



SEPTEMBRE - OCTOBRE 2017

VigipharmAmiens



SOMMAIRE	PAGE
1. INFOS DE L'ANSM, DE L'EMA, DE LA FDA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	2
A- Produits injectables à base de méthylprednisolone contenant du lactose (Solumédrol®, Méthylprednisolone Mylan®) : contre-indication en cas d'allergie aux protéines de lait de vache	2
B- Erythropoïétines (époétines) recombinantes humaines (Aranesp®, Eprex®, Binocrit®, Mircera®). Mise en garde sur des réactions cutanées sévères.	2
C- Changement du conditionnement des comprimés de Novatrex® pour réduire le risque d'erreurs médicamenteuses	2
2. EFFETS INDESIRABLES DES INHIBITEURS DES POINTS DE CONTROLE (« CHECK POINTS ») DE L'IMMUNITÉ	3
3. GINGIVORRAGIES ET IRS : ENQUÊTE CONCERNANT LA DULOXÉTINE (CYMBALTA®)	6
4. SYNDROMES EXTRAPYRAMIDAUX SOUS CYAMÉMAZINE : DONNÉES DE LA PHARMACOVIGILANCE FRANÇAISE	7
5. DONNÉES ACTUELLES DE L'ENQUÊTE DE PHARMACOVIGILANCE CONCERNANT LE LÉVOTHYROX NOUVELLE FORMULE	7
6. LES RISQUES LIÉS À LA PRISE DE VALPROATE PENDANT LA GROSSESSE INSUFFISAMMENT CONNUS DES FEMMES BRITANNIQUES (AUSSI)	8
7. REFLETS DE LA LITTÉRATURE	8

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>



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

1- INFOS DE L'ANSM, DE L'EMA, DE LA FDA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A- Produits injectables à base de méthyprednisolone contenant du lactose (Solumédrol®, Méthyprednisolone Mylan®) : contre-indication en cas d'allergie aux protéines de lait de vache

Le lactose présent dans ces spécialités en tant qu'excipient est extrait du lait de vache. Il peut contenir des traces de protéines de lait de vache ce qui peut expliquer la survenue de réactions allergiques lors de leur administration chez les patients allergiques à ces protéines. La symptomatologie allergique justifiant leur administration peut se trouver alors aggravée. Ce type d'allergie se manifeste essentiellement lors de l'enfance et tend à disparaître à l'âge adulte. A distinguer de l'intolérance au lactose (responsable de réactions non allergiques, déficit en lactase, enzyme qui transforme le lactose en glucose et galactose).

ANSM Lettre aux professionnels de santé 05/09/2017.

B- Erythropoïétines (époétines) recombinantes humaines (Aranesp®, Eprex®, Binocrit®, Mircera®). Mise en garde sur des réactions cutanées sévères.

Des réactions cutanées sévères peuvent survenir avec une fréquence pouvant être considérée comme très rare chez des patients traités par des époétines recombinantes humaines. Parmi ces réactions, des cas de **syndrome de Stevens-Johnson** et de **syndrome de Lyell** (nécrolyse épidermique toxique) ont été rapportés dont certains ont été d'évolution fatale.

Les réactions cutanées sévères sont considérées comme un **effet de classe** de toutes les époétines recombinantes humaines.

Ces réactions apparaissent plus sévères avec les époétines recombinantes humaines à longue durée d'action. Les symptômes suivants sont particulièrement évocateurs (et doivent imposer l'arrêt immédiat du traitement) : éruption avec rougeur, bulles de la peau et de la muqueuse buccale, des yeux, de la gorge, des zones génitales faisant suite à des manifestations pseudo-grippales (fièvre, douleurs musculaires et articulaires, fatigue).

Ces symptômes doivent être connus des patients pour qu'ils puissent contacter sans délai leur médecin et interrompre leur traitement.

De plus, devant la présence de cas avec réintroduction positive, le traitement ne devra jamais être repris après survenue, avec une époétine recombinante humaine, de réactions cutanées sévères jugées imputables à celle-ci.

Le RCP des époétines est mis à jour vis-à-vis de ce risque.

Liste des Epoétines recombinantes humaines actuellement sur le marché : ARANESP, EPREX, BINOCRIT, NEORECORMON, EPORATIO, RETACRIT, MIRCÉRA.

ANSM Lettre aux professionnels de santé 22/09/17.

C- Changement du conditionnement des comprimés de Novatrex® pour réduire le risque d'erreurs médicamenteuses

L'une des présentations de méthotrexate par voie orale (Novatrex® 2,5 mg) était présenté jusque maintenant en flacon de 12 cp. Il l'est maintenant sous la forme de plaquettes de 12 cp avec le but d'attirer davantage l'attention des patients sur le rythme des prises (hebdomadaire +++) et sur les risques d'une prise erronée quotidienne. Il est par ailleurs prévu un emplacement pour que le pharmacien indique le jour de la semaine prévu pour la prise.

Pfizer courrier aux pharmaciens d'officine 18 sept 2017.

2- EFFETS INDESIRABLES DES INHIBITEURS DES POINTS DE CONTROLE (« CHECK POINTS ») DE L'IMMUNITÉ

Les inhibiteurs dits de « check point » ou points de contrôle de l'immunité correspondent à une **nouvelle approche** qui s'avère particulièrement prometteuse dans le domaine de la cancérologie (immunothérapie anti-tumorale). Ces anticorps monoclonaux ciblent les **moyens de défense des cellules tumorales** vis à vis de l'activité des lymphocytes T, leur permettant de proliférer et se disséminer dans l'organisme.

