



# VigipharmAmiens



| SOMMAIRE  | PAGE |
|---|------|
| <b>1. SAVOIR COMMUNIQUER SUR LE CHANGEMENT DE FORMULATION DU LEVOTHYROX®</b>  | 3    |
| <b>2. INFOS DE L'ANSM, DE L'EMA, DE LA FDA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b>   |      |
| A- Le Ginkor Fort® ne pas doit pas prescrit au cours de la grossesse et de l'allaitement. Tenir compte par ailleurs du risque hémorragique de ce médicament | 4    |
| B- Trimébutine (Débridat®, génériques) maintenant contre-indiquée chez l'enfant de moins de 2 ans et avec des indications restreintes par ailleurs          | 4    |
| C- Nécessité de vérifier le statut sérologique VHB avant de prescrire l'ibrutinib (Imbruvica®)  | 5    |
| D- Mise en garde sur le risque de confusion entre le médicament (Lytos®) et le complément alimentaire (Lithos®)   | 5    |
| <b>3. QUELQUES ECHOS DES DERNIERES JOURNEES NATIONALES DE PHARMACOVIGILANCE</b>   | 6    |
| <b>4. QUELS SONT LES FACTEURS CONNUS COMME POUVANT MODIFIER L'ABSORPTION DIGESTIVE DE LA LEVOTHYROXINE ?</b>  | 8    |
| <b>5. UN RAPPORT DE LA CNAMTS, DE L'INSERM ET DE L'ANSM SUR LES NOUVELLES UTILISATIONS DU BACLOFENE. DES MODIFICATIONS DE SES CONDITIONS D'UTILISATION</b>  | 10   |
| <b>6. REFLETS DE LA LITTERATURE</b>   | 11   |

**Rappel :** Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien ayant constaté un effet indésirable doit en faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance, Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer (Article R5121-161 du CSP).

Les anciens numéros sont disponibles sur notre site web :

<http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens>

Pour les références citées dans les reflets de la littérature : <https://www.zotero.org/vigipharmamiens/items>

***Rappel : 15<sup>ème</sup> Journée Régionale de Pharmacovigilance sur le thème central des Interactions Médicamenteuses le 19 octobre 2017***



**CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE**  
 CHU Amiens Picardie Hôpital Sud 80054 AMIENS CEDEX 1  
 Tél : 03 22 08 70 96 / 03 22 08 70 92 Fax : 03 22 08 70 95  
 Courriel : pharmacovigilance@chu-amiens.fr



Rédacteur en chef : Pr. M. ANDRÉJAK. Ont participé à ce numéro : K. Masmoudi, C. Gonzalez, V. Gras, H. Masson, J. Moragny.

Site internet et archives : [www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens](http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens)

La revue VIGIPHARMAMIENS est élaborée sans financement externe et sans conflit d'intérêt.



## Interactions médicamenteuses

**Judi 19 Octobre 2017**  
**de 8h15 à 17h**

Amphithéâtre des Instituts de Formation et des Écoles  
 CHU Amiens Picardie - Site Sud  
 Entrée Secondaire  
 Rond-point sud - Route de Conty  
 Amiens

Comité d'organisation :  
 Dr Kamel MASMOUDI, Pr Michel ANDREJAK,  
 Dr Valérie GRAS, Dr Youssef BENNIS



**INSCRIPTION :**  
 Journeepharmacovigilance.limequery.com  
 Date limite d'inscription : 2 octobre 2017



**RENSEIGNEMENTS :**  
 Centre Régional de Pharmacovigilance  
 Téléphone : 03 22 08 70 92  
 journeepharmacovigilance@chu-amiens.fr



### MATIN

**8H15 : ACCUEIL DES PARTICIPANTS**

**8H45** - Ouverture de la journée

**9H** - Implications des cytochromes et des transporteurs dans les interactions médicamenteuses  
 Pr Laurent Becquemont, AHPH, Hôpital Bicêtre

**10H** - Quelles interactions lors de l'absorption digestive des médicaments ?  
 Dr Youssef Bennis, CHU Amiens-Picardie

**10H30 - PAUSE CAFÉ**

**11H** - Quelles interactions lors de l'élimination rénale des médicaments ?  
 Dr Claire Presne, CHU Amiens-Picardie

**11H30** - Vos cas cliniques

**12H30 DÉJEUNER**

### APRÈS-MIDI

**14H** - Mécanismes généraux des interactions de type pharmacodynamique  
 Pr Michel Andréjak, CHU Amiens-Picardie

**14H10** - Exemples d'interactions pouvant être responsables de dyskaliémie  
 Dr Sophie Liabeuf, CHU Amiens-Picardie

**14H25** - Exemples d'interactions pouvant être responsables de variations de la pression artérielle  
 Dr Julien Moragny, CHU Amiens-Picardie

**14H40** - Exemples d'interactions pouvant être responsables de troubles de la vigilance  
 Dr Kamel Masmoudi, CHU Amiens-Picardie

**14H55** - Exemples d'interactions pouvant être responsables d'un syndrome atropinique  
 Dr Céline Gonzalez, CHU Amiens-Picardie

**15H10** - Vos cas cliniques

**16H10** - Une année de pharmacovigilance (2016-2017)  
 L'équipe du Centre Régional de Pharmacovigilance

## **1- SAVOIR COMMUNIQUER SUR LE CHANGEMENT DE FORMULATION DU LEVOTHYROX®**

Nous avons évoqué dans VigipharmAmiens de mars dernier le changement de formulation des comprimés sécables de Lévothyrox®. Celui-ci avait deux objectifs :

1- permettre une meilleure stabilité de la teneur en principe actif (la lévothyroxine est connue pour sa marge thérapeutique étroite et les variations possibles des taux circulants chez certains patients) par l'acide citrique, substance présente dans l'alimentation.

2- supprimer le lactose, excipient à effet notoire (remplacé par de faibles doses de mannitol, doses dépourvues d'effet notoire).

Cette nouvelle forme, après vérification par deux études, de sa bioéquivalence en ce qui concerne les taux de lévothyroxine, a remplacé l'ancienne forme du Lévothyrox® à partir de mars 2017. Il était demandé de réaliser un dosage de TSH dans les 4 à 8 semaines après le changement de forme au moins pour certains patients [ceux traités pour un cancer de la thyroïde, présentant une pathologie cardiovasculaire, les enfants, les personnes âgées ainsi que les femmes enceintes (pour elles dans les 4 premières semaines)].

La nouvelle forme pouvait être distinguée de l'ancienne par une différence de couleur des boîtes et des blisters. Il était demandé que les patients soient informés de ces modifications et terminent leur stock d'anciennes boîtes avant de passer à celles correspondant à la nouvelle formule.

