



DECEMBRE 2017 - JANVIER 2018

VigipharmAmiens



SOMMAIRE	PAGE
1. INFOS DE L'ANSM, DE L'EMA, DE LA FDA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	2
A/ Produits de contraste à base de gadolinium pour IRM : suspensions d'AMM pour certains d'entre eux et restrictions d'utilisation pour les autres	2
B/ Rappel des mesures de réduction du risque de carcinome épidermoïde cutané lors des prises prolongées de voriconazole	2
C/ De nouvelles contre-indications pour la mexilétine	3
D/ Des indications de plus en plus limitées pour le suxaméthonium	3
E/ Remise sur le marché de l'aprotinine (Trasylo®) dans des indications restreintes	4
F/ la Nebcine® (tobramycine solution injectable) ne doit pas être utilisée par voie inhalée	4
2. AUGMENTATION FAIBLE MAIS SIGNIFICATIVE DU RISQUE DE LYMPHOME EN CAS DE TRAITEMENT PAR UN ANTI-TNF	5
3. L'UTILISATION EXCESSIVE D'IBUPROFENE PEUT ALTERER LA FONCTION TESTICULAIRE	5
4. PHENOMENES DE RAYNAUD D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE. PAS SEULEMENT LES BETA-BLOQUANTS	6
5. CONFIRMATION DU RISQUE D'APNEES DU SOMMEIL SOUS BACLOFENE A HAUTES DOSES	6
6. QUELS SONT LES MEDICAMENTS QUI FAVORISENT LA SURVENUE DE CARIES DENTAIRES ?	7
7. HYDROCHLOROTHIAZIDE ET RISQUE DE CANCERS CUTANES ; QUESTION POSEE A PARTIR DE DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	8
8. CYTOCHROMES P450. LES MEDICAMENTS QUI EN SONT LES SUBSTRATS, LES INHIBITEURS ET LES INDUCTEURS	9
9. REFLETS DE LA LITTERATURE	10

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, B. Batteux, Y. Bennis, 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.

ERRATUM concernant le VigipharmAmiens de novembre 2017 : Merci à l'une de nos lectrices de sa lecture attentive et du signalement d'une erreur dans le chapitre consacré à la journée régionale de pharmacovigilance. Dans une phrase concernant l'intervention d'autres cytochromes que le 3A4, une relation apparaissait entre halopéridol et 2C9. L'halopéridol n'est effectivement pas un substrat du 2C9 mais du 2D6 ainsi que du 3A4 et il a par ailleurs des effets inhibiteurs enzymatiques (non puissants) du même 2D6. Dans ce numéro, figure un rappel (non exhaustif) des cytochromes P450 impliqués dans des interactions cliniquement significatives.

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

A/ Produits de contraste à base de gadolinium pour IRM : suspensions d'AMM pour certains d'entre eux et restrictions d'utilisation du fait de la démonstration d'une rétention du produit dans le cerveau et d'autres tissus

Ceci fait suite à la réévaluation par le PRAC (Comité Européen de Pharmacovigilance) qui a conclu que **l'accumulation prolongée dans différents tissus en particulier dans le cerveau était plus importante** pour les composés linéaires : gadodiamide (Omniscan®) et acide gadobénique (Multihance®) et l'acide gadopentétique lorsque celui-ci est utilisé en iv (Magnévist®) (cf VigipharmAmiens de mars 2017).

Omniscan® et Magnévist®, composés linéaires, voient leur AMM suspendue depuis le 15/01/2018. Pour l'acide gadobénique (MultiHance®) qui est également un produit linéaire, son utilisation est restreinte à l'imagerie du foie.

Les **produits macrocycliques** comme **Dotarem®, Gadovist®, Prohance®** restent **par contre d'utilisation toujours possible**. Il est cependant précisé que **ceux-ci ne doivent être utilisés que lorsque l'information diagnostique ne peut être obtenue sans rehaussement de contraste** et que la **dose la plus faible** permettant celui-ci doit être utilisée.

Il est aussi rappelé qu'à ce jour, **aucune preuve n'a été apportée que la rétention prolongée de gadolinium dans le cerveau ait des conséquences (néfastes) pour l'instant**.

Lettre aux professionnels de santé. Produits de contraste à base de gadolinium et rétention de gadolinium dans le cerveau et dans d'autres tissus : suspension des AMM de l'acide gadopentétique et du gadodiamide utilisés en intraveineux, restriction de l'AMM de l'acide gadobénique à l'imagerie du foie et modification de l'information des autres spécialités maintenues. ANSM 12/01/2018.

B/ Rappel des mesures de réduction du risque de carcinome épidermoïde cutané lors des prises prolongées de voriconazole

Le voriconazole (Vfend® et ses génériques iv ou per os) est un antifongique triazolé indiqué dans les aspergilloses invasives, les candidémies des patients non neutropéniques, les candidoses invasives... Des mesures ont été mises en place en 2014 pour réduire le risque de **carcinome épidermoïde cutané** (sur lésions de **phototoxicité** lors des **traitements de longue durée**). Celles-ci sont mal connues, d'après une enquête, par les prescripteurs.

Celles-ci sont donc rappelées :

- **carte patient**
- **document d'aide au suivi des patients par les professionnels de santé**
- **rappel du risque plus important chez les enfants, de la nécessité de la photoprotection, d'un traitement le plus court possible, d'une surveillance dermatologique chez les enfants présentant des lésions dites de photo vieillissement (lentigos, éphélides)...**

Bulletin des vigilances ANSM juillet 2017.

C/ De nouvelles contre-indications pour la mexilétine

Elles s'ajoutent à celles déjà connues pour cet anti-arythmique de classe I b (bloqueur des canaux sodiques) commercialisé dans le passé en France dans cette indication sous le nom de Mexitil®, maintenant d'indication limitée au traitement de syndromes myotoniques (médicament à prescription hospitalière maintenant seulement disponible sous le nom de spécialité de Mexilétine AP-HP®).

Les **contre-indications** à ce médicament étaient jusque maintenant :

- **infarctus du myocarde** aigu ou ancien
- **insuffisance cardiaque**
- **bloc de branche complet, bloc bi fasciculaire, bloc auriculoventriculaire du 2^e et 3^e degré**
- **dysfonction sinusale**
- **associations aux anti-arythmiques pouvant donner des torsades de pointes**

Les nouvelles contre-indications sont **l'association aux bêtabloquants et à la dronédarone (Multaq®)**

ANSM lettre aux professionnels de santé décembre 2017 Mexilétine AP-HP 200 mg gélule. Mise à jour des contre-indications médicamenteuses.

D/ Des indications de plus en plus limitées pour le suxaméthonium (Célocurine®, Suxaméthonium Biocodex®) :

Des restrictions d'indication viennent d'être apportées aux indications de ce curare et sont justifiées d'une part par l'actualisation des recommandations dans les modalités de relâchement musculaire lors des actes brefs en chirurgie programmée et, d'autre part, par les risques de réaction anaphylactique plus particulièrement fréquentes avec ce curare (taux de notifications plus de 10 fois plus élevés qu'avec les autres curares, le rocuronium étant également à un niveau élevé mais 2 fois moindre qu'avec le suxaméthonium) .

Les spécialités à base de suxaméthonium ne sont maintenant plus indiquées dans les actes brefs en chirurgie programmée, mais seulement comme adjuvant à l'anesthésie générale :

- chez l'adulte et l'enfant : pour **faciliter l'intubation endo-trachéale dans l'induction en séquence rapide justifiée par un risque d'inhalation du contenu gastrique**
- chez l'adulte lors des traitements par **électro-convulsivothérapie**

ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Produits injectables à base de suxaméthonium : restriction d'indication. Décembre 2017.

E/ Remise sur le marché de l'aprotinine (Trasylol®) dans des indications restreintes

Les médicaments à base d'aprotinine avaient vu leur AMM suspendue en 2008 au vu des résultats d'une étude (BART) en chirurgie qui avait conclu à un taux de mortalité plus élevé sous aprotinine que sous acide tranéxamique (Exacyl®) ou sous acide aminocaproïque. Une réévaluation des données a été décidée au niveau européen en raison de l'efficacité particulière de cet anti-fibrinolytique pour réduire les saignements en chirurgie cardiaque chez les patients à haut risque hémorragique.

A l'issue de cette réévaluation, **l'aprotinine peut à nouveau être utilisée** mais avec une indication limitée à titre préventif pour la **réduction des saignements et des besoins transfusionnels chez les patients adultes bénéficiant sous CEC d'un pontage aorto-coronarien** si celui-ci n'est pas associé à une autre intervention de chirurgie cardio vasculaire après évaluation attentive des bénéfices et des risques et en maintenant une héparinothérapie adéquate avec surveillance du TCA, maintien d'une posologie fixe d'héparine et dosage d'héparinémie.

Il est par ailleurs prévu la mise en place d'un **registre** pour mieux définir les modalités d'utilisation de l'aprotinine ceci dans les différents pays européens

Lettre aux professionnels de santé. Remise à disposition sur le marché avec restriction d'utilisation et nouvelle information de sécurité. ANSM 17 janvier 2018.

F/ La Nebcine® (tobramycine solution injectable) ne doit pas être utilisée par voie inhalée

De telles utilisations ont été identifiées. Celles-ci sont non conformes à l'AMM pour cette spécialité dont la **formulation n'est pas adaptée à une telle voie d'administration et expose à un risque de réaction anaphylactique**, de bronchospasme et d'autres réactions allergiques sévères du fait de la présence de **sulfites de sodium**.

Pour rappel, il existe d'autres spécialités de tobramycine adaptées à la voie inhalée avec une indication AMM dans le traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose (ex Tobi 300 à prescription initiale hospitalière par un médecin expérimenté dans le domaine de la mucoviscidose))

Lettre aux professionnels de santé. Nebcine solution injectable (tobramycine) : ne pas utiliser par voie inhalée ANSM janvier 2018.

2. AUGMENTATION FAIBLE MAIS SIGNIFICATIVE DU RISQUE DE LYMPHOME EN CAS DE TRAITEMENT PAR UN ANTI-TNF α

La prise en charge thérapeutique des MICI (Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales, rectocolite hémorragique et maladie de Crohn) a rapidement évolué au cours des deux dernières décennies avec une augmentation de l'utilisation des anti-TNF α utilisés seuls ou en combinaison avec les thiopurines. Ces traitements sont efficaces bien qu'ils exposent à des effets indésirables potentiellement sévères. Les thiopurines, en particulier l'**azathioprine** (Imurel®) et son métabolite actif, la **6-mercaptopurine**, sont connues comme étant associées à un **risque accru de lymphome**.

