

# PRESENTATION DE CAS CLINIQUES

15<sup>ème</sup> Journée Régionale de Pharmacovigilance

19 Octobre 2017

## **A PROPOS D'UN CAS D'INTERACTION PHARMACOCINETIQUE ENTRE LE TACROLIMUS (PROGRAF®) ET LE FLUCONAZOLE (TRIFLUCAN®)**

B. Llopis<sup>1</sup>, C Quinton<sup>2</sup>, Y. Bennis<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centre Régional de Pharmacovigilance de Picardie, CHU AMIENS, <sup>2</sup>Laboratoire de Pharmacologie, CHU AMIENS

Le tacrolimus, immunosuppresseur indiqué dans la greffe d'organe solide, présente une grande variabilité inter- et intra-individuelle, un index thérapeutique étroit et de nombreuses interactions médicamenteuses. Il est métabolisé au niveau hépatique par le CYP 3A4. Ainsi, l'association à des inhibiteurs enzymatiques comme les antifongiques azolés augmente ses concentrations plasmatiques et risque de majorer sa toxicité.

Nous rapportons le cas d'un patient de 57 ans ayant eu une transplantation hépatique et cardiaque en 2016 et traité par Prograf (7 mg/j) et Cellcept (500 mg/j). Devant la suspicion d'une mycose profonde en avril 2017, le patient est mis sous Triflucan (200 mg/j) pour une durée de 14 jours.

A la suite de cette association, la concentration de tacrolimus a augmenté de 1,5 fois par rapport à la concentration initiale (interaction pharmacocinétique).

Le patient a présenté certains signes cliniques pouvant être en lien avec ce surdosage : hyperglycémie et choc septique.

## **LA GROSSESSE COMME CONSEQUENCE INATTENDUE D'UNE INTERACTION MEDICAMENTEUSE**

A. Wileczek, K. Masmoudi

Centre Régional de Pharmacovigilance de Picardie, CHU AMIENS,

En France, la méthode de contraception hormonale est majoritairement choisie par les femmes. Ces traitements hormonaux disponibles sous différentes formes galéniques ne sont cependant pas toujours considérés comme des médicaments à part entière et les femmes oublient souvent de les citer lorsqu'on les interroge sur leurs prises médicamenteuses. De même, les médecins face à de jeunes patientes en âge de procréer ne pensent pas toujours aux risques d'interaction de ces contraceptifs avant de prescrire un médicament agissant sur le CYP450 3A4. Les conséquences sont alors désastreuses, engendrant des grossesses non désirées mais aussi des grossesses à risque lorsqu'un médicament potentiellement tératogène est consommé de façon concomitante.

Nous présenterons ici deux cas de grossesses inattendues survenues à la suite d'interactions médicamenteuses.

Le premier cas concerne une jeune femme de 21 ans sous implant à l'étonorgestrel. La découverte d'une tuberculose pulmonaire et ganglionnaire ayant motivé une quadrithérapie antituberculeuse comprenant de la rifampicine puissant inducteur enzymatique du CYP450 3A4 avec découverte fortuite de la grossesse à 25 SA devant une prise de poids initialement attribuée à l'efficacité du traitement face à la tuberculose. L'implant est alors retiré, le traitement antituberculeux est maintenu.

Le second cas est celui d'une patiente de 37 ans diabétique, sous contraception hormonale par ethinylestradiol/levonorgestrel. Suite à un malaise évocateur d'une crise d'épilepsie son médecin lui prescrit de la carbamazépine. Découverte de la grossesse à 7 SA, arrêt de la carbamazépine et du traitement antidiabétique oral en raison du risque tératogène de ces deux médicaments. Echographie morphologique sans anomalie. Issue de grossesse favorable.

## **LES VITAMINES AUSSI PEUVENT ETRE RESPONSABLES D'INTERACTION**

V. Gras, K. Masmoudi

*Centre Régional de Pharmacovigilance de Picardie, CHU AMIENS,*

Patiente traitée pour une maladie de Parkinson bien stabilisée par Modopar 125 (lévodopa, bensérazide) depuis 5 ans. Pour un état de fatigue passagère, prescription d'1 cp/j de la spécialité Bérocca (Association de vitamines et d'éléments minéraux dont pyridoxine 10mg/cp).