Il apparaît que cette information n'a peut-être pas été systématique tant de la part des prescripteurs (qui ont reçu la lettre de l'ANSM et des laboratoires Merck datée du 27/02) que des pharmaciens lors de la délivrance du produit. De nombreux patients ont, semble-t-il, été surpris par ce changement avec des boîtes différentes de celles qu'ils connaissaient jusque-là et lui ont attribué (à tort ou à raison ?) des troubles qu'ils ressentaient (fatigue, vertiges, perte de cheveux...), troubles qui pourraient éventuellement correspondre à un passage en dysthyroïdie.

Une pétition a alors circulé pour réclamer le retour à l'ancienne formulation et déplorer la communication insuffisante sur ce changement.

Il convient de rappeler **l'importance d'une INFORMATION DES PATIENTS** sur de tels changements concernant un traitement pris au long cours en indiquant que la molécule active, la lévothyroxine reste inchangée et qu'une vérification de la bonne adaptation de la dose (qui peut être assez variable chez certains patients même sans changement de la forme pharmaceutique) peut s'imposer.

La nécessité possible d'une modification des doses était connue avec l'ancienne formulation... et était un des éléments qui avait justifié son changement (pour améliorer la stabilité de la teneur en lévothyroxine tout au long de la conservation du médicament) ce qui nécessite des contrôles réguliers du taux de TSH à un rythme adapté à chaque patient.

Les symptômes associés à des taux excessifs de lévothyroxine (correspondant à un état d'hyperthyroïdie) ou insuffisants (hypothyroïdie) ne sont pas très spécifiques et sont assez variables d'un patient à un autre. Parmi les plus caractéristiques :

- symptômes pouvant être liés à un état d'hypothyroïdie : fatigue inhabituelle, constipation, sensation de « ralentissement » général...

- symptômes pouvant être liés à un état d'hyperthyroïdie : sueurs, tachycardie, sensation d'excitation...

**Ces symptômes ne sont pas spécifiques et leur survenue doit systématiquement faire réaliser un dosage de TSH.**

Les patients qui ressentent de nouveaux symptômes, qu'ils apparaissent dans les suites du changement de formulation ou non **doivent consulter leur médecin** lequel **devra demander un dosage de TSH.**

Un message important à donner est de ne **jamais** arrêter le traitement sans avis médical.

Une mise à jour du document questions-réponses a été proposée à ce sujet par l'ANSM (1).

De nombreuses notifications d'effets indésirables attribués au Lévothyrox® nouvelle formule nous parviennent actuellement (le plus souvent alors qu'il n'y a pas eu de consultation du médecin et a fortiori de dosage de TSH) et seront analysées comme toute déclaration de pharmacovigilance (avec si nécessaire des demandes d'informations complémentaires).

Il a par ailleurs été rappelé qu'il ne fallait reporter la prescription de Lévothyrox vers la forme gouttes (L-thyroxine SERB) qui doit être réservée aux enfants de moins de 8 ans et aux personnes ayant des troubles de déglutition pour lesquels il n'existe pas d'alternative.

Dans ce numéro de VigipharmAmiens, est évoquée une revue générale de facteurs démontrés comme pouvant modifier l'absorption digestive de la lévothyroxine.

1- Questions/réponses. Lévothyrox : changement de formule et de couleurs des boîtes et des blisters. ANSM, Août 2017.

Texte relu et approuvé par Madame le Pr Rachel Desaillood du service d'Endocrinologie du CHU d'Amiens.

## **2- INFOS DE L'ANSM, DE L'EMA, DE LA FDA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

### **A- Le Ginkor Fort® ne doit pas être prescrit au cours de la grossesse et de l'allaitement. Tenir compte par ailleurs du risque hémorragique de ce médicament**

Le Ginkor Fort® (association de Ginkgo biloba, d'heptaminol et de troxérutine) a des indications dans le traitement des symptômes associés à une insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primodécubitus...) et des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

Après réévaluation des données de sécurité et d'efficacité, il est demandé (modification du RCP justifiées par les effets vasoconstricteurs de l'heptaminol et anti-agrégants plaquettaires du ginkgo biloba) :

- **De ne pas l'utiliser au cours de la grossesse et de l'allaitement**
- **De l'utiliser avec prudence en cas de terrain à risque hémorragique et/ou de traitement anticoagulant ou anti-agrégant plaquettaire** (et d'interrompre ce traitement 3 à 4 jours avant une intervention chirurgicale)

Dans le RCP, sont ajoutés parmi les effets indésirables de ce médicament : hypertension et très rares réactions anaphylactiques.

Au niveau des interactions, il est par ailleurs signalé qu'une étude a montré une augmentation de la concentration au pic de la **nifédipine** (jusqu'à + 100%) avec vertiges et bouffées de chaleur et que, par ailleurs, il est déconseillé d'utiliser le Ginkor Fort ® en association avec l'**éfavirenz** (Sustiva®, ...) du fait d'une diminution des concentrations de cet anti-VIH.

Lettre aux professionnels de santé. Ginkor Fort. Ne pas utiliser pendant la grossesse et l'allaitement. Mises à jour des informations sur les interactions médicamenteuses et les effets indésirables. ANSM 25 juillet 2017.

### **B- Trimébutine (Débridat ®, génériques) maintenant contre indiquée chez l'enfant de moins de 2 ans et avec des indications restreintes par ailleurs**

Dans le cadre de la réévaluation des médicaments dont l'AMM a été octroyée avant 2005 selon une procédure nationale, le profil de pharmacovigilance de cet antispasmodique musculotrope autorisé depuis les années 70 a été revu.

Celui-ci est dominé par des **effets cutanés et immuno-allergiques**. Des effets neurologiques (sommolence, convulsions) et cardiaques (bradycardie et tachycardie ventriculaire) sont également rapportés en cas de surdosage.

Ainsi, au regard du **faible niveau de preuve d'efficacité chez l'enfant de moins de 2 ans** et en raison des risques d'effets indésirables graves, les spécialités à base de trimébutine sont désormais contre indiquées chez l'enfant de moins de 2 ans.

**Certaines indications disparaissent par ailleurs, l'utilisation est maintenant restreinte :**

- Pour la voie orale, au traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux
- Pour la forme injectable, ainsi que la préparation d'examen radiologiques ou endoscopiques, au traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux, lorsque l'utilisation de la voie orale n'est pas possible

Les spécialités granulés pour suspension buvable en flacon (Débridat® granulés pour suspension, Débridat® enfant et nourrisson 4,8 mg/ml granulés pour suspension buvable en flacon et Débridat® granulés pour suspension buvable en flacon) sont « transitoirement retirées du marché » dans l'attente d'une remise à disposition mentionnant la contre-indication chez les enfants de moins de 2 ans.

L'ANSM a prononcé des rappels de lots de Débridat® enfant et nourrisson 4,8 mg/ml, car ils ne mentionnent pas cette contre-indication.

Pour rappel (cf VigipharmAmiens de juillet 2017), le Proctolog® (crème rectale et suppositoires) associant trimébutine et ruscogénine, a vu récemment son AMM suspendue du fait d'un rapport bénéfice-risque défavorable.

ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Trimébutine (Debricalm®, Débridat® et ses génériques) : modification des indications et contre-indication chez l'enfant de moins de 2 ans.