Ce risque était jusqu'à présent discuté mais non démontré pour les anti-TNF α . C'est ce qu'a cherché à évaluer une étude menée conjointement par une équipe de l'hôpital Bicêtre et l'ANSM en évaluant les données du SNIIRAM (Système National d'Informations Inter-régimes de l'Assurance Maladie) concernant 189289 patients traités pour MICI (Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales) et suivis pendant en moyenne 6,7 ans dont 123069 n'avaient jamais été exposés aux thiopurines ni aux anti-TNF α . Ces patients étaient âgés en moyenne de 43 ans (54% de femmes).

Les résultats de cette étude montrent que **les anti TNF α seuls sont associés à un risque de survenue de lymphome multiplié par 2.4, au même niveau que pour les thiopurines seules** (risque multiplié par 2.6). L'étude révèle également que la **combinaison de ces deux traitements est associée à un risque de lymphome multiplié par 6.11**, soit un risque plus marqué avec le traitement combinant thiopurines et anti TNF α qu'avec chacun de ces traitements utilisés seuls. **A l'échelle individuelle, le risque d'avoir un lymphome est cependant faible estimé à 1 cas pour 1000 patients-années pour l'association anti-TNF α + thiopurine et doit être mis en balance avec le bénéfice de ces traitements.**

Ces résultats ont été portés à la connaissance de l'Agence européenne des médicaments (EMA). L'ANSM indique qu'ils doivent être pris en compte dans la stratégie de prise en charge thérapeutique des patients atteints de MICI (2).

1 – Lemaitre M, Kirchgesner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. JAMA 2017 ;318 (17) :1679-1686.

2 – Risque accru de lymphome chez les patients traités par anti TNF α : une étude de l'ANSM en collaboration avec l'AP-HP publiée dans le Journal of the American Medical Association (JAMA) – Communiqué de l'ANSM 7 novembre 2017.

3. L'UTILISATION EXCESSIVE D'IBUPROFÈNE PEUT ALTERER LA FONCTION TESTICULAIRE. RAPPEL DE L'INTERET D'UNE UTILISATION NON EXCESSIVE DE CE MEDICAMENT

L'ibuprofène est un AINS très largement utilisé surtout contre la douleur et la fièvre (et souvent en auto-médication). Cette utilisation est parfois excessive.

L'ANSM communique à son sujet sur la base des résultats d'une étude réalisée au Danemark, en collaboration avec des équipes de recherche française, qui a évalué les effets de l'ibuprofène sur la physiologie testiculaire.

Cette étude, qui a concerné 31 volontaires sains de sexe masculin, sportifs de 18 à 35 ans dont 14 ont reçu de l'ibuprofène à la dose de 1200 mg par jour pendant 6 semaines (et 17 un placebo), suggère que **l'ibuprofène** pris dans ces conditions **peut perturber la physiologie testiculaire**. Cependant, les taux de testostérone observés chez ces volontaires restent normaux du fait d'une majoration des taux de LH (d'où une situation d'« hypogonadisme compensé »). De plus, **il n'a pas été mis en évidence de conséquences cliniques (troubles de la fertilité masculine, impuissance, troubles de la libido), ces constatations étant seulement biologiques**.

Cette étude fait l'objet d'une analyse au niveau européen, afin de déterminer notamment si des études complémentaires concernant ces effets s'avèrent nécessaires.

A ce stade, il est considéré que ces résultats ne modifient pas le rapport bénéfice/risque de l'ibuprofène lorsqu'il est utilisé conformément aux posologies et durées de prise définies dans le cadre de l'AMM de l'ibuprofène, à savoir une utilisation à la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes du patient.

Il est par ailleurs rappelé dans un communiqué de l'INSERM que, dans des études antérieures, des chercheurs de la même équipe française avaient rapporté des effets délétères potentiels de l'aspirine et du paracétamol sur la physiologie testiculaire ainsi que de l'ibuprofène sur le développement testiculaire en cas d'exposition in utero.

- 1- Kristensen DM et coll Ibuprofen alters human testicular physiology to produce a state of compensated hypogonadism, PNAS 2018.
- 2- Rappel sur le bon usage de l'ibuprofène après publication d'une étude qui suggère des perturbations de la physiologie testiculaire. Point d'information. ANSM 10/01/2018.
- 3- Attention à la prise soutenue d'ibuprofène chez l'homme. Communiqués et dossiers de presse INSERM 8 janvier 2018.

4. PHÉNOMÈNES DE RAYNAUD D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE, PAS SEULEMENT LES BÉTA-BLOQUANTS

Le phénomène de Raynaud correspond à la survenue sous l'effet de différents stress en particulier environnementaux (froid, humidité) ou émotionnels, de phénomènes d'ischémie paroxystique des extrémités.

Le CRPV de Grenoble s'est particulièrement intéressé aux prises médicamenteuses qui peuvent favoriser sa survenue.

Dans un premier temps, a été réalisée une revue de la littérature sur le sujet (1). Les principaux médicaments qui y sont décrits comme possiblement en cause sont :

- les **bétabloquants** (prévalence de près de 15%) avec la survenue d'un tel phénomène non seulement avec les β -bloquants non β_1 -selectifs mais également les β_1 -selectifs et avec un risque semblant plus faible pour les β -bloquants avec activité sympathomimétique intrinsèque et avec propriétés vasodilatatrices associées
- la **clonidine** (rôle de la stimulation des récepteurs α_2 -post-synaptiques)
- les **dérivés de l'ergot** soit à visée antimigraineuse (ergotamine) en sachant que le phénomène de Raynaud peut aussi être lié à la migraine soit à visée antiparkinsonienne (bromocriptine). Rôle surtout de propriétés α_1 -stimulantes
- les **inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS)** avec cependant des données contradictoires
- la **ciclosporine** par un mécanisme non clairement décrit

- les sympathomimétiques type phényléphrine ou pseudoéphédrine (utilisés en particulier dans les sirops expectorants ou comme vasoconstricteurs nasaux)
- des cytotoxiques anticancéreux comme le cisplatine qui altèrent la fonction endothéliale
- des médicaments qui augmentent la viscosité sanguine comme les interférons
- des inhibiteurs de tyrosine kinase comme le nilotinib (Tasigna®), l'imatinib (Glivec®)
- des cas isolés sont retrouvés dans la littérature avec la fluorescéine, la sulfasalazine (Salozopyrine®), le propofol (Diprivan®)...

Dans un second temps (2), ont été évaluées les données de la base nationale de pharmacovigilance selon la technique cas-non cas. Sur la période 1995-2012, 190 cas correspondant à un phénomène de Raynaud ont été enregistrés dont 175 pouvaient être retenus pour une évaluation. Ces cas concernaient de façon majoritaire des femmes (plus des 2/3) d'âge moyen de 50 ans. Les médicaments les plus fréquemment en cause et pour lesquels la possibilité de phénomènes de Raynaud figure dans le RCP étaient :

- les **bétabloquants**
- la **bléomycine**
- des **dérivés de l'ergot**
- et avec moins de 10 cas, **l'imatinib, la clonidine, le ramipril, la vinblastine, le topiramate et le milnacipran (Ixel®).**

Parmi les cas pour lesquels le médicament suspect d'être responsable d'un phénomène de Raynaud alors que celui-ci ne figure pas dans leur RCP, on trouve le **vaccin anti-hépatite B**, des **interférons***, la **ribavirine**, la **gemcitabine**, l'**isotrétinoïne**, le **zolmitriptan*** (* = cas rapportés par ailleurs dans la littérature). Des atteintes vasculaires d'autre nature sont possibles avec ces différents médicaments.

Khoury C et coll. Drug-induced Raynaud's phenomenon : beyond β -adrenoreceptor blockers Br J Clin Pharmacol 2016 ;82 :6-16.

Bouquet E et coll Unexpected drug-induced Raynaud phenomenon : Analysis of the French national Pharmacovigilance database Therapie 2017 ;72 :547-54.

5. CONFIRMATION DU RISQUE D'APNÉES DU SOMMEIL SOUS BACLOFÈNE À HAUTES DOSES

Nous avons évoqué dans VigipharmAmiens de juillet 2016 une publication faisant état de la survenue de quatre cas d'apnée du sommeil sous baclofène à hautes doses dans la prise en charge de l'alcool-dépendance (1). Celle-ci faisait en fait suite à une autre publication concernant un patient recevant 200mg/j de baclofène chez qui des EEG de sommeil pendant des périodes avec ou sans prise de baclofène étaient suggestifs du rôle de ce médicament (2).

Une analyse des données de pharmacovigilance enregistrées à ce jour dans la base de l'OMS Vigibase (3) a été présentée fin novembre 2017 au Congrès du sommeil à Marseille (Société de pneumologie de langue française et Société française de Médecine du Sommeil) et publiée tout récemment ; ont été analysés par méthode cas-non cas les syndromes d'apnée du sommeil notifiés sous baclofène. Cinquante cas ont pu être identifiés avec mise en évidence d'un rôle du médicament (ROR risque relatif multiplié à 4.32). Les cas provenaient très majoritairement des USA (29 cas) et de France (16 cas) avec deux types d'administration très différentes : administration en bolus par voie intrathécale pour spasticité chronique pour les USA et fortes doses par voie orale (moyenne 125mg) en France essentiellement pour alcool-dépendance et dans quelques cas hors RTU pour boulimie. Il doit être noté que ce signal a émergé à partir de 2014, date à laquelle l'utilisation du baclofène à hautes doses s'est répandue en France pour la prise en charge de l'alcool-dépendance. A noter que ces études sur bases de données ne prennent pas en compte les facteurs de risque d'apnée du sommeil souvent associés à la prise de baclofène(dont la prise d'alcool, de médicaments psychotropes, l'obésité).

1- Olivier P-Y et coll. Severe central sleep apnea associated with chronic baclofen therapy : a case series. Chest 2016 ; 149 : e127-e131

2- Perogamvros M, et coll. Baclofen-associated onset of central sleep apnea in alcohol use disorder : a case report. Respir Int Rev Thorac Dis 2015 ; 90 :507-511.

3- Revol B et coll. Baclofen and sleep apnoea syndrome : analysis of Vigibase, Ale WHO pharmacovigilance database Eur Resp J 2018, 51 :1701855.