15 jours après le début de cette spécialité, dégradation de l'état général à type de difficultés à bouger, pleurs, insomnie. Arrêt de Bérocca et retour à l'état précédent en 4 jours. Consultation de son neurologue constatant une maladie de Parkinson stable ne nécessitant pas de modification de traitement.

Dans le RCP de Bérocca, une contre-indication est indiquée avec la Lévodopa. Aucune mention n'est faite dans le RCP de Modopar.

## **UNE CASCADE THERAPEUTIQUE A L'ORIGINE D'EFFETS INDESIRABLES**

V. Gras, K. Masmoudi

*Centre Régional de Pharmacovigilance de Picardie, CHU AMIENS,*

Patiente de 81 ans ayant une maladie d'Alzheimer traitée depuis 1 an et demi par Aricept (donépézil). Elle a été mise sous Risperdal (rispéridone) début 2017 pour des troubles du comportement.

Après 5 mois de traitement par ce neuroleptique, la patiente présente des signes extrapyramidaux parkinsoniens, un traitement par Lepticur (tropatépine) est instauré.

Rapidement vont survenir des hallucinations et un état délirant. La baisse de la posologie de Lepticur permet un retour à l'état antérieur.

Le Lepticur sera finalement arrêté et la posologie du Risperdal diminuée progressivement jusqu'à l'arrêt en raison de l'absence de troubles du comportement.

Plusieurs problèmes en cascade sont pointés dans cette histoire : (a) une prescription non réévaluée à distance d'une période d'agitation aiguë entraînant un effet iatrogène, (b) une décompensation de la pathologie initiale par ajout d'un médicament inapproprié (effet antagoniste pharmacologique de l'Aricept du Lepticur) qui était prescrit pour résoudre les troubles extrapyramidaux induits par le neuroleptique.

## **L'ANTICOAGULANT AU CHARBON**

M. Balima, M. Moussour, T. Fontaine, J. Moragny

*Centre régional de pharmacovigilance, CHU AMIENS*

Patient de 85 ans aux antécédents de fibrillation auriculaire et de remplacement valvulaire aortique, traité par fluindione depuis de nombreuses années. Depuis septembre 2016 le patient prend du charbon en automédication pour ses troubles digestifs. Il est pris 2 heures avant la prise de son anticoagulant. Depuis septembre 2016, les INR sont plus bas que ceux précédents.

Le 25/12/2016, hospitalisation pour troubles phasiques et confusion d'apparition brutale qui se révéleront associés à un bas débit cérébral sur hypotension. A cette occasion, arrêt du charbon. Dès le 27/12/2016, retour à un INR normal sans modification de la posologie de l'anticoagulant.

Rôle d'une interaction connue avec diminution de l'absorption de l'anticoagulant par le charbon activé. La durée recommandée entre la prise du charbon et celle du médicament (2 heures dans la notice) est-elle sous-évaluée ?

## **CHOC ANAPHYLACTIQUE AUX CURARES : UNE REACTION CROISEE POSSIBLE AVEC LA PHOLCODINE ?**

S. Cayeux, A. Durand, A. Akehossi, B. Schmit.

*Service Pharmacie, 40 Avenue Léon Blum, CH Beauvais*

Un patient âgé de 17 ans arrive aux urgences pour douleur abdominale. Le diagnostic d'appendicite aigue non compliquée est posé, justifiant une intervention chirurgicale.

Il ne présente aucun antécédent médical ni chirurgical et n'a pas d'allergie connue. Une appendicectomie est donc prévue, sous anesthésie générale.

Dès l'induction anesthésique par 150 mg de Propofol, 60mg de Celocurine® (Suxamethonium) et 15µg de Sufentanil, le jeune homme présente un bronchospasme sévère le rendant non ventilable avec désaturation à 80% sans arrêt cardiorespiratoire initial.

Une titration par adrénaline est immédiatement réalisée (dose totale 8mg). Dès la constatation de l'arrêt cardiorespiratoire, un massage cardiaque est initié. 20 minutes sont nécessaires à l'obtention d'un rythme choquable. L'état clinique est stabilisé après trois chocs électriques (28 minutes de low-flow) mais l'électroencéphalogramme montre un état de mort encéphalique (absence d'activité électrique > 5µV).

