



Pertes
d'empreintes
digitales et
médicaments.

P.2

Recommandations
pour la prévention
et la gestion des
effets indésirables
des traitements
oraux des cancers
en hématologie

P.2

Médicaments
contre la toux et
antihistaminique
s : attention à la
défonce !

P.3

Précipitation de
ceftriaxone avec
les solutions
contenant du
calcium :
prudence !

P.3

Médicaments
chez un homme
ayant un désir de
paternité

P.4

Abonnez-vous à notre bulletin sur
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/bulletin-dinformation>



Marie-Laure Laroche

Parfois la justice interroge les pharmacologues sur les effets possibles des médicaments dans des situations répréhensibles. Imaginez si un médicament pouvait effacer les empreintes digitales ? Peut-on détourner certains médicaments, parfois en vente libre, pour un bon cocktail d'évasion ? Ce bulletin reprend quelques situations qui illustrent ce propos.

Dans ce numéro, notre implication pour le bon usage du médicament nous amène à souligner l'excellence du document de l'INCa sur les recommandations pour la prévention et la gestion des effets indésirables des anticancéreux oraux en hématologie. Nous rappelons aussi le bon usage de la ceftriaxone avec les solutions contenant du calcium afin d'éviter des précipitations de sels de calcium dans la perfusion aux conséquences parfois graves en particulier chez le nouveau-né et le prématuré.

Enfin, nous poursuivons notre série d'information sur les médicaments au cours de la grossesse en abordant le problème de l'exposition paternelle aux médicaments.

Bonne rentrée et bonne lecture à tous,

L'énigme du mois

Quel est le délai minimal entre une vaccination par vaccin vivant et la mise en place d'un traitement immunosuppresseur ?



Muriel Grau

Pertes d'empreintes digitales et médicaments !

Hélène Géniaux

Des cas de perte d'empreintes digitales après une chimiothérapie avec la capécitabine, le paclitaxel ou plus récemment le bévacizumab sont retrouvés dans la littérature (1-4). La perte d'empreintes survient systématiquement après un syndrome main-pied. Ce syndrome, appelé aussi « érythème acral », est une affection cutanée inflammatoire associant rougeur, gonflement, douleur et troubles sensitifs au niveau des mains et des pieds, qui est parfois persistante sans que le caractère définitif ne soit précisé. La « découverte » de la perte des empreintes digitales est en général fortuite à l'occasion d'un passage en douane ou d'une transaction bancaire. Ainsi, en avril 2015, Chavarri-Guerra *et al.* rapportaient le cas d'une femme de 65 ans, qui s'était vue refuser une transaction bancaire devant des empreintes digitales non reconnaissables (1). (cf. photos). Elle était traitée depuis 3 mois par capécitabine et bevacizumab. Au cours du premier cycle de chimiothérapie, elle avait développé un syndrome main-pied initialement traité localement. Les troubles cutanés s'étaient aggravés lors de la 3^e cure, limitant les activités quotidiennes. A la suite de cette manifestation cutanée, on constatait une perte des empreintes digitales. La patiente avait finalement convaincu sa banque avec une lettre de son cancérologue attestant la possible responsabilité de la chimiothérapie. Un autre cas concernait un homme 62 ans traité par capécitabine pour un cancer du nasopharynx qui s'était retrouvé bloqué à la douane de l'aéroport par des agents de l'immigration américaine qui ne parvenaient pas à lire ses empreintes digitales (2) !



Source : NEJM, avril 2015

Références

1. Chavarri-Guerra *et al.* Images in clinical medicine. Loss of fingerprints. *N Engl J Med.* 2015 ; 16: 372
2. Wong M *et al.* Travel warning with capecitabine *Ann Oncol.* 2009 ; 20 :1281
3. Al-Ahwal M Chemotherapy and fingerprint loss: beyond cosmetic. *Oncologist.* 2012;17 : 291-3
4. Azadeh P *et al.* Paclitaxel-Induced Fingerprints Loss. *Ann Pharmacother.* 2014 ; 48 : 1249-1250.