### **C-Nécessité de vérifier le statut sérologique VHB avant de prescrire l'ibrutinib (Imbruvica®)**

Cet inhibiteur de tyrosine kinase est commercialisé en France depuis 2014 avec une indication thérapeutique dans plusieurs hémopathies malignes (lymphomes de cellules du manteau, leucémies lymphoïdes chroniques, maladie de Waldenström). Il a été rapporté dans les essais cliniques des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (de façon peu fréquente) ainsi qu'un décès associé à une telle réactivation (mais dans un contexte de mélanome métastasé).

A côté de la recherche systématique d'une infection VHB avant de commencer un traitement par Imbruvica®, il est recommandé :

- De faire bénéficier les patients VHB positifs d'une consultation chez un spécialiste en hépatologie avant l'instauration du traitement
- De surveiller les patients VHB positifs traités par Imbruvica® et de mettre en œuvre la prise en charge médicale usuelle dans la prévention de la réactivation du VHB

Les mêmes recommandations existent déjà pour d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase BCR-ABC (Glivec®, Tassigna®, Sprycel®, Bosulif®, Iclusig®)

Lettre aux professionnels de santé Imbruvica® (ibrutinib) et risque de réactivation de l'hépatite B : le dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) doit être réalisé avant l'initiation du traitement (ANSM, 17 juillet 2017).

### **D- Mise en garde sur le risque de confusion entre le médicament (Lytos®) et le complément alimentaire (Lithos®)**

Le Lytos® est un biphosphonate (clodronate disodine) cp à 520 mg utilisé en relais de la forme iv dans le traitement des hypercalcémies malignes et des ostéolyses malignes avec ou sans hypercalcémie.

Le Lithos® est quant à lui un complément alimentaire cp à libération lente contenant du potassium et du magnésium avec une allégation thérapeutique dans les pertes hydriques par hypersudation, hyperdiurésie et diarrhée.

Même si l'orthographe de ces deux noms commerciaux est différente, leur écriture est proche et leur prononciation identique, ce qui peut être à l'origine d'erreurs médicamenteuses. Une vigilance particulière est donc recommandée vis-à-vis de ce risque.

Il est recommandé pour le prescripteur :

- Lors de la prescription de Lytos®, de mentionner systématiquement sur l'ordonnance sa dénomination commune internationale [NDLR : mention par ailleurs obligatoire depuis janvier 2015] le clodronate, en plus de son nom commercial
- Lors de la prescription du complément alimentaire Lithos, et plus généralement pour tous les compléments alimentaires d'ajouter le statut du produit « complément alimentaire », de les séparer des médicaments et de mentionner « à titre de conseil »

Pour les pharmaciens, il est recommandé en cas de doute de vérifier la prescription auprès du médecin, d'échanger avec le patient sur l'indication et les précautions d'emploi. Une attention particulière est demandée lors des commandes et de la réception des produits.

Attention aux confusions entre le médicament Lytos® (clodronate de sodium tétrahydraté) et le complément alimentaire Lithos® (citrates de potassium et de magnésium). Point d'information (ANSM, ANSES, 25 juillet 2017).

### **3-QUELQUES ECHOS DES DERNIERES JOURNEES NATIONALES DE PHARMACOVIGILANCE**

**Présentation d'une enquête de pharmacovigilance sur la base nationale concernant l'alitrétinoïne (Toctino®), CRPV de Tours avec plusieurs autres CRPV dont celui d'Amiens.**

Ce médicament est indiqué dans l'eczéma chronique sévère des mains ne répondant pas aux autres traitements. Les effets indésirables les plus souvent notifiés sont d'ordre psychiatrique essentiellement dépression avec idées suicidaires (plus grande fréquence qu'avec les autres rétinoïdes, non détection dans les essais cliniques du fait que les patients à risque étaient exclus).

Cette évaluation retrouve aussi des effets non répertoriés dans le RCP, événements cardiovasculaires (intérêt d'un bilan lipidique avant de commencer le traitement) ainsi que des pancréatites et des hémorragies digestives. Est enfin retrouvée la notion de prise de ce médicament par des femmes enceintes... d'où la justification récente (04/2017) de réserver la prescription de ce médicament aux dermatologues.

**Effets indésirables induits par le tramadol tels qu'enregistrés dans la base nationale de PV.**

Ont été analysés 1512 cas (âge moyen de 61,6 ans) dont 57 (3,8%) d'évolution fatale. Les plus fréquents étaient d'ordre neurologique (troubles de la conscience et convulsions) puis des effets psychiatriques (troubles confusionnels, hallucinations) et enfin digestifs (nausées, vomissements). On retrouve également 21 cas d'hypoglycémie, 32 d'hyponatrémie (mais toujours en association à d'autres médicaments suspects), 24 syndromes sérotoninergiques (attendus avec ce médicament inhibant la recapture de la sérotonine).

Parmi les effets indésirables ne figurant pas dans le RCP sont retrouvés 132 effets hépatobiliaires (mais des données pour de tels effets existent dans la littérature), 24 pancréatites, des arrêts cardiaques (dans des cas de surdosage), 41 leuco-neutropénies, 18 thrombopénies et enfin des effets cutanés dont des réactions bulleuses.

Le détail de ces données figure dans un article du prochain numéro de la revue Thérapie <http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2017.03.004.004> auquel le CRPV d'Amiens est associé et où les effets hépatobiliaires sont plus particulièrement discutés avec le rôle d'une majoration du risque hépatique du paracétamol dans le cadre des associations des deux médicaments à l'origine d'hépatites cytolytiques alors que les atteintes hépatiques sous tramadol seul sont de type cholestatique.

## **Interaction clarithromycine-paroxétine (cas présenté par le CRPV de Nice)**

S'étant traduite par la survenue chez une patiente de 51 ans traitée au long cours pour syndrome dépressif par la paroxétine : à la suite d'une infection pulmonaire ayant justifié un traitement antibiotique par clarithromycine 7 jours plus tôt, hospitalisation pour confusion avec hallucinations, propos incohérents, vomissements, diarrhée et tremblement (tableau évoquant un syndrome sérotoninergique). Evolution favorable à l'arrêt des deux médicaments. Rôle vraisemblable d'une inhibition enzymatique même si la paroxétine est plutôt métabolisée via le CYP2D6 et que la paroxétine est un inhibiteur surtout CYP3A4.

## **Bégaiements sous olanzapine**

Cas clinique notifié au CRPV de Tours d'une patiente de 60 ans aux antécédents anxio-dépressifs. Dans les 24h suivant l'instauration d'un traitement par olanzapine, apparaît un bégaiement (associé à des gastralgies). Ces troubles ont duré tant que le traitement était maintenu et ont disparu rapidement à l'arrêt de l'olanzapine. Quelques cas de bégaiements associés à la prise d'olanzapine ou de clozapine ont été rapportés dans la littérature (9 cas dans 4 articles retrouvés par les auteurs).