Ont été analysés par méthode cas-non cas les syndromes d'apnée du sommeil notifiés sous baclofène. **50 cas ont pu être identifiés avec mise en évidence d'un rôle du médicament (ROR à 4.32).** Les cas provenaient très majoritairement des USA (29 cas) et de France (16 cas) avec deux types d'administration très différents : administration en bolus **par voie intrathécale pour spasticité chronique pour les USA** et **fortes doses par voie orale (moyenne 125mg) en France essentiellement pour alcool-dépendance et dans quelques cas hors AMM pour boulimie.** Il doit être noté que ce signal a émergé en 2014, date à laquelle l'utilisation du baclofène à hautes doses s'est répandue en France pour la prise en charge de l'alcool-dépendance.

- 1- Olivier P-Y et coll. Severe central sleep apnea associated with chronic baclofen therapy : a case series. Chest 2016 ; 149 : e127-e131
- 2- Perogamvros M, et coll. Baclofen-associated onset of central sleep apnea in alcohol use disorder : a case report. Respir Int Rev Thorac Dis 2015 ; 90 :507-511.
- 3- Revol B et coll. Baclofen and sleep apnoea syndrome: analysis of Vigibase, Ale WHO pharmacovigilance database Eur Resp J 2018, 51 :1701855.

6. QUELS SONT LES MEDICAMENTS QUI FAVORISENT LA SURVENUE DE CARIES DENTAIRES ?

Différentes classes de médicaments peuvent favoriser l'apparition ou l'aggravation de caries dentaires. Ceux reconnus à risque sont en particulier

-les médicaments qui apportent des quantités significatives de saccharose (sirops, comprimés à sucer, pastilles...).

- les médicaments qui sont à l'origine de sécheresse buccale en particulier ceux qui ont un effet atropinique.

D'autres médicaments peuvent être en cause pour cet effet indésirable ne faisant l'objet pour différentes raisons que d'un nombre limité de notifications de pharmacovigilance: effets généralement considérés comme peu graves, rôle du médicament rarement évoqué, peu d'effets indésirables médicamenteux rapportés par les chirurgiens-dentistes.

L'équipe du CRPV de Midi-Pyrénées du Pr JL Montastruc et celle des odontologistes du CHU de Toulouse ont réalisé une évaluation des données disponibles dans la base de l'OMS Vigibase (qui contient plus de 14 millions de cas rapportés dans 127 pays du monde). Dans cette base, 6249 notifications de caries dentaires avec un ou plusieurs médicaments suspects (dont 40% par des non-professionnels de santé, essentiellement des patients). Au total, 733 cas ont pu être extraits (notifiés entre 1967 et mai 2017). Une analyse cas-non cas visant à repérer les médicaments pour lesquels le risque de caries dentaires apparaît augmenté a été réalisée. **88 médicaments ressortent** statistiquement (dont pour 65 d'entre eux, absence de mention dans le RCP et dans les bases de données Drugdex ou Martindale).

Les **bisphosphonates** arrivent en tête, souvent en association avec une ostéonécrose de mâchoire (risque de confusion de la part des notificateurs ?). Après exclusion des cas associés à une ostéonécrose de mâchoire, le signal caries dentaires reste significatif avec ces médicaments (pouvant précéder la survenue d'une ostéonécrose ?). Des données expérimentales sont en faveur d'altérations de la minéralisation dentaire par les bisphosphonates.

Les autres médicaments pour lesquels un risque de carie dentaire est retrouvé sont des **médicaments à effet atropinique**, des **antidépresseurs**, des **immunomodulateurs** en particulier à effet immunosuppresseur (dont les **corticoïdes**), des **antipsychotiques**, des **béta-2 agonistes**, des **antiépileptiques**, des **opiacés**.

Des mécanismes pouvant expliquer le risque de caries dentaires ont été recherchés pour ces médicaments. Pour 54 de ces 88 médicaments, des **modifications du flux et/ou de la composition de la salive** ont été retrouvés, pour 31 une **altération du métabolisme osseux et dentaire**, pour 32, l'induction d'une **hyperglycémie** et enfin pour 23, le rôle possible de l'**immunosuppression** (du fait de la facilitation des infections ?).

Patras de Campaigno E et coll. Drug-induced dental caries : a disproportionality analysis using data from Vigibase. Drug Saf 2017; 40: 1249-58.

7. HYDROCHLOROTHIAZIDE ET RISQUE DE CANCERS CUTANÉS. QUESTION POSÉE A PARTIR DE DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

L'hydrochlorothiazide est l'un **des médicaments de référence de l'HTA**. Proche de la chlortalidone avec lequel il avait été démontré pour la première fois que l'utilisation d'un médicament antihypertenseur permettait de réduire la morbi- mortalité cardiovasculaire chez l'hypertendu, il est le chef de file des diurétiques, l'une des cinq classes de médicaments recommandés en première intention dans l'HTA. Il est utilisé **soit seul** (Esidrex®), **soit en association (combinaisons fixes** en comptabilisant l'ensemble des dosages des différents constituants de ces combinaisons sous forme de princeps ou de génériques) **à 12,5 ou 25 mg :**

- avec un diurétique d'épargne potassique (avec amiloride, Modurétic® ou avec triamtérène Prestole®)

- ou avec un médicament d'une autre classe d'antihypertenseurs (béta-bloquants, IEC ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, sartans) ou pour une combinaison de 3 principes actifs avec amlodipine et valsartan (Exforge HCT® avec différentes doses de chacun des constituants de l'association).

L'hydrochlorothiazide peut aussi être utilisé dans le traitement des **œdèmes par rétention hydrosodée** en particulier dans l'insuffisance cardiaque si la fonction rénale n'est pas ou seulement peu altérée.

Dans ces différentes indications et en particulier l'HTA, la tendance a été de réduire les doses quotidiennes à 12, 5 ou 25 mg pour éviter certains effets indésirables en particulier métaboliques dont les conséquences d'une déplétion hydrosodée inappropriée. Une méta-analyse a cependant conclu à un niveau inférieur d'efficacité anti-hypertensive (jugée en mesure ambulatoire de PA) de ces doses d'hydrochlorothiazide par rapport à l'utilisation des autres classes d'antihypertenseurs en monothérapie (1)

Des publications récentes font état d'un risque carcinologique cutané qui pourrait être la conséquence de l'effet de photosensibilisation/phototoxicité connu avec ce médicament. Une première publication avait décrit en 2012 la possibilité d'une association entre cancer de la lèvre et prise d'hydrochlorothiazide, ce qui avait amené l'IARC (International Agency for Research on Cancer) à classer la molécule comme potentiellement cancérigène pour l'homme (groupe 2B).

Ce lien potentiel a été confirmé récemment (2) avec une multiplication par 2 du risque de cancer à cellules squameuses de la lèvre (633 cas comparés à 63067 témoins) avec un risque plus important pour les plus fortes doses. La même équipe a mené une autre étude sur la base de données de santé qui concerne la totalité de la population danoise (3). Ils y ont identifié 71 533 cas de carcinome basocellulaire (CBC) et 8 269 cas de carcinome à cellules squameuses (CCS) diagnostiqués entre le 01/01/2004 et le 31/12/2012 (avec confirmation histologique et après exclusion des patients transplantés et/ou ayant reçu des immunosuppresseurs ou avec un diagnostic d'infection VIH). Pour chaque cas, 20 patients contrôles ont été sélectionnés. Pour les cas et les contrôles, a été évaluée la prise (en doses cumulées) d'hydrochlorothiazide. Il ressort de cette étude qu'une exposition à au moins 50 000 mg (soit environ 6 années de traitement) multiplie par 1,29 le risque de CBC et par 3,98 celui de CCS avec une relation de dose- dépendance. Il n'a pas été retrouvé de sur-risque de cancer avec les autres diurétiques et antihypertenseurs. Les auteurs regrettent l'absence de données relatives à l'exposition solaire ne permettant pas d'évoquer le rôle de l'exposition aux rayons UV mais avancent l'argument d'un risque retrouvé plus important chez les femmes que chez les hommes (rôle d'une plus grande sensibilité (plus faible épaisseur de l'épiderme et du derme). D'autres biais potentiels existent du fait de la non prise en compte du phénotype des patients, des antécédents familiaux...

Sur la base de ces deux études, le PRAC (Comité européen de pharmacovigilance) a inscrit cette problématique dans ses prochains objectifs de réévaluation et a demandé la réalisation d'investigations complémentaires, les résultats de celles-ci devant être analysés lors de sa réunion de juin (4). Il est bien précisé que les patients hypertendus et insuffisants cardiaques traités par hydrochlorothiazide ne doivent pas interrompre ce traitement sans avis médical. Ces données doivent être prises en compte avec beaucoup de prudence. A noter par exemple une autre étude publiée aussi en 2017 à partir d'une base de données des USA qui concluait à une augmentation du risque de cancers cutanés non mélanomes non seulement avec des diurétiques mais également avec les IEC et

avec les antagonistes des récepteurs AT1, étude où sont également signalées de limites méthodologiques ne permettant pas de conclusion formelle (5).

1/Messerli et coll. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. A meta-analysis of randomized trials. JACC 2011; 57: 590-600.

2/Pottegard A. et coll. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. J Intern Med 2017; 282: 232-31.

3/Pedersen SA et coll. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer. A nationwide case-control study from Denmark. J Am Acad Dermatol 2017 Dec 4. pii: S0190-9622(17)32741-X. doi: 10.1016/j.jaad.2017.11.042.

4/Point d'information. Médicaments à base d'hydrochlorothiazide: information sur l'évaluation européenne en raison d'un signal de sécurité. ANSM 18/01/2018.

5/Nardone B et coll. Melanoma and non-melanoma skin cancer associated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors, angiotensin-receptor blockers and thiazides: a matched cohort study Drug Saf 2017; 40: 249-55.

8. CYTOCHROMES P 450 LES MEDICAMENTS QUI EN SONT LES SUBSTRATS, LES INHIBITEURS ET LES INDUCTEURS

Liste non exhaustive des principaux médicaments impliqués dans la survenue d'interactions faisant intervenir comme victimes ou responsables de celles-ci, des cytochromes P450

Substrats pour lesquels une modification de l'activité enzymatique hépatique est une cause possible d'interactions avec des conséquences cliniques et pour lequel le principal cytochrome impliqué dans leur métabolisme est...

- **1A2**: théophylline, caféine, clomipramine, clozapine, duloxétine, ropinirole
- **2C9**: antivitamines K en particulier coumariniques mais aussi fluindione (Préviscan), acide valproïque, plusieurs AINS
- **2C19**: phénobarbital, phénytoïne, oméprazole, lansoprazole, diazépam, spiripentol
- **2D6**: flécaïnide, propafénone, atomoxétine, codéine, dextrométorphan, fluvoxamine, tramadol, halopéridol (cf erratum), nébivolol, paroxétine, propranolol, timolol, tamoxifène
- **3A4**: UN TRÈS GRAND NOMBRE DE MÉDICAMENTS dont les suivants: amiodarone, atorvastatine, certaines benzodiazépines et apparentés (comme midazolam, alprazolam, triazolam, zolpidem, zopiclone), carbamazépine, ciclosporine, clarithromycine, colchicine, cyclophosphamide, dexaméthasone, disopyramide, ergotamine, érythromycine, éthinylestadiol, ifosfamide, itraconazole, kétoconazole, indinavir, quinidine, ritonavir, saquinavir, sildénafil, simvastatine, sirolimus, tacrolimus, rivaroxaban.