Les cibles de ces anticorps ont d'abord été le **CTLA-4** (cytotoxic-T-lymphocyte associated antigen-4) impliqué dans la signalisation inhibitrice des lymphocytes T, puis les récepteurs PD-1 (programmed death) dont l'activation permet aux cellules tumorales d'échapper à l'effet des lymphocytes. Les **anticorps anti-PD1 et anti-PDL1** (ces derniers dirigés contre le ligand principal des récepteurs PD1) permettent aux lymphocytes T d'exercer leur effet antitumoral. Les inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité actuellement utilisés en thérapeutique sont un anti-CTL-4, l'ipilimumab (Yervoy®), deux anti-PD1 (nivolumab ou Opdivo® et pembrolizumab ou Keytruda®) ainsi que bientôt des anti-PDL1 (atézolizumab ou Tencetriq®, avélumab déjà disponibles en ATU et durvalumab en développement dans le cancer bronchique non à petites cellules...).

Depuis 2010, ces anticorps ont d'abord été utilisés dans le traitement du **mélanome malin avancé**, puis dans celui de **cancers du poumon** et une place qui apparaît se dessiner dans **d'autres cancers** (digestifs, rénaux, certaines formes de maladie de Hodgkin...) avec des améliorations très significatives en particulier pour la survie des patients.

La levée des freins qui bloquent les lymphocytes T peut cependant ne pas concerner seulement les cellules tumorales mais aboutir à une **suractivation du système immunitaire également dans des tissus non tumoraux** expliquant des effets indésirables correspondant à des **phénomènes auto-immuns** se traduisant par des effets indésirables pouvant concerner de nombreux appareils (1,2,3) et qui sont très différents des toxicités induites par la chimiothérapie cytotoxique classique ou avec les thérapies ciblées. Dans une comparaison pembrolizumab versus chimiothérapie classique dans le traitement du cancer pulmonaire non à petites cellules où un bénéfice sur la survie sans progression dans le groupe de l'anti-PD1 a été mis en évidence, les effets indésirables sévères (grades 3-5) étaient moins fréquents sous l'anti-PD1 que sous chimiothérapie (26 contre 53%) et presque exclusivement liés à un mécanisme auto-immun (4).

La survenue de ces effets indésirables va imposer une **discussion pluridisciplinaire** sur la conduite à tenir en fonction du rapport bénéfice-risque chez le patient chez qui ils surviennent et la possibilité ou non de poursuivre un traitement efficace (en tenant compte de la sévérité de l'effet indésirable et de la possibilité de sa prise en charge).

Effets indésirables cutanés et muqueux

Ce sont les plus **fréquents** des effets indésirables de ces médicaments pouvant ainsi pour l'ipilimumab être observés chez près de la moitié des patients. Ils sont également fréquents avec les anti-PD1 et anti-PD-L1. Il s'agit le plus souvent d'effets peu graves : prurit (15-30%), érythèmes maculo-papuleux, plus fréquents en cas d'association entre inhibiteurs CTLA-4 et anti PD-1 (5). Leur survenue est le plus souvent relativement précoce (3 à 8 semaines), parfois avec hyperéosinophilie.

Des effets cutanés plus spécifiques de nature auto-immune peuvent être observés avec l'ensemble de ces médicaments, les formes sévères de ceux-ci classés grade 3 et 4 n'étant que chez moins de 1% des patients. Il s'agit de **vitiligo** (jusqu'à 9-11% des patients traités par des anti-PD-1), de l'**apparition** ou de la **réactivation de psoriasis**, d'**érythème polymorphe**, de **pemphigoïde bulleux**, de **dermatomyosite**, de **lupus cutané**. Dans ces différents types d'atteintes cutanées, un mécanisme auto-immun peut être mis en avant. Des études ont établi une corrélation entre la survenue de ces effets indésirables et la qualité de la réponse clinique sous traitement.

Des **atteintes muqueuses** sont aussi rapportées, atteintes lichenoïdes associées ou non à des atteintes cutanées de même type, xérostomie (sécheresse buccale) associée à une infiltration lymphocytaire des glandes salivaires accessoires (type syndrome de Gougerot-Sjögren). Il convient

dans tous les cas d'éliminer une mycose buccale. Des atteintes des muqueuses génitales peuvent aussi être observées.

Effets indésirables endocriniens

Ils sont observés chez 5 à 10% des patients recevant ces traitements et peuvent être irréversibles (6). Peuvent être concernés l'hypophyse, la thyroïde, les surrénales et le pancréas endocrine (insulinosécrétion).

Au niveau de la **thyroïde**, il peut s'agir soit d'hypothyroïdies, soit plus rarement d'hyperthyroïdies (lesquelles peuvent ensuite évoluer vers l'hypothyroïdie, ce qui correspond à l'évolution naturelle d'une thyroïdite). Chez ces patients, il peut être mis en évidence la présence d'anticorps antithyroïdiens anti-thyroperoxydase et anti-thyroglobuline.