Il s'agit d'un effet paradoxal puisqu'il est proposé que le bégaiement peut être la conséquence d'une hyperactivité dopaminergique. Des neuroleptiques comme l'olanzapine ou la clozapine ont été rapportés pouvoir améliorer le bégaiement dans des cas cliniques de la littérature.

## **Les AINS peuvent être responsables de fasciite nécrosante même s'ils sont administrés par voie locale (à propos d'un cas du CRPV de Montpellier)**

Fasciite nécrosante du pied après application locale de kétoprofène gel et de 2 antibiotiques pour un intertrigo avec nécessité d'une prise en charge chirurgicale et d'une antibiothérapie iv.

## **Des effets indésirables musculo-squelettiques associés au rivaroxaban (CRPV d'Angers)**

L'essentiel des effets indésirables avec ce médicament sont tout naturellement des effets hémorragiques. On retrouve cependant aussi des effets non hémorragiques responsables de phénomènes douloureux (myalgies, arthralgies, douleurs osseuses avec gêne à la marche) apparus en moyenne dans les 7 jours après l'instauration du traitement et disparaissant en quelques jours après l'arrêt. Dans ces cas, il n'existait pas d'autre médicament suspect comme des quinolones ou des statines. Dans un cas, les myalgies et arthralgies ont récidivé après ré administration de rivaroxaban. A connaître.

## **Place des médicaments dans la survenue d'entérocrites nécrosantes néonatales**

Les entérocrites nécrosantes sont des affections digestives particulièrement graves du nouveau-né et du nourrisson (responsables d'ulcérations, perforations intestinales, collapsus, hypoxie, acidose métabolique...) dont les mécanismes ne sont pas bien connus et dont les facteurs de risque proposés sont nombreux. Parmi ceux-ci des médicaments (ce qui semble surtout établi pour les AINS). Une enquête conduite par le CRPV de Lyon a analysé les cas de la base nationale de PV. Les médicaments qui ressortent sont les antirétroviraux, les corticoïdes, les antibiotiques pour l'exposition in utero ; pour les médicaments pris après la naissance, les antirétroviraux, la caféine et les AINS. Les mécanismes en cause peuvent varier : ischémie intestinale, bactéries pathogènes dans la flore digestive...La présente approche rétrospective peut être critiquée mais il faut bien prendre en compte le fait que les données dans ce domaine restent limitées et souvent contradictoires. A suivre.

## **Des effets indésirables psychotiques sous anti-TNF alpha, un risque mal connu**

Malgré une très large utilisation maintenant de ces médicaments dans différentes pathologies en particulier la polyarthrite rhumatoïde et les maladies inflammatoires du tube digestif, leurs effets indésirables neuropsychiatriques éventuels restent mal connus. Les effets de ce type qui sont rapportés sont essentiellement des manifestations dépressives, des manifestations à type d'épisodes maniaques ou de psychoses. L'analyse des cas notifiés en France fait néanmoins état de 184 cas de nature psychiatrique dont 71 cas de type psychotique (décrits sous les termes de troubles maniaques,

psychoses, agitations psychomotrices, euphories, hallucinations, troubles de la personnalité et augmentation de la libido). Dans près de 80% de ces cas, l'anti TNF était le seul médicament suspect. Le délai de survenue était très variable, de quelques heures à quelques mois. Ces manifestations ont disparu totalement dans 2/3 des cas où l'anti-TNF a été interrompu. Dans 3 des cas où l'anti TNF a été repris après une telle interruption, la symptomatologie psychiatrique est réapparue.

### **Acide fusidique (Fucidine®, ...) et statines, une interaction médicamenteuse à connaître**

A la suite d'un cas sévère de rhabdomyolyse associé à l'interaction entre une statine et l'acide fusidique, le CRPV de Bordeaux a analysé les cas enregistrés dans la base de pharmacovigilance de l'OMS (Vigibase). Correspondaient à cette interaction 198 cas (provenant d'Europe dans 81% des cas). Les deux statines les plus largement en cause étaient l'atorvastatine (95 fois) et la simvastatine (81 fois) puis, avec une fréquence très nettement plus faible, la rosuvastatine, la pravastatine et la fluvastatine. La durée moyenne de l'association statine-acide fusidique était de 31 jours et l'âge moyen des patients de 68 ans. L'évolution était fatale dans 38 cas. Le principal mécanisme proposé pour cette interaction est le phénomène d'inhibition enzymatique par l'acide fusidique avec implication du cytochrome 3A4, d'autres mécanismes pouvant aussi être en cause (compétition au niveau de protéines de transport...).

### **Apparition sous dabigatran (Pradaxa®) d'une néphrotoxicité (CRPV de Rennes)**

Patient de 63 ans traité pour une ACFA développant une insuffisance rénale aiguë (IRA) avec hématurie macroscopique avec surdosage en dabigatran confirmé biologiquement. Pas de mécanisme obstructif de l'IRA. A la biopsie rénale réalisée à distance, nécrose tubulaire avec fibrose interstitielle. Rôle en fait retenu de cylindres hématiques tubulaires. Amélioration partielle de la fonction rénale après arrêt. Rôle d'une obstruction rénale associée à une hémorragie dans l'interstitium rénal (déjà décrit avec la warfarine).

### **Etude comparative de l'allongement de l'espace QT avec les différents ISRS**

Le CRPV de Toulouse a analysé les données de la base OMS de pharmacovigilance Vigibase sur le sujet. Sur les 855 cas notifiés, les deux ISRS les plus souvent en cause sont le **citalopram** (35%) et l'**escitalopram** (20%). Le risque a été trouvé multiplié par 3,35 en cas de prise de citalopram et de 2,5 en cas de prise d'escitalopram alors qu'il n'est pas modifié voire diminué avec les autres ISRS.

### **Effets de l'exposition in utero aux ISRS : allongement de l'intervalle QT chez 2 nouveaux nés exposés**

Deux cas ont été présentés par le CRPV de Montpellier, l'un exposé in utero à la **sertraline** (Zoloft®) l'autre à l'**escitalopram** (Séroplex®). Dans le premier cas, bradycardie le premier jour de vie amenant à la réalisation d'un ECG, lequel met en évidence un QT à 498 msec (N<460). Au 4<sup>ème</sup> jour de vie, QT à 317 msec. Dans le deuxième cas, tachycardie fœtale, naissance prématurée, QT à 470 msec qui se normalisera ensuite. Risque à ajouter aux autres connus ou suspects avec les ISRS lors de la prise par la femme enceinte (dont le risque certes faible mais maintenant confirmé de malformations cardiaques en cas de prise lors du premier trimestre de grossesse).