Substances inductrices de cytochromes P450 (avec majoration généralement non spécifique d'un type de cytochrome et dont l'effet de majoration de l'activité enzymatique vis-à-vis des substrats des cytochromes se fait progressivement, maximal en 10 à 15 jours avec un délai identique pour la disparition de l'induction enzymatique après l'arrêt du médicament inducteur)

. **Les plus puissants inducteurs enzymatiques sont la rifampicine, le phénobarbital, la primidone, la phénytoïne et la carbamazépine.** D'autres médicaments inducteurs (mais moins puissants) la **rifabutine, la néviparine et l'éfavirenz.** Sont également inducteurs **le millepertuis** (plante et médicament) comme d'autres molécules comme **l'alcool en prise chronique et le tabac.**

Substances inhibitrices de cytochromes P450 avec, contrairement aux substances inductrices, des effets s'exerçant sur un seul type de cytochrome selon deux mécanismes possibles: inactivation irréversible du cytochrome par l'inhibiteur ou le plus souvent compétition de deux substrats vis-à-vis du même cytochrome où ils doivent se fixer pour être métabolisés (affinité plus importante du médicament inhibiteur par rapport à celui qui est inhibé).

Quelques exemples parmi les substances ayant un effet inhibiteur enzymatique responsable d'interactions cliniquement significatives classées en fonction du cytochrome concerné

- **1A2** : fluvoxamine, ciprofloxacine
- **2C9** : fluconazole, miconazole, voriconazole
- **2C19** : fluconazole, voriconazole, ticlopidine, fluvoxamine
- **2D6** : fluoxétine, paroxétine, bupropion, cinacalcet, quinidine, terbinafine, ritonavir
- **3A4** : macrolides +++ (érythromycine, clarithromycine, télicycline, josamycine), antifongiques azolés +++ (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, posaconazole, voriconazole), antiprotéases du VIH (ritonavir +++, indinavir, nelfinavir, ...) et certains nouveaux anti-VHC +...jus de pamplemousse

Quelques références avec des tableaux récapitulatifs pouvant être consultés :

ANSM Interactions médicamenteuses et cytochromes.

[http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1#](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1#)

Carte des cytochromes. Hôpitaux universitaires de Genève ; laboratoire de pharmacologie et toxicologie cliniques.

https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf

9. REFLETS DE LA LITTÉRATURE

AMIODARONE (Cordarone*...)

Vascularite cutanée - Vasculaire

Apparue après 6 semaines de traitement pour tachyarythmie supraventriculaire sous la forme de prurit et de vastes plages nécrotiques, érythémateuses et inflammatoires au niveau des membres inférieurs et du dos avec extension progressive. Diagnostic posé de vascularite avec dépôts d'IgM et de C3 au niveau des vaisseaux. Histologiquement, lésions de vascularite leucocytoclasique avec nécrose fibrinoïde avec des infiltrats inflammatoires périvasculaires contenant des polynucléaires neutrophiles. Evolution progressivement favorable après arrêt du traitement.

Ndiaye M et al. Vascularite cutanée induite par l'amiodarone. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. déc 2017;144(12):788 -792. DOI :10.1016/j.annder.2017.08.006

BEVACIZUMAB (Avastin*)

Perforation de cloison nasale - ORL

Chez une patiente de 34 ans recevant ce traitement dans le cadre de la récurrence d'un cancer du sein avec métastases hépatiques. Mise en place d'un traitement par bévacizumab (10mg/kg toutes les 2 semaines). Après 4 administrations, apparition d'éternuements mêlés de sang, puis, après la 6ème cure, épistaxis, congestion nasale et rhinorrhée. Mise alors en évidence d'une perforation de la partie antérieure de la cloison nasale (sur métastase locale ?) Conséquence vraisemblable de l'effet anti-angiogénique sur des zones très vascularisées.

Rodriguez CA et al. Spontaneous nasal perforation in a bevacizumab-treated patient with metastatic breast cancer. The Breast Journal. nov 2017;23(6):745 -746. DOI :10.1111/tbj.12913

DIVALPROATE DE SODIUM (Dépakote*)

Encéphalopathie hyperammonémique - Neurologie

Patient de 42 ans traité depuis quelques mois par divalproate de sodium pour troubles bipolaires (1500 mg/j) hospitalisé en urgence pour désorientation de survenue brutale, dépression, confusion, mouvements désordonnés. Taux d'acide valproïque à 64 µg/ml. Hospitalisé avec diagnostic d'accès dépressif dans le cadre de sa maladie bipolaire. Majoration du traitement par divalproate de sodium suivie d'une majoration des troubles. Mise en évidence alors d'une hyperammonémie (119 µg/ml pour une normale entre 15 et 45). Arrêt du divalproate et traitement par lactulose (Duphalac*). Evolution favorable.

Writer B.W et al. Stabilized schizoaffective disorder : later confusion and depression appears. Current Psychiatry. 2016;15(10):63 -68.

FEBUXOSTAT (Adénuric*)

Rhabdomyolyse - Rhumatologie

Evaluation rétrospective de patients insuffisants rénaux chroniques qui ont présenté avec cet inhibiteur de xanthine-oxydase non purinique. Sur 1332 patients, 3,2% avaient présenté une atteinte musculaire confirmée par des dosages de CPK (37 avec des CPK de 3 à 10 N, 4 avec des CPK > 10 N). Normalisation des CPK à l'arrêt dans plus de la moitié des cas. Le risque apparaît augmenté avec la sévérité de l'insuffisance rénale (bien que ce médicament soit éliminé par métabolisme hépatique).

Liu CT et al. Risk of febuxostat-associated myopathy in patients with CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(5):744 -750.

FLUOXETINE (Prozac*)

Angioedème, urticaire - Dermatologie

Décrits sur un homme de 23 ans lors de la 2ème semaine du traitement d'un syndrome dépressif avec œdèmes périorbitaires et prurit généralisé avec à l'examen plaques urticariennes, érythème diffus, gonflement des lèvres. Pas d'antécédent allergique personnel. Disparition de la symptomatologie dans les 4 j de l'arrêt du traitement (avec administration de méthylprednisolone et d'anti-H1). Traitement ensuite par sertraline sans problème.

Tuman TC et al. Urticaria and Angioedema Associated with Fluoxetine. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience. 30 nov 2017;15(4):418 -419.

DOI :10.9758/cpn.2017.15.4.418

NIVOLUMAB (Opdivo*)

Myocardite - Cardiovasculaire

Chez un patient de 64 ans traité en 2ème intention par nivolumab pour carcinome pulmonaire métastatique. Une semaine après la première administration, hospitalisation pour œdèmes des membres inférieurs, dyspnée, prise de poids et augmentation du taux de BNP. A l'échocardiographie, diminution marquée de la fraction d'éjection VG. Amélioration nette de la symptomatologie après 2 mois de corticothérapie. Reprise alors du traitement par nivolumab et réapparition de la même symptomatologie.

Chauhan A et al. Immune checkpoint-associated cardiotoxicity : case report with systematic review of literature. Annals of Oncology. 28(8):2034 -2038.

NIVOLUMAB (Opdivo*)

Myasthénie - Neurologie

Chez une patiente de 76 ans traitée pour un cancer avancé métastatique du poumon non à petites cellules. Après la 2ème administration de nivolumab (en traitement de 3ème intention), survenue de sensations de fatigue, ptosis, diminution de force musculaire puis diplopie, dysphagie, d'aggravation progressive et installation d'une gêne respiratoire avec insuffisance ventilatoire nécessitant le recours à une ventilation à pression positive. Mise en évidence d'anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine. Arrêt définitif du nivolumab. Séances de plasmaphérèse avec immuno-absorption. Evolution ensuite favorable.

Hasegawa Y et al. Myasthenia gravis induced by nivolumab in patients with non-small-cell lung cancer : a case report and literature review. Immunotherapy. août 2017;9(9):701 -707.

DOI :10.2217/imt-2017-0043

NIVOLUMAB (Opdivo*)

Myasthénie - Neurologie

Série rétrospective de 12 cas rapportés au Japon (6 hommes et 6 femmes de 57 – 81 ans) traités pour mélanome (n=6), cancer du poumon non à petites cellules (n=5) et cancer du colon (n=1). Délai de survenue variable (6 – 106 jours) (symptômes les plus fréquents : diplopie, ptosis, faiblesse musculaire, dysphagie, myalgies). Evolution variable. Dans 2 cas d'évolution favorable, la reprise ultérieure du nivolumab s'est avérée possible. S'inscrit dans le cadre des effets indésirables de nature auto-immune sous inhibiteurs des points de contrôle de l'immunité («check point inhibitors») évoqué dans le numéro de VigipharmAmiens de sept-octobre 2017.

Suzuki S et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. Neurology. 12 sept 2017;89(11):1127 -1134. DOI :10.1212/WNL.0000000000004359

PEMBROLIZUMAB (Keytruda*)

Diabète sucré - Endocrinologie

Cas rapporté chez une femme de 63 ans sous traitement adjuvant par pembrolizumab après exérèse du mélanome métastatique avec radiothérapie. Après 2 administrations, polydysie avec sécheresse de bouche puis fatigue, nausées, puis confusion et coma. Mise alors en évidence d'une hyperglycémie majeure avec acidocétose (pH à 7.16) et déshydratation. Traitement initialement par insulinothérapie i.v. Nécessité de maintenir une insulinothérapie au long cours.

Verlekar P et al. Immune-mediated diabetes due to pembrolizumab. Practical Diabetes. sept 2017;34(7):250-251. DOI :10.1002/pdi.2129

TIROFIBAN (Agrastat*)

Thrombopénie - Hématologie

Patient de 71 ans pris en charge pour un syndrome coronaire aigu et qui a reçu un bolus de tirofiban associé à la mise en place de 2 stents, associé à un traitement anticoagulant préventif par fondaparinux ainsi qu'à une bi-antiagrégation aspirine – prasugrel (remplacé ensuite par clopidogrel). Le lendemain du bolus de tirofiban, chute des plaquettes à 27 000/m³ puis 9 000 mais effet indésirable connu avec cet anti GP IIb/IIIa mais ici particulièrement sévère ayant nécessité des transfusions plaquettaires (peu efficaces) et une corticothérapie. Ce n'est qu'au bout d'un mois qu'il s'est avéré possible d'entamer la décroissance de la corticothérapie.