Des cas d'**hypophysite** (dont un cas présenté au cours de cette journée par A. CAPPE du CH d'ABBEVILLE) ont été rapportés d'abord avec l'ipilimumab (2-10%) puis avec les anti PD-1 (1%). Ils sont responsables de baisse de la TSH, d'ACTH ainsi que de FSH, LH, hormone de croissance ou prolactine. Ils doivent être évoqués devant l'apparition de céphalées, anomalies du champ visuel qui sont des conséquences de l'hypertrophie hypophysaire, associées aux conséquences des insuffisances endocriniennes périphériques : fatigue, faiblesse musculaire, anorexie, nausées, troubles de la fonction érectile, hypoglycémie, hyponatrémie... En IRM, peut être mis en évidence une hypertrophie hétérogène de la glande.

Des cas d'**insuffisance surrénalienne** sont rapportés non seulement liés à une atteinte hypophysaire, mais aussi périphérique par atteinte directe auto-immune et justifient un traitement de substitution.

Des cas de **diabète de type I** ont enfin été rapportés mais avec une très faible prévalence. Parmi ceux-ci certains se sont manifestés de façon brutale avec hyperglycémie sévère, acidocétose...(7). Dans les diabètes apparus sous anti-PD1, ont été mis en évidence des auto-anticorps (type anti-glutamyl acid décarboxylase, anti-GAD). Ces diabètes peuvent être associés à des thyroïdites auto-immunes.

Atteintes rénales

Elles sont relativement fréquentes de l'ordre de 3% (8% dans les premières études) surtout dans les cas d'associations (ipilimumab avec pembrolizumab ou nivolumab) et peuvent disparaître totalement sous corticothérapie. Une incidence plus importante de ce type d'atteintes semble ressortir des publications les plus récentes (8). Plusieurs types d'atteintes rénales sont possibles. La plus fréquente correspond à la **néphropathie tubulo-interstitielle aiguë** (parfois granulomateuse) répondant le plus souvent bien à la corticothérapie et pouvant permettre la reprise du traitement. Un autre type d'atteinte rénale est constitué par l'apparition d'un syndrome néphrotique (parfois sur néphropathie lupique ou à des lésions glomérulaires minimes). Les néphropathies tubulo-interstitielles aiguës sont associées à des infiltrations de l'interstitium rénal par des lymphocytes T CD3+/CD4+.

Atteintes myocardiques

Un certain nombre de cas de myocardites sévères (d'incidence très faible d'après les essais cliniques mais, dans ceux-ci les patients ayant des antécédents cardiovasculaires étaient généralement exclus) ont été rapportés, souvent assez précocément (délai médian d'environ 3 semaines) parfois en association à une atteinte musculaire de type myosite. Parmi eux, certains ont eu une évolution fatale, en particulier dans le cas d'associations ipilimumab-nivolumab avec mise en évidence dans le tissu myocardique d'infiltrations par des lymphocytes T et des macrophages (9). L'atteinte myocardique se traduit par une réduction marquée (parfois très marquée) de la force contractile du ventricule gauche et des troubles de la conduction ventriculaire. Si elle est évoluée, l'atteinte peut ne pas être influencée par la corticothérapie. L'existence d'une tachycardie sinusale doit quant à elle faire rechercher une hyperthyroïdie.

Atteintes pulmonaires

Leur incidence a été estimée à un peu plus de 3% (10) tous grades confondus dont la moitié de grade S3 (symptômes interférant avec la vie quotidienne et pouvant nécessiter une oxygénothérapie) et 4 (mettant en jeu le pronostic vital) ainsi que des cas d'évolution fatale. Elles se traduisent cliniquement par une toux et une dyspnée et peuvent correspondre à une pneumopathie interstitielle aiguë. Ces cas peuvent évoluer favorablement sous corticothérapie à fortes doses. Certains cas correspondent à une pneumopathie organisée ou granulomateuse ou à une sarcoïdose (répondant également bien à la corticothérapie).

Effets indésirables neurologiques

Il s'agit d'effets indésirables relativement rares (moins de 1 % avec des grades 3 ou plus), qui ne sont pas toujours spécifiques, parfois difficiles à distinguer des manifestations neurologiques imputables à la pathologie traitée et souvent difficiles à rapporter à ces traitements (11). Ont été rapportés comme pouvant être induits par des inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité (surtout pour ipilimumab mais aussi avec les anti-PD-1) :

- des syndromes de Guillain-Barré
- des neuropathies périphériques et/ou optiques
- des méningites aseptiques
- des encéphalopathies

Des cas de myasthénie ont également été rapportés en particulier avec les anti PD-1. Dans les quelques cas publiés avec en particulier ptosis, ophtalmoplégie, insuffisance ventilatoire, ..., il était fait état de la positivité de recherche des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine et anti-kinase spécifique des muscles et parfois la possibilité de poursuivre le traitement sous pyridostigmine et corticothérapie (12). (cas présenté à cette 15^{ème} Journée Régionale de Pharmacovigilance par Inès MASMOUDI).

Effets indésirables musculaires et articulaires

A côté des cas (rares) de myasthénie, on peut observer des atteintes musculaires proprement dites comme des myosites, des myalgies plus ou moins bien définies qui pourraient survenir chez près de 15 % des patients traités par anti-PD1 et, avec une fréquence également non négligeable (5 - 20 %), des arthralgies pouvant gêner la marche et répondant relativement bien aux AINS. Des cas cliniques isolés de pseudo-polyarthrite rhizomélique et de polyarthrite rhumatoïde séropositive de survenue très évocatrice du rôle de ces médicaments ont également été rapportés.