### **Hypersexualité : un nouvel effet indésirable du donépézil (Aricept®)**

A propos d'un cas chez un homme de 71 ans qui quelques jours après instauration de ce traitement pour une maladie d'Alzheimer, sollicitations fréquentes, inhabituelles et inappropriées de son épouse pour des rapports sexuels, ce qui a duré 3 mois et a cessé après arrêt du traitement. Dans la base nationale sont retrouvés 2 cas similaires (dont un validé par le CRPV d'Amiens) chez des patientes de 85 et de 88 ans après respectivement 1 mois et 3 mois de prise de donépézil. Dans les deux cas, régression à l'arrêt et réapparition lors de la reprise du donépézil. Par contre, 30 cas dans la base OMS et 5 cas publiés. Les phénomènes d'hypersexualité peuvent être liés à une stimulation dopaminergique (conséquence de l'inhibition de l'acétylcholinestérase ?) (données expérimentales en ce sens). En fait, pas de cas avec les autres inhibiteurs de cholinestérase utilisés dans la maladie d'Alzheimer, la galantamine ou la rivastigmine Particularités pharmacologique du donépézil ? Par des effets sur d'autres récepteurs comme les récepteurs opiacés de type sigma (affinité modérée rapportée) ?

## Troubles visuels associés à la prise de ciprofloxacine

Description par des pharmacovigilants tunisiens d'un cas d'atteinte oculaire imputable à cette fluoroquinolone. Patiente de 56 ans traitée pour otite depuis 2 jours et qui présente une vision floue et double avec céphalées. Evolution favorable à l'arrêt du traitement (disparition de toute anomalie dans les 3 jours). Les effets indésirables oculaires sont rares. Sont mentionnés dans le RCP « troubles de la vision (rares), distorsion de la vision des couleurs (très rares) ».

## Les anti-PD1 nivolumab (Opdivo®) et pembrolizumab (Ketruda®) peuvent être responsables de cardiomyopathies sévères

Ces deux médicaments qui font partie des inhibiteurs de « check point » ou points de contrôle de l'immunité permettant l'action des lymphocytes T contre les cellules tumorales se sont imposés d'abord dans le traitement du mélanome malin puis de celui des cancers du poumon non à petites cellules, puis d'autres cancers comme le cancer du rein (pour le nivolumab). Parmi les effets auto-immuns qu'ils peuvent induire, figurent des atteintes cardiaques dont 8 avec le nivolumab et 2 avec le pembrolizumab (dont 1 en association avec un autre type d'anti-check-point, l'ipilimumab (Yervoy®)). L'évolution a été favorable en cas d'arrêt précoce associé à une corticothérapie, FATALE DANS DEUX CAS ; il s'agissait **d'altérations sévères de la contractilité myocardique** parfois de survenue très précoce sans le plus souvent d'antécédents de cardiopathie, avec parfois association à une atteinte musculaire (myosite).

## 4-QUELS SONT LES FACTEURS CONNUS COMME POUVANT MODIFIER L'ABSORPTION DIGESTIVE DE LA LEVOTHYROXINE ?

La lévothyroxine, isomère lévogyre de l'hormone naturelle qu'est la thyroxine est devenue depuis le début des années 60 le traitement de référence de l'hypothyroïdie. Dès le début de son utilisation, s'est posé le problème d'un index thérapeutique étroit pour ce médicament administré à de très faibles doses (microgrammes). Un niveau particulièrement concerné par la variabilité potentielle des taux obtenus après sa prise est l'absorption digestive. Celle-ci se fait (après désintégration et dissolution de la forme pharmaceutique dans l'estomac) plus particulièrement au niveau du jéjunum et de l'iléon (60 à 82% y sont normalement absorbés dans les 3h qui suivent la prise orale). L'épithélium intestinal présente une faible perméabilité pour la lévothyroxine et son absorption doit faire intervenir des systèmes de transport des anions organiques.

Nous présentons les différents facteurs pouvant modifier l'absorption de la lévothyroxine en nous basant sur une revue exhaustive des publications sur le sujet publiée début 2017 (1).

### Etat pathologique pouvant intervenir :

- **La maladie cœliaque** (qui est souvent associée à la thyroïdite d'Hashimoto) peut être à l'origine de poussées qui sont associées à une baisse d'absorption de nombreux médicaments dont la lévothyroxine, celle-ci étant restaurée par le passage à un régime sans gluten.
- **L'intolérance au lactose** a été rapportée comme étant une cause possible de moindre absorption de la lévothyroxine.
- Une réduction d'absorption a également été documentée au cours des **infections à *Helicobacter pylori*** et/ou les **gastrites atrophiques**. Des cas ont été rapportés où l'éradication d'une infection à *Helicobacter pylori* chez un patient traité par lévothyroxine s'est associée à l'apparition d'un surdosage en lévothyroxine avec signes cliniques d'hyperthyroïdie.
- **La chirurgie bariatrique** peut également être à l'origine de réduction d'absorption de lévothyroxine.

**L'alimentation** peut également interférer avec l'absorption de la lévothyroxine. **Il convient de rappeler que la lévothyroxine doit être prise en une prise au moins une demi-heure avant le petit déjeuner (plutôt 1 heure avant)**. Une étude publiée en 2010 suggère l'intérêt possible d'une prise vespérale de lévothyroxine avec une meilleure biodisponibilité du fait de l'allongement du temps de transit intestinal (2) mais des publications ultérieures ont fait état d'une plus grande variabilité des taux de TSH avec la prise vespérale.

Des diminutions de la biodisponibilité de la lévothyroxine ont été plus particulièrement décrites avec l'alimentation riche en fibres, le soja, le café (interaction bien documentée), le jus de pamplemousse (rôle d'un effet sur les systèmes de transport ?). A l'opposé, la vitamine C majore l'absorption digestive de la lévothyroxine.

**Des interactions médicamenteuses** existent par ailleurs au niveau de l'absorption digestive de la lévothyroxine :

- avec l'**hydroxyde d'aluminium** (Maalox®, Gastropulgite®...) et avec les sels de calcium (intervalle recommandé d'au moins 2h).
- avec le **sulfate de fer** (même délai minimum entre les prises, ce qui d'après certains cas publiés peut ne pas suffire)
- avec le **lanthane** (Fosrénol®) utilisé comme chélateur du phosphate alimentaire
- avec l'**orlistat** (Xénical®) avec des recommandations d'un intervalle d'au moins 4h entre 2 prises
- avec les **résines échangeuses d'ions utilisées pour traiter les hyperkaliémies** (Kayexalate®, Keskali®). Très récemment, cette interaction a été également décrite avec le patiromer (qui sera commercialisé en 2018 dans la même indication) avec une division par 4 de la quantité de lévothyroxine absorbée en cas de co-administration, cette interaction disparaissant lorsque les prises sont séparées de 3h (3)
- avec une autre résine, la **cholestyramine** (Questran®) utilisée pour complexer les acides biliaires et empêcher leur absorption digestive et ainsi leur cycle entéro-hépatique. Une étude a montré une multiplication par 2 de la détection de lévothyroxine dans les selles, interaction non complètement supprimée par un intervalle de 4 à 5h entre les prises. Ce médicament a été utilisé avec succès pour traiter les hyperthyroïdies « iatrogènes ».
- avec le **sucralfate** (Kéal®) utilisé pour favoriser la cicatrisation des ulcères gastroduodénaux, une réduction de l'absorption de lévothyroxine a également été rapportée.
- avec les **IPP** pour lesquels des publications font état d'une moindre absorption de la lévothyroxine en cas d'association à l'oméprazole et le lansoprazole, des données contradictoires existant avec les autres IPP.