Recommandations pour la prévention et la gestion des effets indésirables des traitements oraux des cancers en hématologie.

Claire Filloux

Un travail pluridisciplinaire a été réalisé par l'Institut National du Cancer (INCa) dans le but de faciliter la prise en charge des patients recevant des traitements oraux du cancer.

Les premières recommandations sur les anticancéreux par voie orale en hématologie viennent d'être élaborées. Elles concernent 9 molécules dont 6 appartiennent à la classe des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) et 3 sont des immunomodulateurs (thalidomide, lénalidomide et pomalidomide), également appelés IMiD ou analogues du thalidomide.

Parmi les ITK, 5 sont des médicaments ciblant BCR-ABL (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib) et un médicament ciblant JAK, le ruxolitinib.

Ces recommandations sont destinées aux équipes hospitalières dès l'instauration du traitement puis à l'ensemble des autres professionnels de santé (médecin traitant, pharmacien, infirmier, *etc.*) qui accompagnent le patient. Elles permettent de diffuser des informations de bon usage, des signaux d'alerte et les conduites à tenir afin de favoriser l'observance au traitement et de préparer le patient à la survenue possible d'effets indésirables liés aux ITK ou aux IMiD.

Les associations de patients ont aussi apporté leur contribution à l'élaboration de ces recommandations. Elles ont permis d'émettre des avis sur le sujet en participant à une enquête sur les retours d'expérience des patients de manière à optimiser la qualité de vie pendant et après le traitement.

<http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Anticancereux-par-voie-orale>

Médicaments contre la toux et antihistaminiques : attention à la « défonce » !

Claire Filloux

Certains médicaments antitussifs à prescription médicale facultative sont susceptibles de faire l'objet d'un **détournement d'usage**.

Ainsi, il convient d'être attentif aux ventes de **sirops contenant de la codéine** tels Euphon®, Néocodion®, Tussipax®, *etc.* Les effets psychotropes de cet opiacé sont de type **euphorie, hallucinations, excitation**. Pour masquer les effets indésirables de la codéine (réaction cutanée allergique, prurit en cas de surdosage), certains adolescents ou jeunes adultes en quête de sensations, associent des antihistaminiques accessibles sans ordonnance, à leur sirop antitussif pour confectionner une boisson excitante. C'est la **prométhazine** contenue dans le Phénergan® (sous forme de comprimés écrasés ou de sirop) ou dans les sirops Fluisedal®, Rhinathiol® prométhazine, Tussisédal® qui a leur préférence car il s'agit d'un **antihistaminique H1 sédatif dont la surconsommation peut entraîner elle aussi une euphorie, des hallucinations visuelles et tactiles, une désorientation** potentialisant probablement, comme chez l'animal, les effets euphorisants d'autres drogues. Cet antihistaminique peut même provoquer une tachycardie, une mydriase. Dans un but récréatif les jeunes gens préparent de véritables cocktails dont la recette est venue des Etats-Unis et circule sur Internet. Il s'agit d'un **mélange de sirops « codéinés », d'alcool, de prométhazine et de sodas, dénommé « Purple Drank »** à cause de sa couleur violette, en vogue dans les soirées « défonce ».

Le **dextrométhorphan**e, dérivé morphinique antitussif d'action centrale présente des similitudes pharmacologiques avec la phencyclidine et la kétamine. La posologie maximale antitussive est de 30 mg par prise chez l'adulte. A hautes doses, 200 mg à 400 mg (voire jusqu'à 1000 mg), ses **propriétés hallucinogènes** en font un produit susceptible d'être détourné de son usage à des fins récréatives. Il est alors plutôt utilisé sous forme de comprimé, capsule ou gélule car cette galénique permet de masquer le goût amer du dextrométhorphan en sirop qu'il faudrait ingérer en très grande quantité.