Effets indésirables digestifs

Ils sont relativement fréquents sous ipilimumab avec chez près d'un tiers des patients, des douleurs abdominales, des diarrhées et colites survenant le plus souvent entre 6 et 9 semaines après le début de traitement et pouvant lorsqu'elles sont sévères justifier son arrêt. Dans de très rares cas, ont été rapportées des perforations coliques avec mise en jeu du pronostic vital et nécessité de réaliser une colectomie en urgence. La survenue d'une diarrhée impose d'éliminer une cause infectieuse (en particulier à *Clostridium difficile*) par la réalisation de coprocultures. Sous anti PD-1, les atteintes de type colites sont plus rares (5 -10 % dont 1 – 2 % sévères grade 3 à 4) que sous ipilimumab (5 – 22 % dont 5 % de grade 3 – 4) et généralement moins graves, n'imposant pas nécessairement l'arrêt du traitement si elles peuvent être contrôlées par un traitement symptomatique et des corticoïdes. Dans les formes sévères, il a été recommandé en cas d'échec des corticoïdes i.v. et arrêt du traitement, l'utilisation d'infliximab.

Effets indésirables hépato-biliaires

Il s'agit le plus souvent d'une élévation asymptomatique des transaminases et de la bilirubinémie retrouvée après 8 à 12 semaines de traitement en particulier avec l'ipilimumab mais également avec les anti-PD1. Histologiquement, ont été rapportés des aspects d'hépatite panlobulaire, des infiltrats inflammatoires avec des lymphocytes T en particulier autour des canaux biliaires

primitifs. Sont également rapportés des aspects d'œdème périportal avec des adénopathies. Dans certains cas, l'aspect est celui d'une cholangite.

Il est proposé pour les atteintes hépatiques sévères le recours à une corticothérapie (1 – 2 mg/kg/j) éventuellement associée à un traitement immunosuppresseur (mycophénolate mofétil ou azathioprine).

Effets indésirables oculaires

Ont été rapportées des blépharites, des uvéites, des conjonctivites.

Au total, les inhibiteurs des points de contrôle de l'immunité (même s'ils sont nettement mieux tolérés que la chimiothérapie anticancéreuse classique) peuvent être responsables d'effets indésirables variés, de mécanisme auto-immun qui restent encore pour certains d'entre eux mal connus, qu'il convient de savoir reconnaître précocement et pour lesquels **les notifications de pharmacovigilance sont particulièrement attendues pour affiner leur connaissance** (les adresser au CRPV). Ces médicaments font de fait l'objet d'une surveillance particulière avec un suivi national de sécurité. Il existe par ailleurs des registres qui ont été mis en place comme REISAMIC à l'institut Gustave Roussy afin de colliger spécifiquement ce type d'effets indésirables.

De très nombreuses références dans la littérature récente dont les suivantes citées dans le texte :

1/ Hofmann L et coll Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine and renal side-effects of anti-PD1 therapy. Eur J Cancer 2016; 60 : 190-209.

2/ Zimmer L et coll Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy Eur J Cancer 2016 ; 60 : 2010-25.

3/ Jacquin-Porretaz C et coll Effets secondaires des inhibiteurs de checkpoint utilisés dans le traitement des mélanomes et d'autres cancers. Presse Med 2017, <http://dx.org/10.1016/j.lpm.2017.05.032>

4/ Reck M et coll Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2016 ;375 : 1823-33.

5 / Sibaud V et coll Dermatologic complication of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies Curr Opin Oncol 2016 ; 28 : 254-63.

6/ Sznol M et coll Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management Cancer Treat Rev 2017 ; 58 : 70-6.

7/ Leonardi et coll Diabetic ketoacidosis as an immune-related adverse event from pembrolizumab in non-small cell lung cancer. J Immunother 2017; 40: 249-51.

8/ Wanchoo R et coll Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors Am J Nephrol 2017, 45: 160-9.

9/ Johnson DB et coll Fulminant myocarditis with combination immune check point blockade N Engl j Med 2016 ; 375 : 1749-55.

10/ Delaunay M et coll Immune checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients Eur Resp J 2017; 50: 1700050.

11/ Cuzzubo S et coll Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. Eur J Cancer 2017; 73: 1-8.

12/ Makarios D et coll Myasthenia gravis. An emerging toxicity of immune check point inhibitors. Eur J Cancer 2017;82: 128_36.

3- GINGIVORRAGIES ET IRS : ENQUÊTE CONCERNANT LA DULOXÉTINE (CYMBALTA®)

La duloxétine (Cymbalta®) est un inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine et de noradrénaline (ISRSNA) utilisée dans le traitement des troubles dépressifs majeurs, dans le trouble anxieux généralisé ainsi que les douleurs neuropathiques du diabète. L'inhibition de la recapture de la sérotonine peut être responsable d'inhibition de l'agrégation plaquettaire et par là de saignements (dont un risque majoré d'hémorragies digestives et d'hémorragies intracérébrales comme évoqué dans le Vigipharmamiens de juin 2017).

Il peut s'agir aussi d'hémorragies gingivales comme montré dans une évaluation des données des bases de pharmacovigilance française et OMS (Vigilyse). Cette évaluation a été réalisée à la suite de

la notification au CRPV de Toulouse de l'apparition, après 2 mois de traitement d'une personne de 35 ans pour fibromyalgie, de saignements au niveau des gencives avec sensation de bouche sèche, effets qui se sont poursuivis pendant 2 mois avant que le rôle de la duloxétine ne soit évoqué et que le traitement soit interrompu.