Christen J-R et al. Thrombopénie sévère et prolongée induite par un inhibiteur de la glycoprotéine IIb/IIIa. La Revue de Médecine Interne. nov 2017;38(11):769-773.

DOI :10.1016/j.revmed.2017.05.013



FEVRIER 2018

VigipharmAmiens



SOMMAIRE	PAGE
1. INFOS DE L'ANSM, DE L'EMA, DE LA FDA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A/ Etat actuel de l'analyse des notifications de pharmacovigilance concernant la nouvelle formule de Lévothyrox®	2
B/ Rappel par L'ANSM de la majoration du risque d'acidose lactique sous metformine chez l'insuffisant rénal, si les doses ne sont pas adaptées	3
C/ Patchs de nicotine. Eviter les substitutions	3
D/ Réévaluation du rapport bénéfice-risque de l' ulipristal (Esmya®)	4
E/ Acide tranexamique (Exacyl®). Risque d'atteinte rénale aiguë si la dose totale est supérieure à 2 g dans les hémorragies du post-partum	4
F/ Dépister un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) avant un traitement par 5-FU et capécitabine, un moyen d'éviter le risque de toxicité sévère de ces chimiothérapies ?	4
2. QUELLES SONT LES REACTIONS CUTANÉES MÉDICAMENTEUSES SEVERES DONT IL EST POSSIBLE DE REDUIRE L'INCIDENCE ?	5
3. PEMPHIGOIDES BULLEUSES CHEZ LE DIABETIQUE, ROLE POTENTIEL DES INHIBITEURS DPP-IV (Y PENSER)	6
4. POUR LES PHARMACIENS D'OFFICINE, UNE FORMATION A LA PHARMACOVIGILANCE ORGANISEE PAR L'URPS PHARMACIENS DES HAUTS DE FRANCE ET LE CRPV D'AMIENS	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, B. Batteux, Y. Bennis, 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. INFORMATIONS DE L'ANSM, DE L'EMA, DE LA FDA ET L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A/ Etat actuel de l'analyse des notifications de pharmacovigilance concernant la nouvelle formule du Lévothyrox®

L'enquête de pharmacovigilance instaurée dès mars 2017 à l'occasion de la mise à disposition de la nouvelle formule du Lévothyrox avait fait l'objet d'une première analyse le 10 octobre par le Comité Technique de Pharmacovigilance (qui rassemble les représentants de l'ensemble des CRPV et des représentants des principales directions de l'ANSM), portant alors sur les 5062 notifications enregistrées entre fin mars et le 15 septembre 2017.

Du 15 septembre 2017 au 30 novembre 2017, 12 248 nouveaux cas ont été enregistrés, en complément des 5062 cas déjà analysés (de fin mars au 15 septembre) **90 % des déclarations faites par des patients**. Au total, sur l'ensemble de ces deux périodes, **des effets indésirables ont été signalés par 0,75 % des patients traités** (qui sont au total 2,3 millions) et ont fait l'objet d'une **nouvelle analyse** par le Comité Technique de Pharmacovigilance le 30 janvier 2018.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les notifications sont : **fatigue/asthénie, céphalées, insomnie, vertiges, dépression, douleurs articulaires et musculaires, alopecie**. Ces effets étaient déjà rapportés avec Lévothyrox ancienne formule mais le sont maintenant avec une fréquence tout à fait inédite et inattendue.

Sur les 12 248 cas enregistrés sur cette nouvelle période dans la base nationale BNPV, une attention particulière a été portée sur les 339 cas d'effets indésirables, considérés comme graves (décès, mise en jeu du pronostic vital, invalidité/incapacité, anomalies congénitales après exposition in utero, hospitalisation). Il s'agit en particulier de 79 cas d'idées suicidaires et de troubles dépressifs avec idées suicidaires sans qu'il puisse être confirmé l'existence d'un lien entre ceux-ci et la prise de la nouvelle formule du Lévothyrox.

Parmi l'ensemble des cas déclarés, seulement 4030 d'entre eux comportaient une **information sur le bilan hormonal thyroïdien** (niveau de TSH), dont 1 745 cas suffisamment documentés avec la chronologie de prise de Lévothyrox nouvelle formule et les valeurs de TSH renseignées avant et après le changement de formule. Ces 1 745 cas ont fait l'objet d'une analyse détaillée qui confirme **la survenue possible (chez environ 1/3 des cas analysés) de déséquilibres thyroïdiens** lors du passage de l'ancienne à la nouvelle formule de Lévothyrox. L'apparition d'un déséquilibre thyroïdien lors d'un changement de forme de lévothyroxine, effet connu, et attendu mais semble-t-il **insuffisamment connu des professionnels de santé et des patients**. A l'opposé **2/3 de ces patients déclarent des effets indésirables alors que leurs dosages de TSH sont restés dans les normes attendues. Le profil des effets indésirables déclarés est similaire chez tous les patients que ceux-ci soient en hypothyroïdie, en hyperthyroïdie ou avec une TSH dans les normes attendues.**

Il ressort que **l'analyse de l'ensemble des cas notifiés ne permet pas la mise en évidence de nouveaux effets indésirables avec le Lévothyrox nouvelle formule ni de facteurs explicatifs**. Ce suivi est poursuivi. Par ailleurs, à la poursuite de l'analyse des cas notifiés que ce soit par les professionnels de santé et par les patients, vont s'ajouter des données provenant d'une **étude de pharmaco-épidémiologie sur la base des données de l'Assurance Maladie**. Les résultats du volet descriptif de cette étude devraient être connus au cours du premier trimestre 2018. En complément, une enquête de pharmacovigilance sur les **effets indésirables des autres médicaments à base de lévothyroxine** disponibles depuis octobre 2017 est également en cours. Une analyse des premiers résultats est attendue au cours du 1^{er} semestre 2018 de manière à disposer de données suffisantes.

Point d'actualité sur le Lévothyrox et les autres médicaments à base de lévothyroxine : les nouveaux résultats de l'enquête nationale de pharmacovigilance confirment les premiers résultats publiés le 10 octobre 2017. ANSM le 30/01/2018

B/ Rappel par l'ANSM de la majoration du risque d'acidose lactique sous metformine chez l'insuffisant rénal, si les doses ne sont pas adaptées

A la suite d'une procédure européenne, **la contre-indication de la metformine chez le diabétique avec insuffisance rénale (IRC) modérée a été levée en 2016**. A la suite de cas d'acidose lactique associés à une posologie non adaptée de metformine pour des insuffisances rénales chroniques, l'ANSM rappelle le schéma posologique à respecter.

Fonction rénale selon DFG (ml/min)		Dose exprimée en chlorhydrate de metformine en 2 ou 3 prises
Fonction rénale normale ou légèrement diminuée	Stade 1 (DFG > 90)	3 000 mg
	Stade 2 (60-89)	
IRC Modérée	Stade 3 A (45-59)	2 000 mg
	Stade 3 B (30-44)	1 000 mg
IRC Sévère	Stade 4 (15-29)	Contre-indiquée*
IRC Terminale	Stade 5 (< 15)	Contre-indiquée

* une publication toute récente de notre collègue le Professeur Jean Daniel LALAU confirme de façon prospective avec des mesures de concentrations plasmatiques de metformine, réalisées dans le laboratoire de pharmacologie du CHU qu'il existe une bonne corrélation entre le degré de détérioration de la fonction rénale et les metforminémies justifiant une adaptation des doses et apportant des arguments pour une utilisation de la metformine chez des insuffisants rénaux de stade 4 (DFG 15-29 ml/min) à condition de réduire la dose de chlorhydrate de metformine à 500 mg à administrer 1fois/jour. **Il faut savoir que cette utilisation reste contre-indiquée au moins dans l'immédiat.**

Les doses de metformine figurant dans ce tableau sont exprimées en chlorhydrate de metformine. En cas d'utilisation d'embonate de metformine, le calcul des doses doit tenir compte du fait que 1 000 mg de chlorhydrate de metformine correspondent à 780 mg de metformine base alors que 700 mg d'embonate de metformine = 280 mg de metformine base.

Il est rappelé qu'un traitement par metformine impose de vérifier au moins 1 fois/an le DFG chez les patients à fonction rénale normale, tous les 3 à 6 mois (voire plus souvent) s'il existe des risques d'évolution de la fonction rénale et chez les patients âgés.

Les premiers signes d'acidose lactique doivent être connus des patients, vomissements, crampes musculaires, douleurs abdominales, gêne respiratoire, sensation de malaise avec asthénie, hypothermie et diminution du rythme cardiaque, signes imposant de consulter immédiatement son médecin. Le risque d'acidose lactique sous metformine est très rare et surviendra plus particulièrement dans les situations d'hypoxie tissulaire (choc cardiogénique ou hypovolémique, insuffisance cardiaque en période de décompensation, infarctus du myocarde, traumatisme sévère, septicémie...). Situation qui impose l'arrêt impératif et immédiat de la metformine. Il est rappelé, par ailleurs, la nécessité d'interrompre temporairement un traitement par metformine lors de l'administration de produit de contraste iodé et lors d'une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale.

Metformine et risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale. Point d'information ANSM 29/01/2018.

Lalau J.D., Kajbaf F., Bennis Y., Hurtel-Lemaire A.S., Belpaire P., De Broe ME. Metformin treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease stage 3A, 3B, or 4. Diabetes Care 2018 jan 5. pii : dc 172231.doi 10.2337/dc 17-2231

C/ Patchs de nicotine. Eviter les substitutions

L'ANSM indique dans un point d'information qu'il peut exister des différences de biodisponibilité d'une spécialité de nicotine patch à une autre (pas d'études comparant entre elles les différentes spécialités à l'exception de Nicotinell et son générique Nicopatch). Possibilité de non bioéquivalence avec les autres patchs comme Niquitin et Nicoretteskin. Des cas de symptômes de manque (de sevrage) comme irritabilité, anxiété, troubles du sommeil ou à l'opposé de surdosage sont possibles à l'occasion d'une substitution. Patchs de nicotine : ne pas changer de marque si le patient est équilibré.

Point d'information de l'ANSM 29/01/2018

D/ Réévaluation du rapport bénéfice-risque de l'ulipristal (Esmya®)

Celle-ci fait suite au signalement **d'atteintes hépatiques** (24 cas au niveau international dont 4 aiguës sévères, **3 ayant nécessité une transplantation hépatique**) avec ce médicament modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone (effet agoniste partiel indiqué dans le traitement des symptômes de fibromes utérins chez les femmes en âge de procréer).