Le décès sera prononcé quelques jours plus tard.

Le diagnostic de choc anaphylactique de grade IV lors de l'induction anesthésique est retenu. Lors de la recherche des causes possibles, il est retrouvé dans les antécédents médicamenteux du patient la prise de pholcodine sirop Biocalyptol® (3 doses par jour pendant 5 jours 11 mois avant cette hospitalisation).

Pour mémoire, l'ANSM a publié en 2011 une alerte concernant le risque possible de sensibilisation croisée entre la pholcodine et les curares. La dispensation de médicaments contenant de la pholcodine est désormais restreinte à la prescription médicale.

## **ETUDE RETROSPECTIVE DANS UN ETABLISSEMENT PSYCHIATRIQUE EVALUANT LE SUIVI DES RESTRICTIONS D'UTILISATION EMISES PAR L'ANSM CONCERNANT L'HYDROXYZINE**

A Boursier

*Centre Hospitalier Philippe Pinel*

En raison du risque d'allongement du QT sous hydroxyzine, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a publié en 2015 des restrictions concernant son utilisation.

Une étude rétrospective a été réalisée à partir des prescriptions d'hydroxyzine effectuées entre le 10 octobre 2014 et le 10 avril 2016 au sein de notre établissement psychiatrique. Les objectifs de notre étude sont d'évaluer l'évolution du nombre de prescriptions d'hydroxyzine et des posologies avant et après alerte, le taux de prescriptions ne répondant pas aux nouvelles restrictions d'utilisation dans les six mois précédant la parution de celles-ci puis l'année suivante, et de caractériser les prescriptions présentant une ou plusieurs contre-indications.

L'analyse des prescriptions a porté sur deux périodes distinctes, chacune divisée en trimestres : les six mois ayant précédé la parution de l'alerte et l'année l'ayant suivie.

La population a été répartie en sous-groupes : les patients admis avec une prescription d'hydroxyzine préexistante (groupe A) et les patients dont la prescription d'hydroxyzine a été instaurée au cours du séjour hospitalier (groupe B).

Entre Octobre 2014 et Avril 2016, 895 prescriptions ont été analysées.

Le nombre de prescriptions d'hydroxyzine, les posologies moyennes et le taux de prescriptions présentant une ou plusieurs contre-indication(s) ont diminué significativement dans les groupes A et B.

Cette étude montre que les prescripteurs sont sensibilisés aux restrictions d'utilisation d'hydroxyzine mais que la prise en compte de celles-ci est insuffisante. En effet, un an après la parution de l'alerte, une prescription d'hydroxyzine sur cinq contient une contre-indication.

## **LA CONCILIATION DES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX : UNE ÉTAPE ESSENTIELLE À LA BONNE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS, CAS CLINIQUE**

A. Durand, S. Cayeux, J. Leclerc

Service Pharmacie, CH Crèvecoeur-Le-Grand

*Contexte* : La conciliation des traitements médicamenteux a été mise en place en décembre 2016 dans un établissement gériatrique de 224 lits.

*Objectif* : Le but de ce travail est de montrer l'intérêt de la conciliation des traitements médicamenteux.

*Patient et Méthode* : Le traitement d'une patiente de 86ans hospitalisée en cardiologie a été concilié dès son entrée en service de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR). Le traitement à domicile, le traitement pendant l'hospitalisation et l'Ordonnance Médicamenteuse à l'Admission (OMA) en SSR ont été comparés et les divergences quantifiées et qualifiées.

*Résultats* : Ce cas présente 13 divergences dont 4 Divergences Non Intentionnelles (DNI).

- La rilmenidine a été prescrite dès l'entrée de la patiente en hospitalisation. Il s'agit d'une DNI car l'ordonnance manuscrite du médecin traitant comprenait de l'hypericum dont le nom est proche de celui du princeps de la rilmenidine. Des troubles tensionnels en ont découlé.

- L'insuline basale a été prescrite le soir au lieu du matin ce qui a entraîné des hypoglycémies nocturnes.