Dans la base nationale de pharmacovigilance étaient retrouvés 3 cas (avec des délais de survenue de 6 jours à 1 mois). Dans la base OMS, 23 cas pour lesquels la duloxétine était le médicament suspect. Sur les cas ainsi retrouvés, il peut être noté qu'il s'agit surtout de femmes (78 % des cas) et dans plus d'un quart des cas de patients de moins de 45 ans. Dans presque tous les cas, il n'y avait pas d'association à un traitement anticoagulant ou anti-agrégant plaquettaire. Deux publications font état de gingivorragies avec d'autres ISRS, l'une avec le citalopram (Séropram®), l'autre avec la venlafaxine (Effexor®) qui est un ISRSNA.

Gicquel C et al. Duloxetine and gingival bleeding : a case-report and reviews of the French and world databases and literature. Eur J Clin Pharmacol 2017 ; 73 : 1197-8.

4- SYNDROMES EXTRAPYRAMIDAUX SOUS CYAMÉMAZINE : DONNÉES DE LA PHARMACOVIGILANCE FRANÇAISE

La cyamémazine (Tercian®) est un neuroleptique de la famille des phénothiazines commercialisé en France depuis 1972. C'est l'anti-psychotique le plus prescrit dans les hôpitaux français seul ou en association avec d'autres neuroleptiques. Ses indications sont larges pour ce neuroleptique considéré comme peu inducteur de troubles extrapyramidaux et possédant des effets anxiolytiques expliquant sa très large utilisation. Les doses recommandées pour une utilisation à visée anxiolytique sont nettement plus faibles (25 -100 mg/j) que celles destinées à une utilisation chez les patients psychotiques ou pour traiter une anxiété aiguë (50 à 300 mg/j en 2 à 3 prises).

Dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) 132 patients ont fait l'objet de déclaration de pharmacovigilance entre 1985 et 2015 dont 77 % considérés comme graves. 36 de ces cas étaient rapportés en l'absence de toute association à un autre médicament neuroleptique avec dans 80 % des cas une survenue de troubles extrapyramidaux malgré une dose considérée comme faible (< 100 mg/j) sans qu'il n'ait pu être établi de corrélation entre gravité des manifestations neurologiques et posologie utilisée. Le délai médian de survenue de ces troubles était de 30 jours seul et de 34 jours avec association à un médicament anticholinergique. Tous les types de troubles extrapyramidaux étaient rapportés avec une proportion importante de syndrome malin des neuroleptiques (biais : les effets indésirables les plus graves font plus facilement l'objet de notifications). L'association aux IRS a aussi été proposée comme pouvant favoriser la survenue de tels effets. Quoiqu'il en soit, cette étude a l'avantage de montrer que malgré la réputation, la cyamémazine peut induire des troubles extrapyramidaux y compris en monothérapie et à faibles doses comme celles recommandées dans la prise en charge de l'anxiété.

Khoury C et al. Cyamémazine (Tercian®) et syndromes extrapyramidaux : exploration des cas contenus dans la base nationale de pharmacovigilance. Thérapie 2017 ; 72 : 345-50.

5- DONNÉES ACTUELLES DE L'ENQUÊTE DE PHARMACOVIGILANCE CONCERNANT LE LÉVOTHYROX NOUVELLE FORMULE

Les résultats actuels de l'enquête qui a été mise en place dès la mise sur le marché de la nouvelle formule viennent d'être rapportés lors du Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) du 10 octobre 2017 à l'ANSM. Cette analyse intermédiaire dont la totalité du rapport présenté est consultable sur le site de l'ANSM porte sur la période allant de fin mars au 15 septembre 2017. Extrait du communiqué de l'ANSM : « A cette date, 14 633 signalements ont été reçus par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Sur ce total, les cas graves (...) et ceux qui étaient les plus documentés, soit 5 062 cas, ont pu être enregistrés prioritairement dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Le recueil des signalements et l'enregistrement dans la BNPV se poursuivent et feront l'objet d'évaluations ultérieures. Les 14 633 signalements reçus par les CRPV représentent 0,6 % des 2,6 millions de patients traités par Lévothyrox nouvelle formule. Les effets les plus fréquemment rapportés sont la fatigue, les maux de tête, l'insomnie, les vertiges, les

douleurs articulaires et musculaires et la chute de cheveux, déjà connus avec l'ancienne formule du Lévothyrox.

Cette enquête confirme la survenue de déséquilibres thyroïdiens pour certains patients lors du passage de Lévothyrox ancienne formule à Lévothyrox nouvelle formule. En effet, tout changement de spécialité ou de formule peut modifier l'équilibre hormonal et nécessiter un réajustement du dosage qui peut nécessiter un certain délai. Tous les effets indésirables témoignent d'un déséquilibre thyroïdien en lien avec le changement de traitement; aucun effet indésirable d'un type nouveau, qui serait spécifique de la seule nouvelle formule, n'a été retrouvé.

L'enquête de pharmacovigilance se poursuit et s'élargit dans le contexte d'arrivée des nouveaux médicaments à base de Lévothyroxine. Du fait de la fréquence inattendue de signalements et de certains cas de patients qui présentent à la fois des signes d'hypo ou d'hyperthyroïdie avec des dosages de TSH dans les normes attendues, le CTPV souhaite que soit mis en place un groupe de travail constitué de professionnels de santé, pharmacovigilants et patients afin de poursuivre les investigations. En parallèle, l'ANSM a lancé une étude de pharmacoépidémiologie pour étudier les effets du changement de formule sur l'ensemble des patients traités.