Il a d'abord été demandé à ce qu'un bilan hépatique soit réalisé avant traitement puis éventuellement au cours du suivi en particulier en cas d'apparition de nausées vomissements, douleurs de l'hypochondre droit, anorexie, ictère (fiche d'information à leur sujet à remettre aux patientes) justifiant l'arrêt du traitement (puis sa réinstauration si le bilan hépatique est normal).

En fait, dans l'attente des conclusions de l'évaluation de l'EMA, **l'ANSM a décidé le 19/02 qu'un traitement par Esmya® ne devait ni être initié chez de nouvelles patientes, ni être renouvelé chez des patientes ayant terminé leur précédent cycle** (chaque cycle durant au maximum 3 mois) de traitement. Pour les patientes en cours de traitement, il est maintenant indiqué que la **fonction hépatique** doit être surveillée au moins **une fois par mois puis 2 à 4 semaines après l'arrêt du traitement**. Une fiche d'information rappelant les signes et symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique y sont rappelés avec en cas de leur survenue la nécessité de contacter immédiatement son médecin.

ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Esmya® (ulipristal acétal 5 mg, comprimés) Risque potentiel d'hépatotoxicité 24 janvier 2018.

ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Esmya® : suspension des initiations et surveillance de la fonction hépatique des patients en cours de traitements 19 février 2018.

E/ Acide tranexamique (Exacyl®). Risque d'atteinte rénale aiguë si la dose totale est supérieure à 2g dans les hémorragies du post-partum

L'acide tranexamique est un acide aminé inhibiteur de fibrinolyse par inhibition de l'activation du plasminogène utilisable par voie orale ou injectable utilisée dans les accidents hémorragiques dus à un état fibrinolytique généralisé ou dans ceux entretenus par une fibrinolyse locale. Il a été rapporté **des cas d'insuffisance rénale aiguë par nécrose corticale** lors du traitement par cet anti-fibrinolytique **chez des patientes traitées pour une hémorragie du post-partum**.

Les résultats d'une enquête de pharmacovigilance sur ces cas amènent l'ANSM à recommander la prudence dans l'utilisation d'acide tranexamique injectable dans cette indication. Une mise à jour du RCP fait état de cette recommandation. Il est par ailleurs rappelé que l'administration doit se faire strictement par **voie intraveineuse lente**. Par ailleurs, **l'acide tranexamique est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère et la posologie doit être réduite en cas d'insuffisance rénale légère à modérée**.

ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Exacyl® 0.5g/5ml IV solution injectable (acide tranexamique). Mises en garde sur le risque potentiel d'utilisation de doses supérieures à 2g (doses totales) dans les hémorragies du post-partum 15 janvier 2018.

F/ Dépister un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) avant un traitement par 5-FU et capécitabine, un moyen d'éviter le risque de toxicité sévère de ces chimiothérapies ?

Il n'existe actuellement aucun consensus à ce sujet et une évaluation de cette problématique est en cours au niveau national et européen.

Le **5-FU** (Fluoro-uracile) et son précurseur qui peut être administré par voie orale, la capécitabine (Xélo®) sont des fluoropyrimidines. Ces médicaments sont parmi les plus utilisés dans le traitement des cancers en particulier digestifs mais aussi du sein, de l'ovaire, des voies aérodigestives supérieures...

Des effets indésirables sévères (grade 3-4) peuvent survenir avec ces médicaments, parfois avec une évolution fatale. Ce risque apparaît dépendre de l'existence d'un **déficit génétiquement déterminé de l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase DPD** qui transforme le 5-FU, en son métabolite inactif, le dihydro-5-FU. La réduction chez certains patients de l'activité de

cette enzyme est responsable d'une surexposition au 5-FU responsable de toxicités digestives (diarrhées, vomissements...) et surtout hématologiques (thrombopénies, neutropénies) et cardiaques. Les déficits complets en DPD sont relativement rares (0.1-0.5% dans la population caucasienne), les déficits partiels étant quant à eux retrouvés chez 3 à 10% des patients.

Se pose donc la **question du dépistage du déficit en DPD** avant l'administration de chimiothérapies à base de 5-FU soit en recherchant les principales mutations (génotypage) soit en évaluant l'activité enzymatique (phénotypage) voire en associant les deux approches, ceci dans le but d'optimiser les doses efficaces et à moindre risque toxique. Ce dépistage serait plus recommandé en cas d'administration en bolus ou de fortes doses, en cas de toxicité du 5-FU rapportée chez un membre de la famille, de comorbidité ou « fragilité » du patient, et enfin en situation adjuvante.

Plusieurs études, dont certaines réalisées en France (1, 2, 3), ont montré l'intérêt de ce type d'approche. Il n'y a cependant à ce sujet pas de consensus, donc pas de recommandation officielle. Dans l'attente d'une position consensuelle au niveau européen, l'ANSM rappelle l'existence de tests de dépistage visant à identifier un éventuel déficit en DPD chez les patients avant toute initiation de traitement par fluoropyrimidines, tout en indiquant que la performance de ces tests à diminuer le risque de toxicité précoce aux fluoropyrimidines chez les patients présentant un déficit en DPD reste à confirmer.

L'ANSM indique par ailleurs que des recommandations du Groupe de pharmacologie clinique oncologique (GPCO)-Unicancer et du Réseau national de pharmacogénétique hospitalière ont été actualisées en février 2018 et que leur publication est « à venir ».

De plus, l'institut national du cancer (INCa) va mettre en place un groupe de travail pour « préciser les performances des différentes modalités de dépistage du déficit en DPD, sur la base de l'étude FU-SAFE dont l'objectif est d'évaluer les performances respectives des différentes approches permettant la détection d'un déficit en DPD (résultats attendus en 2018) et définir les conditions d'implémentation de ces tests sur le territoire national pour un grand nombre de patients ».

En cas de survenue d'effet indésirable sévère lors de la mise en route d'un traitement, on peut utiliser un antidote, Vistogard® (uridine triacétate) qui dispose depuis 2015 d'une AMM aux Etats-Unis. L'utilisation est possible en France au travers d'une ATU nominative octroyée par l'ANSM.

- 1- Launay M et al. Beating the odds : efficacy and toxicity of dihydropyrimidine dehydrogenase-driven adaptive dosing of 5-FU in patients with digestive cancer. Br J Clin Pharmacol 2015 ;81 :124-30.
- 2- Yang CG et al. DPD-based adaptive dosing of 5-FU in patients with head and neck cancer : impact on treatment efficacy and toxicity. Cancer Chemother Pharmacol 2011 ;67 :49-56.
- 3- Boidron-Celle M, et al. Prevention of fluorouracil-induced early severe toxicity by the pretherapeutic dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency screening: Assessment of a multiparametric approach. Sem Oncol 2017 ;44 :13-23.
- 4- ANSM. Prévention des effets indésirables graves liés à un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) lors de traitement par fluoropyrimidines (5-fluorouraciles et capecitabine) – Point d'information 08/02/2018.

2. QUELLES SONT LES REACTIONS CUTANÉES MÉDICAMENTEUSES SÉVÈRES DONT IL EST POSSIBLE DE RÉDUIRE L'INCIDENCE ?

Une étude rétrospective a été menée sur les données du registre **RegiSCAR** (SCAR=Severe Cutaneous Adverse Reactions) par le Docteur Guillaume CHABY du CHU d'Amiens au niveau de l'équipe **Epiderme** à Créteil. Les données de ce registre ont été évaluées ainsi que celles du **centre de référence des pathologies bulleuses toxiques et médicamenteuses (Hôpital Henri Mondor, Créteil)**. L'objectif de l'étude était d'analyser le caractère évitable ou non des réactions cutanées sévères d'origine médicamenteuse suivantes : **syndrome de Stevens-Johnson (SJS), syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique ou NET) et DRESS (hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes généraux)**.

Le travail a porté sur les cas enregistrés entre 2003 et 2012 dans la base RegiSCAR France et entre 2003 et 2016 au Centre de référence de Créteil.

Sur les 779 cas recensés, seuls 602 ont été retenus car suffisamment documentés : 260 DRESS, 138 SJS, 132 NET, 72 SJS/NET, (âge moyen 50,5 ans, 56,5 % de femmes). **Dans plus de 50 % des cas, les médicaments en cause étaient des antibiotiques, des antiépileptiques et l'allopurinol.**

Les toxidermies étaient classées comme **évitables car correspondant à des utilisations inappropriées de médicaments dans 144 cas (23,9 %) :**

- si l'indication du ou des médicaments imputables était non conforme à l'AMM (autorisation de mise sur le marché) et non justifiée par les recommandations actuelles (dans 65,8 % des cas classés évitables)
- s'il s'agissait d'une réintroduction du médicament malgré un antécédent connu d'allergie (20,9 %)
- si un médicament à prescription obligatoire était pris en automédication dans les autres cas (13,3%)

L'allopurinol et le cotrimoxazole (sulfaméthoxazole/triméthoprim) étaient respectivement en cause dans 51,9 % et 13,5 % des prescriptions considérées comme inappropriées (infections urinaires basses non compliquées ou traitement « probabiliste » de cystites pour le cotrimoxazole et hyperuricémie asymptomatique pour l'allopurinol). **Les antibiotiques** constituaient les principaux médicaments incriminés dans les **ré-expositions après une première allergie documentée (béta-lactamines)**. Les autres cas liés à une auto-médication de médicaments de prescription (13.3 % concernant pour moitié des AINS).

Les cas liés aux antiépileptiques étaient quant à eux considérés comme survenus dans un contexte de prescription appropriée.

Au total, **les réactions cutanées sévères liées à des médicaments devraient pouvoir être évités dans près d'un quart des cas**, ceci en respectant leurs indications, en ne réadministrant pas le médicament à des patients chez qui celui-ci a été documenté comme responsable d'allergie et pour les patients, en ne prenant pas en auto-médication des médicaments de prescription

Chaby G, Valery-Allanore L, Duong TA, Lebrun-Vignes B et al.
Severe cutaneous adverse reactions due to inappropriate medication use
Brit J Dermatol. Accepted manuscript online : 20 jan 2018 doi :10.1111/bjd.16365

3. PEMPHIGOIDES BULLEUSES CHEZ LE DIABETIQUE, ROLE POTENTIEL DES INHIBITEURS DPP-IV (Y PENSER)

La **pemphigoïde bulleuse (PB)** est une dermatose auto-immune qui survient le plus souvent chez des patients âgés (dans près de 90% des cas chez des patients de plus de 70 ans) et qui est due à des anticorps dirigés contre des protéines situées au niveau de la membrane qui sépare l'épiderme du derme. Sa prise en charge (difficile) repose sur l'utilisation prolongée de dermocorticoïdes.