Ces premières expériences adolescentes avec des dérivés opiacés, substances potentielles d'initiation à la toxicomanie sont à prendre au sérieux. Il convient de se méfier de l'impression de « légalité » liée à l'usage de ces antitussifs, de l'impression de sécurité du fait de leur obtention *via* le réseau pharmaceutique et du « leurre » facile à l'égard des parents.

Précipitation de ceftriaxone avec les solutions contenant du calcium : prudence !

Hélène Géniaux

Le Centre régional de pharmacovigilance a récemment été sollicité face à un cas de formation de cristaux dans la tubulure lors du passage en intraveineux de ROCEPHINE (ceftriaxone), après une solution pour perfusion (PLASMALYTE 4 G5 VIAFLO) chez un enfant.

Des **précipitations** de ceftriaxone sous forme de sels de calcium sont observées avec des solutions injectables contenant du calcium, tout particulièrement chez les prématurés et les nouveau-nés à terme. Les monographies des spécialités intraveineuses de ceftriaxone précisent bien que, chez le **nourrisson, l'enfant ou l'adulte, la ceftriaxone sodique ne doit pas être mélangée à des solutions contenant du calcium**.

Les conséquences de cette incompatibilité peuvent être graves puisque la formation du précipité cristallin peut avoir lieu dans la tubulure et/ou le parenchyme pulmonaire ou rénal. Ouverte en 2002 à la suite du décès d'un nouveau-né, une enquête de pharmacovigilance avait confirmé que, du fait de son risque de précipitation avec les sels de calcium, la ceftriaxone peut être à l'origine :

- d'**accidents graves voire fatals chez le nouveau-né et le prématuré**,
- de **lithiases biliaires et rénales**, plus particulièrement chez le nourrisson et l'enfant.

Les principaux facteurs de risque identifiés chez le nouveau-né résident en :

- un **faible volume sanguin** (80 ml/kg) favorisant la présence des 2 substances à concentration élevée qui précipitent,
- une **demi-vie de la ceftriaxone** trois à quatre fois **plus élevée** que chez l'adulte,
- une **nécessité d'apports constants de gluconate de calcium** chez le prématuré.

Enfin, lorsque des solutions de calcium sont administrées, il est recommandé de **perfuser la ceftriaxone par une voie séparée** et dans une **période de temps pendant laquelle n'est pas administré le calcium**, même si les voies d'abord sont différentes.

Médicaments chez un homme ayant un désir de paternité

Anne Coubret

Environ 25% à 30% des pères reçoivent des médicaments avant la conception, un grand nombre en reçoit aussi au cours de la grossesse de leur partenaire. Toutefois, le retentissement sur la conception de l'exposition paternelle aux médicaments est encore mal évalué.

En théorie, le risque mutagène, clastogène et tératogène ne peut être complètement exclu chez l'homme lors d'une exposition médicamenteuse. Une étude descriptive récente à partir des données recueillies dans la base Terappel (base française de recueil d'observations de grossesses exposées aux médicaments) ne révèle pas de données inquiétantes sur les issues de grossesse en cas d'exposition paternelle. Toutefois, des études de plus grande envergure ou plus spécifiques sont encore nécessaires pour conclure.

Quoi qu'il en soit, lorsqu'un homme prenant des médicaments exprime un désir de paternité, l'attitude à adopter va dépendre de la période d'exposition par rapport à la conception et des risques engendrés.

Avant la conception :

- certains médicaments entraînent soit une **baisse de la libido et/ou une impuissance** comme les neuroleptiques, soit des **troubles de la fertilité par altération des fonctions testiculaires et de la spermatogenèse** (médicaments gonadotoxiques), comme les cytotoxiques, la colchicine, ou la testostérone... On peut alors prendre des mesures de protection de la fertilité chez l'homme : réaliser une **autoconservation de sperme** ou une **biopsie testiculaire** chez l'homme post-pubère **avant le début du traitement**.