Point d'actualité sur le Lévothyrox et autres médicaments à base de lévothyroxine. Communiqué ANSM 11/10/2017.

6- LES RISQUES LIÉS À LA PRISE DE VALPROATE PENDANT LA GROSSESSE INSUFFISAMMENT CONNUS DES FEMMES BRITANNIQUES (AUSSI)

C'est ce qui ressort d'une évaluation réalisée par l'association Epilepsy Action en Grande Bretagne, sans amélioration malgré la diffusion d'informations sur ce risque début 2017 (mêmes résultats que dans une enquête menée en 2016). 18 % des femmes âgées de 16 – 50 ans traitées par valproate n'étaient pas consciente d'un risque possible de la prise pendant la grossesse, 28 % n'avaient pas évoqué le problème avec leur médecin. La MHRA (agence du médicament britannique) indique qu'elle va renforcer l'information et favoriser la diffusion des documents destinés aux patientes qui avaient été élaborés il y a quelques mois et que les efforts de communication sur cette problématique doivent être renforcés.

British Epilepsy Society. Almost one-fifth of women taking sodium valproate for epilepsy still not aware of risks in pregnancy, survey shows. Internet document : 22 sept 2017. <https://www.epilepsy.org.uk/news/news/almost-one-fifth-women-taking-sodium-valproate-epilepsy-still-not-aware-risks-pregnancy>

7- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ADEFOVIR (Hepsera*)

Fractures osseuses - Orthopédie

Liées à un syndrome de Fanconi développé sous traitement par adéfovire dans le cadre du traitement d'une hépatite B (sous ce traitement depuis 5 ans). Syndrome de Fanconi responsable d'ostéomalacie par hypophosphorémie, de nécrose bilatérale des têtes fémorales et de fractures pathologiques.

Wu H et al. Bilateral femoral head necrosis and pathological fractures resulted from fanconi syndrome due to adefovir dipivoxil treatment : a case report and systemic analysis of 7 cases. International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2017;10(8):12898 -12904.

AGOMELATINE (Valdoxan*)

Purpura thrombopénique - Hématologie

Chez une femme de 60 ans recevant depuis un an ce traitement pour traiter une dépression. Hospitalisée pour gingivorragies, purpura diffus des membres inférieurs et thrombopénie sévère (2000/mm³). Apparition d'un méléna. Multiples pétéchies de la muqueuse gastrique en endoscopie. Bilan très complet pour recherche d'une cause à cette thrombopénie. Evolution favorable après corticothérapie mais réapparition du purpura thrombopénique lors de la diminution de la dose de corticoïdes. Evolution favorable après reprise de la corticothérapie avec arrêt de l'agomélatine. Bilan complet pour éliminer une cause autre à la thrombopénie. Effet non répertorié dans le RCP ni ayant fait l'objet de publication. 10 cas retrouvés dans la base de données OMS.
Bourneau-Martin D et al. Agomelatine-induced thrombocytopenic purpura, a possible new adverse effect. Thérapie. 2017;72:401 -402.

CARBAMAZEPINE (Tégrétol*)

DRESS syndrome - Agranulocytose - Dermatologie - Hématologie

Association de ces 2 effets indésirables chez un enfant de 8 ans, 33 jours après mise en route de ce traitement pour une épilepsie partielle. Hospitalisé pour exanthème maculo-papuleux diffus particulièrement marqué au niveau des extrémités avec neutropénie fébrile. Mise en évidence d'une agranulocytose avec en particulier 40 neutrophiles/mm³. Association à une colite, des gastralgies et une possible pneumopathie interstitielle, puis apparition d'un syndrome néphrotique. Arrêt de la carbamazépine et corticothérapie systémique puis seulement topique. Evolution ensuite favorable.
Lavenant P et al. DRESS syndrome and agranulocytosis, a rare combination. Archives de Pédiatrie. août 2017;24(8):752 -756. DOI :10.1016/j.arcped.2017.05.010

CEFALEXINE (Kéforal*, Céporéxine*)

Anémie hémolytique - Hématologie

Chez une patiente de 44 ans chez qui un état de fatigue intense avec nausées, vomissements a amené à mettre en évidence une anémie sévère (Hb à 5,7 g/dl, hématocrite à 17 % avec hyperbilirubinémie et baisse de l'haptoglobine). Cette patiente était traitée depuis 3 semaines par céfalexine pour une infection urinaire. Arrêt du traitement (et administration de culots globulaires). Evolution favorable. Normalisation du taux d'hémoglobine au bout de 2 mois.
Thiessen K et al. Cephalixin-induced haemolytic anaemia: A case report. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. oct 2017;42(5):615 -617. DOI :10.1111/jcpt.12542

CEFEPIME (Axépim*)

Encéphalopathie - Neurologie

Série de 3 cas chez des patients de 64-88 ans. Dans le premier cas, apparition d'une aphasie au bout de 4 j de traitement avec décharges myocloniques dans les 4 membres. EEG : ralentissement diffus de l'activité électrique avec ondes triphasiques. Fonction rénale dans les limites de la normale. Dans les autres cas (où a été reconnue secondairement l'existence d'une altération de la fonction rénale), symptomatologie du même type. Disparition des symptômes dans les 3 jours de l'arrêt du céfépime dans les 3 cas mais pas de dosage pour confirmer la notion (vraisemblable) de concentrations toxiques.