Depuis 1970 (avec la sulfasalazine), **des PB ont été rapportées comme pouvant être d'origine médicamenteuse**. Celles-ci ont été rapportées sous la forme de cas cliniques avec des arguments chronologiques évocateurs (délai de survenue et évolution à l'arrêt du médicament suspect). Parmi les médicaments en cause, il est ressorti récemment un risque peut-être plus particulier avec des antidiabétiques, les **inhibiteurs de dipeptidyl peptidase-IV (gliptines)** avec la publication de cas où ceux-ci étaient associés (comme cela est habituel et recommandé) chez des patients sous metformine mais dans aucun cas sous metformine utilisée sans gliptine (1).

Des **évaluations pharmaco-épidémiologiques récentes** apparaissent confirmer la possible responsabilité des gliptines dans la survenue de PB.

C'est le cas d'une publication toute récente (2) émanant de 3 services de dermatologie, 2 de Marseille et 1 de Suisse à Berne. Il s'agissait d'une évaluation rétrospective de type cas-contrôles comparant 61 cas de patients diabétiques sans pathologie auto-immune connue (d'âge moyen 79 ans) qui ont développé une PB entre le 1/1/2014 et le 31/7/2016 à 122 autres patients diabétiques n'ayant pas développé de PB appariés en fonction de l'âge et du sexe. Après ajustement, l'analyse

multivariée confirmait l'existence d'une association entre prise de gliptines et survenue de PB, ceci dans un délai variant entre 10 jours et 3 ans (odds ratio à 2,6) ces médicaments étant pris dans 45,5% des cas (28% sur les 61) et seulement par 18% des témoins. La **vildagliptine** (Galvus® et avec metformine Eucréas® + leurs génériques) apparaissait à l'origine de 23% des cas de PB (14 cas) alors que cette gliptine n'était prise que par 5 des 122 diabétiques contrôles (4%). Par contre, il n'était pas retrouvé dans cette étude de risque significatif avec les autres gliptines. Chez les 19 patients pour lesquels les données d'évolution de la PB après une interruption du traitement par la gliptine sont connues (suivi moyen de 16,4 mois), celle-ci s'est améliorée avec rémission complète 11 fois, partielle 7 fois et a persisté une fois seulement. Dans un cas, la reprise de **sitagliptine** après disparition de la PB a entraîné la réapparition de celle-ci.

Ces données en faveur d'un rôle possible des inhibiteurs de DPP-IV dans la survenue de pemphigoïdes bulleuses confirment d'autres études antérieures dont les résultats vont dans le même sens.

C'est le cas en particulier de publications du CRPV de Lille et de services de dermatologie de sa région (2,3). En 2015, la première de celles-ci faisait état d'une série de 3 cas **de PB faisant suite à la prise de vildagliptine** (3). L'évolution était favorable après arrêt de la gliptine (et administration initiale de dermocorticoïdes) avec dans un cas réapparition de la PB à l'occasion de la reprise de vildagliptine. La même équipe réalisait ensuite une étude cas-non cas avec les données de la base nationale de pharmacovigilance (4). Entre 2008 et 2014, **150 cas de PB ont été notifiés à la pharmacovigilance en France dont près d'un tiers (42) avec comme médicament suspect une gliptine (31 fois la vildagliptine, 10 la sitagliptine et 1 fois la saxagliptine)**. Une étude de disproportionnalité permettait de conclure à un risque de PB très majoré par rapport aux autres médicaments, ceci pour les 3 gliptines utilisées en France et plus particulièrement pour la vildagliptine.

Par ailleurs, des pharmacovigilants espagnols rapportaient également en 2016, une étude cas-non cas menée sur les données de la base européenne de pharmacovigilance Eudravigilance et aboutissaient aux mêmes conclusions : risque nettement et statistiquement plus élevé avec les gliptines qu'avec les autres médicaments, **la vildagliptine** ressortant là encore comme la gliptine la plus fréquemment en cause (5).

De nombreuses questions restent posées en particulier sur les **mécanismes en cause** dans la survenue de ces PB. On sait que la dipeptidyl peptidase IV est exprimée dans de nombreux types de cellules dont les kératinocytes avec en cas d'inhibition de cette enzyme une majoration possible de l'activité de cytokines pro-inflammatoires (rôle dans l'induction de phénomènes immunologiques ou d'altérations d'antigènes présents au niveau de la membrane basale de l'épiderme ?) et d'accélération du métabolisme du collagène. Il serait également intéressant de savoir s'il existe des facteurs pouvant favoriser la survenue de PB sous gliptines.

Au total, il faut **savoir évoquer le rôle potentiel des gliptines chez un diabétique atteint de pemphigoïde bulleuse pour en envisager l'arrêt ... et en faire la notification en pharmacovigilance.**

Nous remercions Madame la Pr Catherine Lok de la relecture de cette mise au point.

- 1/Skandalis K, Spirova M, Gaitanis G et al. Drug-induced bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl peptidase-IV inhibitors plus metformin. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26: 249-53.
- 2/Benzaquen M, Borradori L, Berbis P et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors, a risk factor for bullous pemphigoid. Retrospective multicenter case-control study in France and Switzerland. J Am Acad Dermatol (2018), doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.038.
- 3/Béné J, Jacobsoone A, Coupe P et al. Bullous pemphigoid induced by vildagliptin : a report of three cases. Fund Clin Pharmacol 2015 ; 29 : 112-4.
- 4/Béné J, Moulis G, Bennani I et al. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a case-noncase study in the French Pharmacovigilance Database. Br J Dermatol 2016; 175; 296-301.
- 5/Garcia M, Aranburu MA, Palacios-Zabalza I et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors induced bullous pemphigoid: a case report and analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database. J Clin Pharm Ther 2016; 41: 368-710.

4/ POUR LES PHARMACIENS D'OFFICINE, UNE FORMATION À LA PHARMACOVIGILANCE ORGANISEE PAR L'URPS PHARMACIENS DES HAUTS DE FRANCE ET LE CRPV D'AMIENS

Une formation pour cette pratique est prévue le 20 mars à 20h 30, amphithéâtre Fernel à la Faculté de Pharmacie 3, rue de Louvels (le lien vers le formulaire d'inscription sera transmis dès que possible aux destinataires de VigipharmAmiens). Accueil dès 20h avec cocktail dînatoire. Les interventions porteront sur les thématiques suivantes (développées par les Dr Kamel Masmoudi et Valérie Gras)

- **pourquoi être pharmacien vigilant ?**
- **actualités et cas cliniques: que déclarer, les éléments importants pour une bonne déclaration...**



MARS 2018

VigipharmAmiens



SOMMAIRE	PAGE
1. INFOS DE L'ANSM, DE L'EMA, DE LA FDA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A/ Règles à respecter pour réduire le risque de cristallurie avec l'amoxicilline injectable	2
B/ Réduire le risque de graves lésions hépatiques lors de l'utilisation d'acide obéticholique (Ocaliva®) en adaptant la posologie dans la cholangite biliaire primitive	2
2. EFFETS INDESIRABLES NEUROLOGIQUES CENTRAUX DES BETA-LACTAMINES	3
3. QUELS SONT LES MEDICAMENTS QUI PEUVENT ETRE A L'ORIGINE DE CRISTALLURIES ?	4
4. REFLETS DE LA LITTERATURE	

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>

1. INFORMATIONS DE L'ANSM, DE L'EMA, DE LA FDA ET L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A/ Règles à respecter pour réduire le risque de cristallurie avec l'amoxicilline injectable.

Le risque de voir apparaître des cristaux urinaires est connu lors d'un traitement par amoxicilline seul (Clamoxyl®,...) ou associé à l'acide clavulanique (Augmentin®,...). Il a fait l'objet de nombreux cas publiés. Il apparaît que le nombre de cas notifiés en pharmacovigilance (très majoritairement avec la voie I.V) est en augmentation depuis 2010. Il s'agit de cas de :

- **cristallurie dite avérée**, des cristaux d'amoxicilline étant retrouvés dans les urines par spectrométrie infrarouge d'urines fraîches dans les deux heures qui suivent le prélèvement d'urines conservées entre 20 et 37°,
- **cristallurie suspectée**, cristaux non recherchés mais survenue brutale d'une insuffisance rénale aiguë +/- oligo-anurie +/- hématurie macroscopique sans autre étiologie retrouvée.

Les cas enregistrés en pharmacovigilance étaient le plus souvent associés à une insuffisance rénale aiguë qui a parfois justifié le recours à une épuration extrarénale. Les facteurs favorisants retrouvés dans l'analyse de ces cas étaient :

- de fortes posologies
- une préparation et/ou une administration non conforme
- un pH urinaire acide
- ou une faible diurèse

L'ANSM rappelle à cette occasion les **modes de préparation et d'administration I.V** posologies à ne pas dépasser, modalités de reconstitution et délai entre reconstitution et fin de perfusion qui ne doit pas dépasser 1h pour l'amoxicilline-acide clavulanique (où une solution glucosée ne peut être utilisée) et 1h pour l'amoxicilline seule si dilution réalisée dans une solution glucosée et 6h si utilisation de sérum physiologique. La perfusion doit être lente, 30 à 40 min pour l'amoxicilline-acide clavulanique et 20 à 30 min pour l'amoxicilline seule.

Il est de plus rappelé la nécessité d'une **bonne hydratation** du patient (en prenant en compte, par exemple le jeûne pré-opératoire), d'une **alcalinisation des urines en cas de facteur de risque**, d'une **surveillance régulière de la fonction rénale et de la diurèse** lors de ces traitements. Enfin, il est recommandé en cas d'utilisation de fortes doses, la réalisation d'un dosage de la concentration résiduelle d'amoxicilline pour adapter la posologie.

Rappel du bon usage de l'amoxicilline injectable pour diminuer le risque de cristalluries. Point d'information ANSM. 28/02/2018.

B/ Réduire le risque de graves lésions hépatiques lors de l'utilisation d'acide obéticholique (Ocaliva®) en adaptant la posologie dans la cholangite biliaire primitive

En raison du risque de **lésions hépatiques graves**, un renforcement est apporté aux adaptations posologiques de ce médicament, nécessaires pour les éviter. L'acide obéticholique, dont l'AMM remonte à janvier 2017, est un acide biliaire modifié dont l'effet attendu est la diminution des taux d'acides biliaires circulants avec majoration de la cholérèse. Il est indiqué dans le traitement de la cholangite biliaire primitive (ou cirrhose biliaire primitive) soit en association à l'acide ursodésoxycholique en cas de réponse insuffisante ou en monothérapie en cas d'intolérance à ce dernier.