- d'autres médicaments - comme certains antinéoplasiques, immunosuppresseurs ou antiviraux - peuvent entraîner des mutations génétiques, des modifications épigénétiques ou des anomalies chromosomiques du spermatozoïde fécondant ou en amont, sur les spermatogonies. Par conséquent, l'expression d'un ou des gènes pourrait être modifiée. Dans ce cas, il ne faut **pas concevoir pendant la durée du traitement et pendant au moins 1 cycle de spermatogenèse (3 mois)** (certains auteurs préconisent 2 cycles, soit 6 mois) après l'arrêt du traitement.

Après la conception :

- si le médicament est tératogène, on peut supposer que la présence de toxique dans le liquide séminal et un passage systémique maternel au travers de la muqueuse vaginale pourrait exposer l'embryon à un **risque malformatif**. Dans ce cas, la **quantité de produit retrouvée dans le sperme est très faible** mais comme il n'est pas possible de déterminer une concentration plasmatique maternelle minimale sans risque malformatif pour l'embryon, on recommande au père d'**utiliser des préservatifs par mesure de précaution**.

L'idéal, si cela est possible, serait d'éviter la consommation par l'homme de médicaments potentiellement à risque lors d'un désir de procréation et pendant toute la durée de la grossesse de la partenaire jusqu'à l'accouchement.

Dans tous les cas, si vous avez une interrogation sur la conduite à tenir, contactez le centre de pharmacovigilance et d'information sur les médicaments.

RÉPONSE AU

Petit problème de pharmacovigilance de juillet 2015

QUESTION :

Madame X, 52 ans est traitée depuis 4 mois par Peginterféron alfa-2b et ribavirine pour une hépatite C. Devant un tableau de syndrome dépressif, elle a commencé un traitement par fluoxétine 20 mg/j depuis 6 semaines. Elle signale depuis 1 mois, la survenue d'hématomes au niveau des membres en l'absence de tout traumatisme. La numération formule sanguine est normale, il n'y pas de thrombopénie, le TCA et le TP sont normaux.

Qu'en pensez-vous ?



REPONSE :

La fluoxétine est un antidépresseur de la famille des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS). Les IRS ainsi que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa), ont été mis en cause dans la survenue d'hématomes spontanées/ecchymoses, métrorragies, saignements vaginaux, hématurie, saignements gastro-intestinaux, saignements cutanéomuqueux, hémorragie cérébrale. Ces signes peuvent parfois être accompagnés d'une modification des paramètres de la coagulation (allongement du temps de saignement et, plus rarement, allongement du temps de prothrombine, allongement du temps de céphaline activée) et d'une thrombopénie, mais le bilan est généralement normal, dans le cas de manifestations hémorragiques bénignes.

Le délai d'apparition de ces manifestations hémorragiques varie entre 24 heures et un an après le début du traitement, mais dans la majorité des cas, les signes surviennent au cours des premiers mois de traitement. L'évolution, dans la majorité des cas, tend vers une résolution des signes à l'arrêt du traitement, mais parfois après une seule diminution de posologie, avec des délais de guérison variant de 2 jours à 2 mois selon les publications. Dans certains cas, on a pu observer une diminution de la fréquence des saignements malgré la poursuite du traitement. Quelques cas de réapparition des troubles hémorragiques lors du changement d'un IRS pour un autre sont rapportés dans la littérature.

La survenue de ces effets serait liée à la fonction sérotoninergique des ces molécules, qui intervient dans l'agrégation plaquettaire. Les IRS en inhibant la capture de la sérotonine par les plaquettes entraîneraient une déplétion intraplaquettaire de sérotonine. La potentialisation de l'agrégation plaquettaire par la libération de sérotonine serait alors défectueuse.

Hélène Géniaux

NOUVEAU

Déclarez-nous vos effets indésirables sur
www.pharmacovigilance-limoges.fr



Centre régional de
PHARMACOVIGILANCE
de Limoges

Le Centre de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments a pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

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

CONTACT

CRPV de Limoges - Hôpital Dupuytren - 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

NOTRE SITE INTERNET : www.pharmacovigilance-limoges.fr