Ces facteurs d'interférence avec l'absorption de la lévothyroxine sont d'autant plus à prendre en compte que de faibles variations des concentrations circulantes peuvent être à l'origine de signes d'hypo ou d'hyperthyroïdie.

- (1) Skelin M et coll. Factors influencing gastrointestinal absorption of levothyroxine : a review. Clin Ther 2017 ; 39 : 378-403.
- (2) Bolk N et coll Effects of evening vs morning levothyroxine intake Arch Int Med 2010 ; 170 : 1996-2003
- (3) Lesko LS et coll Evaluation of the potential for drug interactions with patiromer in healthy volunteers. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2017 ; 22 : 434-46.

Texte relu et complété par Madame Pr DESAILLOUD (Service d'Endocrinologie du CHU d'Amiens)

## **5-UN RAPPORT DE LA CNAMTS, DE L'INSERM ET DE L'ANSM SUR LES NOUVELLES UTILISATIONS DU BACLOFENE. DES MODIFICATIONS DE SES CONDITIONS D'UTILISATION**

Ce rapport concerne les données d'utilisation en vie réelle du baclofène en France de 2009 à 2015 dans des indications autres que celles de l'AMM (contractures spastiques de la SEP, d'affections médullaires ou d'origine cérébrale), en particulier dans la prise en charge de la dépendance à l'alcool (plus de 2/3 de l'utilisation actuelle).

Depuis 2014, cette utilisation chez les patients alcoolo-dépendants est autorisée dans le cadre d'une RTU (recommandation temporaire d'utilisation) laquelle date de 2014 et a été reconduite en mars 2017.

Les doses élevées (plus de 75mg/j) restent minoritaires mais leur proportion a triplé en 2 ans (3% en 2013, 9% en 2015). Plus de 1400 patients ont reçu des doses supérieures à 300mg/j.

De façon fréquente, la durée de ces traitements est relativement courte, ce qui est vrai aussi pour les autres médicaments utilisés dans l'alcoolo-dépendance (acamprosate, naltrexone, nalméfène, disulfiram), 4 patients sur 5 arrêtent définitivement leur traitement dans les 6 premiers mois.

Pour les doses supérieures à 180 mg/j, ce rapport fait état d'un risque augmenté par rapport à l'utilisation des autres médicaments de l'alcool-dépendance (+46% pour les hospitalisations, +127% pour les décès).

Pour les doses entre 30 et 75mg/j, le sur-risque d'hospitalisation et celui de décès n'est que faiblement augmenté.

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence, utilisation par les patients ayant plus forte dépendance en association vraisemblablement à davantage de co-morbidités.

La RTU du baclofène a été modifiée dans les suites de cette étude avec :

- Une diminution de la dose maximale autorisée pour la prise en charge de l'alcool-dépendance (à 80mg/j)
- La recommandation d'une réduction progressive des doses (si elles sont supérieures à 80mg/j du fait du risque en cas de baisse trop rapide des doses de survenue d'un syndrome de sevrage (par ex 10 à 15 mg tous les 2 jours avec surveillance rapprochée).

Ce rapport fait également état d'une dérive de l'utilisation du baclofène dans les douleurs rhumatologiques (potentiellement 3000 patients) et dans la démence (11500 personnes âgées de plus de 80 ans traitées par baclofène sur la période de 7 ans étudiée).

Par ailleurs, l'ANSM renouvelle son appel à la prudence en cas de prescription de baclofène chez les patients présentant des troubles psychiatriques, en raison du risque d'aggravation d'une pathologie psychiatrique sous-jacente et/ou du potentiel risque suicidaire, (communiqué du 25/07/2017).

Résultats de l'étude sur les usages et la sécurité du baclofène en France entre 2009 et 2015 communiqué de l'ANSM 03/07/2017.

RTU du baclofène : posologie maximale abaissée à 80mg/j du fait du risque accru d'hospitalisation et de décès au-delà de cette dose. Lettre aux professionnels de santé ANSM 25/07/2017.

Etude CNAMTS-ANSM-INSERM, Le Baclofène en vie réelle en France entre 2009 et 2015. Usages, persistance et sécurité, et comparaison aux traitements des problèmes d'alcool ayant une autorisation de mise sur le marché. Rapport juin 2017.

## **6- REFLETS DE LA LITTERATURE**

### **ADALIMUMAB (Humira\*)**

#### **Syndrome SAPHO - Rhumatologie**

Chez un patient de 45 ans traité pour une maladie de Crohn qui a développé ce syndrome après la 5ème injection de l'anti-TNF (SAPHO = Synovite - Acné - Pustulose palmoplantaire - Hyperostose - Ostéite, maladie rare 1/50 000 hbts). Chez ce patient, douleurs osseuses et articulaires, acné diffuse, fièvre, extension des douleurs à l'ensemble des articulations particulièrement au niveau acromio claviculaire, sternoclaviculaire et sternocostal. Inefficacité des AINS et efficacité des corticoïdes avec réapparition du syndrome lors de la réduction de la dose des corticoïdes. Evolution favorable sous methotrexate faible dose. En imagerie, érosions et oedème osseux au niveau des articulations sterno-claviculaires. Evolution en fait non concluante (poursuite de l'évolution de ce syndrome apparu à l'introduction de ce traitement). A considérer comme réaction paradoxale. Les anti-TNF alpha sont en effet considérés comme des médicaments efficaces dans les formes résistantes de syndrome SAPHO.

*Amano H et al. Paradoxical SAPHO syndrome observed during anti-TNF- $\alpha$  therapy for Crohn's disease. *Biologics: Targets and Therapy*. mai 2017;Volume 11:65 -69. DOI :10.2147/BTT.S134508*

### **ADEFOVIR (Hepsera\*)**

#### **Tubulopathie proximale (Syndrome de Fanconi) - Néphrologie**

Série de 4 cas après traitement prolongé par cet antirétroviral (2 à 9 ans) chez des patients de 53 - 61 ans. Mis en évidence à la suite de la survenue de douleurs osseuses diffuses d'aggravation progressive associées dans un cas à des fractures costales. Diminution marquée de la densité osseuse. Mise en évidence d'une tubulopathie proximale avec acidose, hypokaliémie, hyperchlorémie... Evolution favorable des anomalies biologiques et des douleurs osseuses à l'arrêt du traitement (et sous calcium et vitamine D). Effet indésirable décrit par ailleurs avec un autre inhibiteur nucléotidique de la transcriptase de structure proche, le ténofovir (voir article récent dans la Presse Médicale cité dans ce numéro).

