection ou l'application topique d'un médicament après sa date de péremption (3). Il faut remonter à 1963 pour retrouver une publication d'atteinte des tubules rénaux après l'utilisation de la tétracycline dégradée, cycline désormais retirée du marché (4).

En pratique, que pouvons-nous faire et conseiller aux patients ?

D'abord, éviter les surstocks, en vérifiant ce que l'on a déjà à la maison avant la délivrance d'une ordonnance ! Ensuite, conserver les médicaments à l'abri de la lumière et de la chaleur. Enfin, être vigilants pour certaines formes galéniques très spécifiques comme les liquides en conditionnement multi-doses ou les pommades, pour lesquelles une hygiène scrupuleuse dans la manipulation est nécessaire. Enfin, les collyres, une fois ouverts, ont une durée d'utilisation limitée qu'il convient de respecter.

Cette obsolescence programmée a des impacts économiques et environnementaux majeurs. Chaque année, les hôpitaux, les particuliers et la Sécurité sociale gaspillent des millions d'euros en jetant des médicaments encore valides. Aux États-Unis, un hôpital de taille moyenne rapporte 200 000 \$ de pertes annuelles liées à ces pratiques. En France, la question de l'extension des dates de péremption devient cruciale face aux pénuries de médicaments comme le paracétamol ou l'amoxicilline pédiatrique, qui se multiplient depuis quelques années.

Pour répondre à ces enjeux, l'ANSM collabore avec les industriels pour prolonger les dates de péremption. Cependant, ces derniers invoquent des arguments esthétiques discutables liés à l'apparence des emballages, freinant les avancées. Une approche plus rationnelle s'impose pour aligner les normes de conservation sur les réalités scientifiques et limiter le gaspillage.

Références :

1. "Médicaments périmés : encore actifs longtemps après." Que Choisir, 19 septembre 2024 <https://www.quechoisir.org/enquete-medicaments-perimes-encore-actifs-longtemps-apres-n131086/>
2. Lyon RC et al. Stability profiles of drug products extended beyond labeled expiration dates. J Pharm Sci. 2006;95:1549-1560
3. Drugs Past Their Expiration Date. JAMA. 2016 ;315 :510-1
4. Iserson KV. Should We Use Expired Drugs When Necessary? J Emerg Med. 2021 ;60 :669-673
5. Frimpter G et al. Reversible "Fanconi syndrome" caused by degraded tetracycline. JAMA. 1963;184: 111-113.

RÉPONSE

Une patiente de 20 ans, sans antécédents médicaux particuliers, est porteuse d'un implant contraceptif Nexplanon® 68 mg (étonogestrel) depuis Janvier, cliniquement mal toléré (bouffées de chaleur et ménorragies). Dans ce contexte, le retrait de l'implant est planifié pour Juillet, avec introduction le 1^{er} Avril d'une contraception orale par Leelo Continu® 100 µg (lévonorgestrel) / 20 µg (éthinyloestradiol) afin de réguler les cycles menstruels de la patiente. 15 jours plus tard, elle consulte son médecin traitant devant la survenue d'un érythème noueux bilatéral des membres inférieurs pour lequel elle sera hospitalisée fin Mai afin de réaliser le bilan étiologique que voici :

- Pas de signe clinique infectieux ou de contage récent à l'interrogatoire
- Bilan biologique sans particularité, avec notamment absence de syndrome inflammatoire biologique et Electrophorèse des Protéines plasmatiques sans anomalie
- Radiographie thoracique normale
- Sérologies VHB, VHC et coprocultures négatives

Un traitement symptomatique par paracétamol et ibuprofène a été mis en place, puis l'implant progestatif a été retiré, avec diminution progressive des signes cutanés.

Que pensez-vous de l'implication des contraceptifs dans la survenue de l'érythème noueux ?

Dr Virginie Fulda, Flavie Pierre, Centre de Pharmacovigilance de Bordeaux

L'érythème noueux est une panniculite, c'est-à-dire une inflammation de la graisse sous-cutanée, de mécanisme inconnu mais probablement due à une réaction immunitaire. Sur le plan clinique, elle se caractérise par la survenue de nouures (nodules sous-cutanés) fermes, érythémateuses et généralement douloureuses, le plus souvent au niveau des membres inférieurs, notamment en pré-tibial.

Les étiologies les plus fréquemment en cause sont, entre autres, les infections à streptocoque et la sarcoïdose, mais on retrouve également la tuberculose, ou encore les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Par ailleurs, un érythème noueux peut aussi survenir à l'occasion d'une grossesse ou sous contraception orale, sans précision sur les types de contraceptions orales impliquées, mais les données de la littérature, y compris les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP), ne sont pas homogènes sur l'implication possible de ces hormones et des contraceptifs hormonaux dans l'érythème noueux (1-3).