- L'oubli d'érythropoïétine et de collyres antiglaucomeux sont également des DNI.

*Discussion* : Différents facteurs favorisant les divergences sont ici identifiables: (a) le manque de lisibilité de l'ordonnance manuscrite, (b) les habitudes de prescription et d'administration de certains médicaments, (c) l'oubli fréquent des médicaments non oraux lors du recueil des traitements habituels.

Des conséquences cliniques avec aggravation de pathologies en ont découlé.

Ce cas montre l'importance de déployer la conciliation des traitements médicamenteux aux points de transition et d'améliorer la communication pluridisciplinaire, notamment par le biais d'outils informatiques sécurisés.

## **HYPOPHYSITE SOUS NIVOLUMAB : ENDOCRINOPATHIES À SURVEILLER**

A. Cappe, A. Dujardin, L. Deramoudt ; B. Duvauchelle, S. Couriat.

Pharmacie du CH d'Abbeville

Le nivolumab (Opdivo®) est un traitement anticancéreux nécessitant une surveillance des effets indésirables d'origine immunologique.

Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 61 ans, traité le 07/07/2017 par une 16ème cure de nivolumab pour adénocarcinome pulmonaire métastatique.

Le 15/07/2017, le patient est hospitalisé pour altération de l'état général et asthénie. Le bilan biologique retrouve une cortisolémie effondrée à 0,8 µg/dl (N : 5-23 µg/dl) sans antécédent connu. Une insuffisance surrénale en lien avec une hypophysite par nivolumab est alors suspectée. L'IRM écarte la cause de métastase hypophysaire. Les dosages de TSH, T3, T4 à la recherche d'autres atteintes endocriniennes sont négatifs. Un traitement substitutif hormonal est instauré avec hydrocortisone per os à 30mg par jour. Depuis, les cures suivantes ont lieu sans particularités notables.

## **IPILIMUMAB ET SYNDROME MYASTHÉNIQUE**

I. Masmoudi<sup>1</sup>, M. Tir<sup>1</sup>, B. Llopis<sup>2</sup>, K. Masmoudi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Service de neurologie, CHU AMIENS, <sup>2</sup>Centre Régional de Pharmacovigilance de Picardie, CHU AMIENS,

Monsieur C., âgé de 73ans, est suivi pour un mélanome de l'avant-bras droit métastatique depuis 1996, traité initialement par chirurgie et chimiothérapie (DETICENE 2009 puis TEMODAL en 2010).

Il bénéficie d'une troisième ligne de chimiothérapie par IPILIMUMAB (anticorps anti-CTLA4) en 2010, 2011 et 2016. Lors de cette troisième cure en 2016, une semaine après la 3ème perfusion il présente une réaction cutanée érythémato-prurigineuse. Un mois après la 4ème perfusion s'installe un syndrome de la tête tombante. Les explorations complémentaires (EMG et anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine) permettent le diagnostic de syndrome myasthénique auto-immun.

L'arrêt de l'IPILIMUMAB associé à un traitement par perfusions d'immunoglobuline intraveineuse avec relais par corticothérapie orale et MESTINON ont permis une résolution clinique de la myasthénie.

## **L'ANTICOAGULANT AU CHARBON**

M. Balima, M. Moussour, T. Fontaine, J. Moragny  
*Centre régional de pharmacovigilance, CHU AMIENS*

Patient de 85 ans aux antécédents de fibrillation auriculaire et de remplacement valvulaire aortique, traité par fluindione depuis de nombreuses années. Depuis septembre 2016 le patient prend du charbon en automédication pour ses troubles digestifs. Il est pris 2 heures avant la prise de son anticoagulant. Depuis septembre 2016, les INR sont plus bas que ceux précédents.

Le 25/12/2016, hospitalisation pour troubles phasiques et confusion d'apparition brutale qui se révéleront associé à un bas débit cérébral sur hypotension. A cette occasion, arrêt du charbon. Dès le 27/12/2016, retour à un INR normal sans modification de la posologie de l'anticoagulant.

Rôle d'une interaction connue avec diminution de l'absorption de l'anticoagulant par le charbon activé. La durée recommandée entre la prise du charbon et celle du médicament (2 heures dans la notice) est-elle sous-évaluée ?