*Pan F et al. Long-term adefovir therapy may induce Fanconi syndrome : a report of four cases. Experimental and therapeutic medicine. 14(1):424 -430.*

### **AMOXICILLINE**

#### **Syndrôme de Kounis - Cardiovasculaire**

Syndrôme coronarien aigu survenant dans un contexte allergique responsable de vasospasme des coronaires ici chez un patient de 60 ans hospitalisé pour douleurs thoraciques survenues dans les suites proches d'une prise d'amoxicilline. Développement ensuite d'une sensation de malaise avec prurit, bouffées de chaleur, dyspnée et troubles de conscience. A l'examen, urticaire généralisée. A l'ECG, élévation de ST dans les dérivations inférieures. Traitement par corticoïdes, antihistaminiques et thrombolyse. Mise en évidence d'une sténose coronaire traitée par angioplastie et stent. Evolution compliquée avec issue fatale.

*Omri M et al. Management of Kounis syndrome: two case reports. Journal of Medical Case Reports [Internet]. déc 2017 [cité 16 août 2017];11(1). Disponible sur:*

*<http://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-017-1310-7DOI:10.1186/s13256-017-1310-7>*

### **AZATHIOPRINE (Imurel\*)**

#### **Carcinome cutané à cellules squameuses - Dermatologie**

Deux cas retrouvés lors de l'évaluation retrospective de 53 dossiers de patients transplantés rénaux ayant reçu de l'azathioprine, ces deux cas ayant pu être traités chirurgicalement.

*Ducroux E et al. Risk of Aggressive Skin Cancers After Kidney Retransplantation in Patients With Previous Posttransplant Cutaneous Squamous Cell Carcinomas: A Retrospective Study of 53 Cases. Transplantation. avr 2017;101(4):e133 -e141. DOI:10.1097/TP.0000000000001644*

### **BLEOMYCINE (Bléomycine\*)**

#### **Fibrose pulmonaire - Pneumologie**

Chez un patient de 20 ans traité pour un carcinome testiculaire métastatique (en association avec étoposide et cisplatine). Détresse respiratoire en post-opératoire après 3 cures de chimiothérapie révélant une pneumopathie interstitielle diffuse bilatérale avec épaissement interstitiel marqué au scanner. Evolution rapidement défavorable malgré corticothérapie à fortes doses, ventilation en pression positive puis ECMO (oxygénation par membrane extra corporelle) pendant plus de 100 jours. Transplantation pulmonaire bilatérale ensuite.

*Narayan V et al. Bilateral Lung Transplantation for Bleomycin-Associated Lung Injury. The Oncologist. mai 2017;22(5):620 -622. DOI:10.1634/theoncologist.2016-0437*

### **CEFAZOLINE (Céfacidal\*, Kefzol\*...)**

#### **Vascularite leucocytoclasique - Dermatologie**

Patient de 67 ans traité par céfazoline pour une arthrite septique staphylococcique, apparition de lésions érythémateuses des extrémités avec aspect de purpura avec des phlyctènes. Pas d'hyperéosinophilie. A la biopsie, infiltration du derme en périvasculaire par des leucocytes et des éosinophiles. Evolution favorable avec modification de l'antibiothérapie (remplacement de la céfazoline par de la vancomycine).

*Ali N et al. Cefazolin as a cause of leukocytoclastic vasculitis. Clinical Case Reports. juin 2017;5(6):1051 -1053. DOI:10.1002/ccr3.992*

### **CLOZAPINE (Léponex\*)**

#### **Cardiomyopathie - Cardiovasculaire**

Série de 4 patients traités pour schizophrénie dans un centre hospitalier australien (28 - 44 ans) dont 3 diagnostiqués à la suite d'une mort subite avec à l'autopsie cardiomégalie (dans 1 cas avec lésions coronariennes associées). Dans 3 cas, facteurs de risque cardiovasculaire avec obésité. Dans le quatrième cas, révélation par des poussées d'insuffisance cardiaque. Evolution favorable à l'arrêt et normalisation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Dans un cas où, 4 ans plus tard, le traitement a été repris du fait d'une limitation des options thérapeutiques, réapparition dans les 7 jours d'une baisse de 40 % de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Evolution favorable à nouveau à l'arrêt du traitement.

*Khan AA et al. Clozapine and incidence of myocarditis and sudden death – Long term Australian experience. International Journal of Cardiology. juill 2017;238:136 -139. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.03.013*

## **CLOZAPINE (Léponex\*)**

### **Hyperéosinophilie** - Hématologie

Infiltration tissulaire diffuse à éosinophiles chez un patient de 24 ans dans le cadre du traitement de troubles psycho-affectifs depuis 3 semaines, ce neuroleptique ayant été introduit du fait de la persistance d'hallucinations auditives. Apparition sous clozapine de nausées, vomissements, toux, douleurs thoraciques. Mise en évidence d'opacités floues du parenchyme pulmonaire, d'épanchements pleuraux, d'une zone d'hypokinésie ventriculaire à l'échocardiographie avec épanchement péricardique et tachycardie. Hyperéosinophilie importante s'aggravant malgré diverses mesures thérapeutiques. En raison d'une diarrhée apparue ensuite, endoscopie digestive mettant en évidence une infiltration par éosinophiles de l'oesophage, de l'estomac, du duodénum et du colon. Amélioration progressive après arrêt de la clozapine (disparition de la diarrhée, baisse de l'éosinophilie). Une hyperéosinophilie est rapportée chez près de 1 % des patients traités d'après la littérature (à côté des 3 % de leucopénies). Association rapportée avec atteintes myocardiques, hépatiques, pancréatiques (mais rarement de survenue aussi rapide et aussi symptomatique).

*Marchel D et al. Multiorgan eosinophilic infiltration after initiation of clozapine therapy : a case report. BMC Research Notes. 2017;10(1):316. DOI :10.1186/s13104-017-2662-1*

## **COTRIMOXAZOLE (Bactrim\*...)**

### **Anémie hémolytique** - Hématologie

Hospitalisation d'un patient de 58 ans pour asthénie marquée et mise en évidence d'une chute de l'hémoglobine à 5 g/dl, signes biologiques d'hémolyse, taux de réticulocytes à 16 %. Mise en évidence d'Ac anti-IgG et anti-C3. Notion alors retrouvée d'un traitement par cotrimoxazole instauré quelques jours plus tôt pour une infection urinaire. Evolution favorable à l'arrêt de l'antibiotique.

*Frieder J et al. Autoimmune hemolytic anemia associated with trimethoprim-sulfamethoxazole use. American Journal of Health-System Pharmacy. 15 juin 2017;74(12):894 -897. DOI :10.2146/ajhp160203*

## **DOXYCYCLINE (Vibramycine\*, ...)**

### **Hypertension intracrânienne** - Neurologie

Cas ici particulièrement sévère (forme dite fulminante) chez une enfant de 13 ans, obèse, traitée au long cours. Vision floue et céphalées. Baisse nette de l'acuité visuelle progressivement sur plusieurs semaines malgré arrêt du traitement. Au fond d'oeil, oedème papillaire très important. A la PL, pression très élevée d'un LCR de composition normale. Mise en place d'un drainage du LCR par voie lombaire. Evolution progressivement favorable ensuite.