Si l'on s'intéresse aux RCP des contraceptifs reçus par la patiente, l'érythème noueux est décrit comme étant un effet indésirable de survenue rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) pour Leelo Continu® (lévonorgestrel, éthinyloestradiol) tandis qu'il n'est pas mentionné pour Nexplanon® (1) (étonogestrel).

Ces disparités posent question sur l'implication des oestrogènes et des progestatifs dans le mécanisme de l'érythème noueux.

Sa survenue a été largement décrite chez certaines femmes au cours de la grossesse ou encore lors de l'introduction d'une contraception oestroprogestative, avec parfois un schéma stéréotypé de récurrence à chaque nouvelle grossesse ou reprise de la contraception (4).

La littérature rapporte des cas impliquant des contraceptifs mettant spécifiquement en cause les progestatifs comme celui d'une jeune femme ayant présenté un érythème noueux quelques semaines après introduction d'une contraception oestroprogestative contenant de la noréthistérone, alors que sa précédente contraception avec le même œstrogène n'avait conduit à aucune complication (5). Un autre article rapporte la survenue d'un érythème noueux chez une femme enceinte traitée quotidiennement par injections intramusculaires de progestérone dans un contexte de procréation médicalement assistée (6). Dans les deux cas, une régression totale de la symptomatologie a été observée à l'arrêt des traitements. Les auteurs mettent ici en avant l'implication possible, non pas d'une variation des concentrations hormonales brutes, mais plutôt d'une modification du rapport progestérone / oestrogène (2).

Néanmoins, ces hormones et leur concentration ne sont probablement pas directement en cause, mais plus certainement à l'origine d'un terrain propice aux réactions immunitaires pouvant permettre par la suite la survenue d'un érythème noueux (3).

Certains auteurs s'accordent à dire qu'il existerait une susceptibilité plus importante en lien avec une variation des concentrations sanguines d'oestrogène et de progestérone, pouvant être modifiées de façon endogène (grossesse) ou bien exogène (contraceptifs). En outre, il est intéressant de noter que les femmes, notamment celles en période d'activité ovarienne, sont plus sujettes à l'apparition d'un érythème noueux toutes causes confondues (7).

Références :

1. Base de données publique des médicaments <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
2. Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. (Electronic version), Merative Micromedex, 2024
3. Aronson JK. Meyler's side effects of drugs, 16th ed. Amsterdam : Elsevier, 2016
4. Bombardieri S, Munno OD, Di Punzio C, Pasero G. Erythema nodosum associated with pregnancy and oral contraceptives. Br Med J. 1977 Jun 11;1(6075):1509-10.
5. Min MS, Fischer R, Fournier JB. Unilateral Erythema Nodosum following Norethindrone Acetate, Ethinyl Estradiol, and Ferrous Fumarate Combination Therapy. Case Rep Obstet Gynecol. 2016;2016:5726416
6. Jeon HC, Choi M, Paik SH, Na SJ, Lee JH, Cho S. A Case of Assisted Reproductive Therapy-induced Erythema Nodosum. Ann Dermatol. 2011 Aug;23(3):362-4
7. Psychos DN, Voulgari PV, Skopouli FN, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Erythema nodosum: the underlying conditions. Clin Rheumatol. 2000;19(3):212-6.

CONTACT

CRPV de Limoges - CHU -
Centre de Biologie et de Recherche en Santé
2, avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex

Tél. : 05 55 05 67 43

Fax : 05 55 05 62 98

Courriel :

pharmacovigilance@chu-limoges.fr

Retrouvez-nous sur le SITE INTERNET :

<https://www.rfcrpv.fr/>

Pour s'inscrire ou se désinscrire de la lettre
d'information

pharmacovigilance@chu-limoges.fr

Conformément à loi Informatique et Liberté du 06/01/1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données vous concernant (Articles 39 et 40).

CONTACT

CRPV de Bordeaux -
Hôpital Pellegrin - Bât 1A Nord
CHU Bordeaux
33076 Bordeaux Cedex

Tél : 05 56 79 55 08

Fax : 05 57 57 46 60

Courriel :

pharmacovigilance@u-bordeaux.fr
pharmacovigilance@chu-bordeaux.fr

Site internet :

<https://www.pharmacobx.fr/equipes/centre-regional-pharmacovigilance-crpv>

CONTACT

CRPV de Poitiers
Vie La Santé, Porte 5, 1^{er} Etage
CHU Poitiers
86021 Poitiers Cedex

Tél : 05 49 44 38 36 (LD)

Fax : 05 49 44 38 45

Courriel :

pharmaco.clin@chu-poitiers.fr

Les Centres de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments de Bordeaux, Limoges et Poitiers ont pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance dont ils dépendent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011).