Isitan C et al. Cefepime induced neurotoxicity: A case series and review of the literature. eNeurologicalSci. sept 2017;8:40 -43. DOI :10.1016/j.ensci.2017.08.001

CIPROFLOXACINE (Ciflox*)

Erythème pigmenté fixe - Dermatologie

Observation chez une femme de 75 ans traitée pour infections urinaires récidivantes. Sous ciprofloxacine depuis 48 h lorsque sont apparues des plaques érythémateuses prurigineuses puis lors de traitements ultérieurs. Prick-test positif pour ofloxacine et moxifloxacine. Patch test au niveau de la zone pigmentée négatif pour toutes les fluoroquinolones. Reprise du traitement par ciprofloxacine initialement sans problème puis au bout de 48 h lors de la 4ème prise, réapparition de l'érythème pigmenté à l'endroit où les réactions précédentes étaient survenues. A la biopsie, infiltration périvasculaire avec discrète spongiose épidermique.

Garnica Velandia DR et al. Fixed drug eruption induced by ciprofloxacin and cross-reactivity to other quinolones. Contact Dermatitis. oct 2017;77(4):261 -262. DOI :10.1111/cod.12813

CLARITHROMYCINE (Naxy*, Zéclar*)

Interaction -

Chez un adolescent de 16 ans transplanté rénal sous tacrolimus et mycophénolate mofétil dans le cadre d'une transplantation rénale, instauration d'un traitement par clarithromycine pour une diarrhée à *Campylobacter jejuni*. Malgré une réduction de la dose de tacrolimus (de 1,5 mg x2/j à 1 mg/j), les taux circulants de tacrolimus sont passés de 7 ng/ml à 43, restant très augmentés malgré suppression de la prise de tacrolimus du soir. Nécessité d'interrompre le traitement par clarithromycine pour obtenir une réduction des concentrations de tacrolimus.

Koristkova B et al. Drug Interaction Between Clarithromycin And Tacrolimus – A Case Report. Clinical Therapeutics. août 2017;39(8):86 -87. DOI :10.1016/j.clinthera.2017.05.270

ERGOTAMINE/CAFEINE (Gynergène caféiné*)

Ergotisme - Vasculaire

Chez une femme de 34 ans hospitalisée pour hypotension sévère, douleurs avec oedème des mains et des pieds, coloration bleue violette des doigts et des orteils. A l'examen, cyanose des extrémités avec aspect d'érythème en plaques, érythème facial, aspect violacé du dos des doigts, des pieds avec début de gangrène des gros orteils. A l'angioscanner des extrémités des membres inférieurs, aspect de spasme vasculaire. L'interrogatoire retrouve alors la notion d'une prise d'ergotamine/caféine commencée 2 jours avant l'apparition de la symptomatologie. Effet indésirable observé habituellement seulement en cas de surdosage, ce qui ne semble pas être le cas dans cette observation.

Jatuworapruk K et al. Ergotism Masquerading Systemic Vasculitis. JCR: Journal of Clinical Rheumatology. août 2017;23(5):287 -288. DOI :10.1097/RHU.0000000000000523

FLUORO-URACILE (ou 5FU)

Douleur thoracique - Cardiovasculaire

Survenue chez un patient de 67 ans traité pour cancer colorectal et recevant une première administration de fluoro-uracile dans le cadre du début d'un protocole FOLFIRI, d'une douleur thoracique avec apparition de grandes ondes T à l'ECG. Arrêt de la perfusion et disparition rapidement de la douleur thoracique et normalisation ECG.

Franck C et al. Safe administration of S-1 after 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity in a patient with colorectal cancer. BMJ Case Reports. 22 mai 2017;bcr-2016-219162. DOI :10.1136/bcr-2016-219162

GEMCITABINE (Gemzar*)

Dyspnée sévère - Pneumologie

Chez une femme de 82 ans prise en charge pour un cancer du poumon non à petites cellules. Instauration d'un traitement par gemcitabine. Après la 3ème cure (3 administrations toutes les 4 semaines) apparition d'une dyspnée d'effort puis rapidement de repos. Râles crépitants diffus des deux bases pulmonaires. Polypnée, désaturation en O₂. Mise en évidence à la radio d'opacités interstitielles des deux champs pulmonaires. Puis, aggravation de l'insuffisance respiratoire avec majoration des opacités pulmonaires à la radio. Mise en évidence au lavage broncho-alvéolaire de macrophages. Au scanner, épaississement interstitiel et images en verre dépoli avec zones d'emphysème. Amélioration ensuite (pas de réadministration de gemcitabine et corticothérapie). Disparition des aspects de pneumopathie interstitielle sur un scanner réalisé un mois plus tard.

Graziani A et al. Helmet continuous positive airways pressure (CPAP) treatment in a non-small cell lung cancer (NSCLC) patient with severe hypoxemic respiratory failure due to gemcitabine therapy. European Journal of Oncology. 2017;22(1):43 -46.

LACOSAMIDE (Vimpat*)

Hépatotoxicité - Hépto-gastro-entérologie

Patient de 48 ans traité par cet anti-épileptique de nouvelle génération. Anomalies du bilan hépatique amenant à la réalisation d'une biopsie mettant en évidence des signes de cholestase sévère avec inflammation lobulaire et portale. Des cas (très rares) d'insuffisance hépatique sévère ont été rapportés au cours des dernières années avec ce médicament.