*Jiramongkolchai, K et al. Temporary lumbar drain as treatment for pediatric fulminant idiopathic. Intracranial hypertension. Journal of Neuro-Ophthalmology. 37(2):126 -132.*

## **FLUCONAZOLE (Triflucan\*...)**

### **Interaction** -

Chez un patient de 80 ans sous warfarine pour une fibrillation auriculaire et avec un INR stable depuis plusieurs années. A l'introduction d'un traitement par cet antifongique azolé, survenue d'une hémorragie intracérébrale avec un INR à 9,6 malgré un arrêt de l'AVK depuis 2 jours par son médecin ayant été alerté par une possible interaction.

*Hersh EV et al. Fluconazole-Warfarin Interaction: A case report with deadly consequences. Australasian Medical Journal. 2017;10(6):544 -549. DOI :10.21767/AMJ.2017.3049*

## **FLUCONAZOLE (Triflucan\*...)**

### **Toxidermie bulleuse** - Dermatologie

Chez une patiente de 25 ans qui présente depuis 6 mois des vésicules autour de la bouche de façon récurrente (et rythmée par les règles). Sensations de picotements et de brûlures précédant l'apparition des vésicules. Après reprise de l'interrogatoire, notion de prise de fluconazole au moment des règles pour prévenir l'apparition de candidose vaginale. Les vésicules apparaissent quelques heures après la prise de l'antifongique. Après arrêt, pas de nouvelle réapparition des lésions.

*Sławińska M et al. Bullous fixed drug eruption due to fluconazole, imitating herpes simplex. Clinical and Experimental Dermatology. juill 2017;42(5):544 -545. DOI :10.1111/ced.13098*

## **FLURO-URACILE (5-FU)**

### **Spasme coronaire** - Cardiovasculaire

Rapporté chez un patient de 54 ans. 15 minutes après le début de la 2ème perfusion de 5-FU (traitement d'un carcinome rectal), douleur thoracique intense, hypersudation et nausées. A l'ECG, grandes ondes T en dérivations antérolatérales. Effet favorable d'une prise sublinguale de dérivé nitré puis réapparition de la douleur thoracique. Elevation des taux de troponine. Sténose de seulement 30 % au niveau de la coronaire droite. Evolution ensuite favorable.

*Ben-Yakov M et al. Prinzmetal angina (Coronary vasospasm) associated with 5-fluorouracil chemotherapy. American Journal of Emergency Medicine. juill 2017;35(7):1038e3-1038e5.*

### **FOSPHENYTOINE (Prodilantin\*)**

#### **Syndrome du gant pourpre** - Dermatologie

Développé chez un patient de 71 ans recevant ce médicament précurseur de la phénytoïne pour état de mal épileptique survenu après 3 jours d'un traitement dont la dose avait dû être majorée. Evolution dans les 10 jours après arrêt et sous corticothérapie. Effet indésirable bien répertorié pour la phénytoïne (extrémités gonflées, décolorées, douloureuses pouvant parfois justifier des amputations) connu sous le nom de « purple glove syndrome ».

*Newman JW et al. Fosphenytoin-induced purple glove syndrome : A case report. Clinical Neurology and Neurosurgery. sept 2017;160:50 -53. DOI :10.1016/j.clineuro.2017.06.006*

### **LANSOPRAZOLE (Lanzor\*, Ogast\*...)**

#### **Lupus cutané subaigu** - Dermatologie

Développé chez une patiente de 23 ans traitée depuis 2 semaines par cet IPP pour RGO. Apparition de multiples lésions érythémateuses avec plaques annulaires au niveau du tronc et des membres. Mise en évidence d'anticorps antinucléaires (+ autres anticorps, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La et anti-histones). A l'histologie, épiderme atrophique avec dégénérescence vacuolaire de la membrane basale. Evolution favorable à l'arrêt. Un certain nombre de publications de lupus cutané subaigu au cours des dernières années avec différents IPP (et surtout avec le lansoprazole).

*An I et al. Lansaprazole-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. Archives of Rheumatology. mars 2017;32(2):179 -180.*

### **MESALAZINE (Pentasa\*)**

#### **Néphropathie interstitielle aiguë** - Néphrologie

Chez un enfant de 13 ans traité depuis un an en association avec infliximab pour une maladie de Crohn. Apparition de fièvre, douleurs abdominales et lombaires, nausées, vomissements, myalgies. Diagnostic posé initialement de pyélonéphrite aiguë mais biopsie rénale ensuite réalisée concluant à une néphrite interstitielle aiguë associée à un épaissement de la membrane basale glomérulaire. Evolution favorable après arrêt de la mésalazine.

*Lombay JR et al. Allergic Interstitial Nephritis Masquerading as Pyelonephritis in a Pediatric Patient With Crohn Disease: Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. juill 2017;65(1):e18 -e20. DOI :10.1097/MPG.0000000000000811*

### **MINOCYCLINE (Mynocine\* ...)**

#### **Atteintes hépatiques** - Hépatogastro-entérologie

Série de 11 cas (8 femmes, 3 hommes, 16 - 61 ans) recevant cette tétracycline pour des indications dermatologiques. Elévation des transaminases et des phosphatases alcalines. Mise en évidence d'anticorps antinucléaires et dans un cas d'anticorps anti-muscle lisse. Dans la plupart des cas, il s'agissait de traitements prolongés (43 - 701 j). Chez 4 des patients, mise en évidence d'une mutation HLA-B\*35:02

*Urban TJ et al. Minocycline hepatotoxicity : Clinical characterization and identification of HLA-B\*35:02 as a risk factor. Journal of Hepatology. juill 2017;67(1):137 -144. DOI :10.1016/j.jhep.2017.03.010*

### **TENOFOVIR (Viréad\*)**

#### **Tubulopathie proximale (syndrome de Fanconi)** - Néphrologie

Cas décrit chez une patiente de 43 ans traitée depuis 4 ans pour une infection VIH par ténofovir, darunavir et ritonavir. Adressée pour des douleurs osseuses généralisées évoluant depuis 8 mois, douleurs mécaniques initialement costales s'étant étendues ensuite, une fracture du radius à l'occasion d'un traumatisme minime. Le bilan retrouve une acidose hyperchlorémique et hypokaliémique, une hypouricémie, une protéinurie tubulaire (protéines de petit PM normalement réabsorbées par le TCP), une glycosurie normoglycémique et une hypercalciurie, tableau caractéristique de syndrome de Fanconi qui justifie l'arrêt du ténofovir (remplacé par abacavir-lamivudine). Normalisation complète des anomalies biologiques dans les mois qui suivent.

*Joseph A et al. Syndrome de Fanconi lié au Tenofovir et récupération à l'arrêt du traitement : considérations physiologiques à propos d'un cas. La Presse Médicale. mars 2017;46(2):233 -236. DOI :10.1016/j.lpm.2016.11.029*