Eskandari F et al. Liver biopsy findings in patients with hematopoietic cell transplantation. Human Pathology. août 2017;66:136 -143. DOI :10.1016/j.humpath.2017.06.011

LERCANIDIPINE (Lercan*, Zanidip*)

Ascite chyleuse - Hépto-gastro-entérologie

Chez une femme de 80 ans traitée par lercanidipine pour HTA, malaise, asthénie, perte d'appétit et amaigrissement avec distension abdominale, dyspepsie, nausées. Après majoration de la dose de lercanidipine pour PA excessive, distension abdominale douloureuse se majorant rapidement. A l'examen, augmentation du périmètre abdominal et mise en évidence d'une ascite qui a été ponctionnée. Après arrêt de la lercanidipine (remplacée par du bisoprolol) disparition de la symptomatologie et de l'ascite.

Basualdo JE et al. Lercanidipine-induced chylous ascites: Case report and literature review. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. oct 2017;42(5):638 -641. DOI :10.1111/jcpt.12555

METRONIDAZOLE (Flagyl*)

Encéphalopathie - Neurologie

Associée à un déficit en thiamine (vitamine B1) chez un homme de 76 ans traité (avec également ciprofloxacine) pour ostéomyélite. Au bout de 33 jours de traitement, apparition d'un syndrome dépressif et d'anorexie puis de nausées, sensations vertigineuses. A l'examen, nystagmus, dysarthrie, ataxie... Mise en évidence de taux très bas de thiamine. Devant une suspicion d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke renforcée par les résultats de l'imagerie IRM cérébrale, instauration d'un apport de vit B1 (et arrêt du traitement par métronidazole). Evolution favorable.

Iwadata D et al. Thiamine deficiency in metronidazole-induced encephalopathy: A metabolic correlation? Journal of the Neurological Sciences. août 2017;379:324 -326. DOI :10.1016/j.jns.2017.06.042

POSACONAZOLE (Noxafil*)

Hypertension artérielle - Hypokaliémie - Métabolisme

HTA avec hypokaliémie chez un patient de 67 ans ayant reçu différents antifongiques azolés pour une aspergillose pulmonaire. Après 35 jours de posaconazole par voie orale (300 mg/j), élévation marquée des chiffres tensionnels avec kaliémie à 3,4 mmol/l. Des taux plasmatiques de posaconazole étaient élevés. Tableau compatible avec un hyperaldostéronisme. Effet de type minéralocorticoïde (rôle d'une inhibition de la 11 beta hydroxystéroïde deshydrogénase ?). Evolution favorable de la PA et du ionogramme après arrêt du posaconazole qui sera repris ultérieurement à doses plus faibles.

Thompson GR et al. In vivo 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibition in posaconazole-induced hypertension and hypokalemia. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. août 2017;61(8):e00760-17. DOI:10.1128/AAC.00760-17

PREGABALINE (Lyrica*)

Syndrome Parkinsonien - Neurologie

Chez une patiente de 58 ans recevant ce traitement depuis 3 ans en raison d'une fibromyalgie, apparition en plus de tremblements d'attitude déjà connus d'un tremblement de repos avec bradykinésie, faciès figé et phénomène de roue dentée. Amélioration rapide de la symptomatologie après arrêt de la prégabaline et, 4 semaines plus tard, retour complet à l'état antérieur. Un seul cas publié auparavant.

MASMOUDI I et al. Syndrome parkinsonien induit par la prégabaline : à propos d'un cas. Thérapie. 2017;72:395 -396.

RIVAROXABAN (Xarelto*)

Néphrite tubulo-interstitielle aiguë - Néphrologie

Chez un patient de 87 ans mis sous cet AOD pour une fibrillation auriculaire (en association à un traitement par furosémide). Dégradation rapide de la fonction rénale (créatininémie à 242 µmol/l) au bout de 2 jours avec mise en évidence d'une hématurie microscopique et d'une protéinurie (1 g/l). Mise en évidence d'anticorps anti-nucléaires (1/80). Le rivaroxaban est alors changé pour la warfarine (+ hydratation). Biopsie rénale : néphrite tubulo-interstitielle avec oedème, infiltrats inflammatoires lympho-plasmocytaire diffus. Evolution favorable sous corticothérapie avec diminution progressive de la créatininémie.

Dantec A et al. Néphrite tubulo-interstitielle au RIVAROXABAN (XARELTO). La Presse Médicale. mai 2017;46(5):541 -542. DOI:10.1016/j.lpm.2017.03.019

SULFATE DE FER (Tardyféron*, Féro-Grad*...)

Gastrite hémorragique - Hépatogastro-entérologie

Chez une jeune fille de 14 ans traitée depuis 2 semaines par sulfate de fer pour anémie ferriprive. Hospitalisée pour hémorragie digestive haute, 8 épisodes d'hématémèse et méléna depuis quelques jours, douleurs épigastriques et nausées. Mise en évidence en FOGD de multiples lésions ulcéreuses hémorragiques en particulier dans la partie antrale. A la biopsie, érosions avec dépôts inflammatoires et mise en évidence de fer au niveau des lésions. Evolution favorable après arrêt (sous IPP). Un cas d'Amiens d'ulcération sévère de la muqueuse buccale a été rapporté il y a quelques années par le CRPV sous sulfate de fer chez une patiente âgée qui avait des troubles de déglutition et dont les comprimés étaient administrés écrasés et stagnaient dans la bouche.

Meliş LE et al. A rare case of iron-pill induced gastritis in a female teenager: A case report and a review of the literature. Medicine. juill 2017;96(30):e7550. DOI:10.1097/MD.0000000000007550