Sa prescription est limitée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie. La dose initiale de 5mg/j pouvant être si nécessaire portée à 10 mg/j dans les formes non cirrhotiques (stade A de child-Pugh). Elle n'est initialement que de 5 mg 1/semaine dans des stades B et C (formes cirrhotiques) pouvant dans un second temps passer progressivement à 10mg x 2/semaine en cas de baisse insuffisante des phosphatases alcalines et/ou de la bilirubine totale si la tolérance du médicament est satisfaisante. Une surveillance étroite des patients s'impose en cas de risque de décompensation de la fonction hépatique.

Ocaliva® (acide obéticholique) : renforcement de l'adaptation posologique d'Octaliva® chez les patients atteints de cholangite biliaire primitive (CBP) avec insuffisance hépatique modérée à sévère.

ANSM 23/02/2018

2. EFFETS INDESIRABLES NEUROLOGIQUES CENTRAUX DES BETA-LACTAMINES

Ceux-ci viennent de faire l'objet d'une revue détaillée de la littérature par nos collègues infectiologues et pharmacologues du CHU de Caen (analyse de 355 publications) (1). Cette problématique apparaît importante dans la mesure où les β -lactamines sont une classe thérapeutique très largement utilisée (environ 60% des prescriptions d'antibiotiques en 2012) en Europe. Les effets neurologiques de ces médicaments restent une préoccupation importante alors que leur risque n'est pas toujours suffisamment connu et anticipé.

D'autres facteurs déclenchant d'éventuels troubles neurologiques doivent également être pris en compte, par exemple l'hyperthermie par elle-même, la libération lors du processus infectieux de cytokines et d'autres protéines microbiennes dont on sait qu'elles sont susceptibles de diminuer le seuil épileptique, d'autres facteurs favorisants tels que l'âge avancé, des comorbidités, le recours éventuel à des techniques de sédation ou de ventilation mécanique.

C'est historiquement avec la pénicilline G que de tels effets neurologiques de cette classe thérapeutique ont été rapportés en 1945 (convulsions généralisées après administration intrathécale de pénicilline G chez un nourrisson de 22 mois). C'est aussi avec cette pénicilline G qu'ont été mis au point des modèles expérimentaux d'épilepsie (par injection dans le SNC). Les cas publiés se sont multipliés à partir des années 60 avec la description de manifestations neurologiques centrales : **baisses variées de vigilance** pouvant aller jusqu'au coma, **état confusionnel**, **hallucinations**, **crises convulsives tonico-cloniques**, **crises partielles**, **état de mal épileptique** avec mise en évidence comme facteur de risque de l'utilisation de fortes doses et/ou l'existence d'une insuffisance rénale. Les autres effets neurologiques rapportés étaient, la survenue de **mouvements anormaux** (myoclonies, astérisis), plus rarement des tableaux de **méningite aseptique** (avec hypoglycorachie, hyperprotéinorachie, pleïocytose du LCR). Ces effets neurologiques survenant dans un délai variable après mise en route du traitement (parfois à l'occasion d'une majoration de la dose).

Ces effets neurologiques sont associés à des concentrations élevées de la pénicilline dans le LCR et deux facteurs favorisants ont été mis en avant :

- **altération de la barrière hémato-encéphalique**, parfois du fait même du mode d'administration (intrathécale, intraventriculaire ou intracisternale) mais le plus souvent du fait du contexte pathologique lui-même
- rôle de **concentrations excessives** du fait, soit du caractère prolongé de l'administration, soit de doses élevées, d'administrations continues ou d'altérations de la fonction rénale.

Les symptômes neurologiques décrits avec les **aminopénicillines** (ampicilline, amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique) incluent des **manifestations psychotiques** (réactions aiguës d'anxiété, insomnie, hallucinations), des **crises d'épilepsies** soit généralisées, soit à type d'absences, d'**états confusionnels**... Des tableaux de méningite aseptique ont été rapportés dès une première administration d'amoxicilline avec réapparition lors d'une ré administration.

Les mêmes effets neurologiques ont été décrits lors de l'administration de **pénicillines résistantes à la pénicillinase** (oxacilline, cloxacilline, nafcilline...) puis avec des pénicillines de génération plus récentes (carboxypénicillines comme la ticarcilline, uréidopénicillines comme la pipéracilline).

De nombreuses publications (cas, séries de cas) concernent les céphalosporines d'abord de 1^{ère} et de 2^{ème} génération puis les autres avec toujours les mêmes facteurs favorisants, anomalies préalables du SNC, insuffisance rénale chronique ou aiguë en particulier.

Les cas rapportés dans la littérature concernent plus particulièrement la **ceftazidime** et le **céfépime** (respectivement 27 et 148 cas dans cette revue de la littérature) avec manifestations de type encéphalopathie (état confusionnel, troubles de vigilance, convulsions, état de mal épileptique, hallucinations) et des mouvements anormaux (myoclonies, astérisis, nystagmus...). Le principal facteur de risque (présent dans plus de $\frac{3}{4}$ des cas) est l'existence d'une **insuffisance rénale** (créatininémie moyenne pour les cas concernant le céfépime 245 $\mu\text{mol/l}$ avec clairance MDRD à 24 ml/min/1,73 m²). Des **antécédents de pathologie neurologique centrale** sont retrouvés dans près de 18% des cas. Dans de nombreux cas, il apparaît que la posologie des céphalosporines, n'a pas été adaptée au degré de détérioration de la fonction rénale. La symptomatologie disparaît à l'arrêt du traitement dans un délai moyen de 2 jours. Une amélioration neurologique plus rapide peut être obtenue par hémodialyse (mais pas toujours).

Les troubles neurologiques réapparaissent rapidement à la reprise du traitement parfois malgré une réduction des doses. Dans une étude prospective portant sur 498 patients hospitalisés traités par céfépime, 5 ont présenté des effets indésirables neurologiques centraux (1%). Chez ces patients, la filtration glomérulaire estimée par la formule de Cockcroft était de 17,2 ml/min (contre 32,6 dans le groupe sans effet indésirable neurologique).

Des publications ont fait état d'une bonne corrélation entre concentrations sériques de céfépime et effets neurologiques et proposé la barre de 20 mg/l de concentration résiduelle à ne pas dépasser. Récemment, une publication du laboratoire de pharmacologie et du service de réanimation médicale du CHU d'Amiens a mis en évidence qu'une concentration sérique seuil de 157,2 $\mu\text{g/mL}$ de pipéracilline était prédictive de l'apparition de troubles neurologiques en cas d'administration continue en réanimation.

Les **carbapénèmes** présentent également un risque de neurotoxicité maintenant bien documenté (en particulier l'imipénem) avec une fréquence de convulsions rapportée selon les études de 0,4 à 7% voire davantage (en particulier dans ce cadre du traitement de méningites bactériennes). On retrouve les mêmes facteurs de risque qu'avec les autres bêta-lactamines (insuffisance rénale, pathologies du SNC, traitement de méningites bactériennes...).

Une interaction a, de plus, été rapportée entre carbapénèmes et acide valproïque (avec baisse de concentration de cet anti-épileptique -58 à -88%). Plusieurs mécanismes pharmacocinétiques peuvent expliquer cette interaction surtout marquée pour le méropénem (une étude fait état de chutes pouvant aller jusqu'à 99% de la concentration de valproate) et pour

l'ertapénem, moins avec l'imipénem. Des recommandations proposent de majorer la dose de valproate (et de suivre ses taux circulants) et/ou ajouter un autre antiépileptique.

Peu d'effets indésirables neurologiques ont été rapportés avec l'aztréonam, seul représentant des monobactames (quelques rares cas de céphalées, paresthésies, tremblements, très rares de convulsions dans le cadre du traitement de méningites considérées comme non liées à l'aztréonam).

Cette revue de la littérature n'a pas pu mettre en évidence de risque neurologique avec les inhibiteurs des bêta-lactamases qui disposent d'un noyau bêta-lactame, les données expérimentales semblent éliminer un risque neurologique avec ces substances.

Au total, revue de la littérature très exhaustive avec 355 références (dont 4 issues du service de pharmacologie clinique du CHU d'Amiens) avec le regret que dans de nombreux cas on ne dispose pas de mesures des concentrations sanguines ou mieux encore dans le LCR.

Deshayes S, Coquerel A, Verdon R Neurological adverse effects attributable to β -lactam antibiotics. A littérature review. Drug Saf 2017.

Quinton MC, Bodeau S, Kontar L, Zerbib Y, Maizel J, Slama M, Masmoudi K, Lemaire-Hurtel AS, Bennis Y. Neurotoxic Concentration of Piperacillin during Continuous Infusion in Critically Ill Patients. Antimicrob Agents Chemother. 2017.

3- QUELS SONT LES MEDICAMENTS QUI PEUVENT ETRE A L'ORIGINE DE CRISTALLURIES ?

L'augmentation au cours des dernières années des cas de cristalluries induites par l'utilisation de fortes doses d'amoxicilline par voie intraveineuse (1) confirmée par une enquête de l'ANSM, a amené celle-ci à diffuser des recommandations sur les moyens permettant d'éviter la survenue de telles complications (voir le début de cette brochure). Une revue générale très documentée (466 références) sur le sujet des cristalluries et lithiases rénales d'origine médicamenteuse vient d'être publiée dans la revue Drugs (2) par M. Daudon, biologiste de l'hôpital Tenon, responsable du laboratoire CRISTAL, centre de référence pour l'étude des lithiases urinaires.

Deux mécanismes peuvent expliquer l'effet lithogène de médicaments qui passe par l'apparition de cristaux dans les urines :

- les médicaments (ou un ou plusieurs de leurs métabolites) peuvent être **eux-mêmes à l'origine de l'apparition d'une cristallurie**. Leur présence peut alors être détectée au sein des cristaux (ou des calculs)
- ils peuvent provoquer l'apparition d'une cristallurie en **interférant avec l'élimination urinaire, de calcium, d'oxalate, de phosphates, d'acide urique ou en modifiant le pH des urines**.

Les conséquences de la formation de cristaux ne se limitent pas au risque de voir apparaître des calculs urinaires mais peuvent résulter de la formation de cristaux dans la lumière des tubules urinaires et de leur accumulation dans les cellules épithéliales tubulaires et l'interstitium rénal.

Les médicaments pouvant cristalliser dans les urines et induire par eux-mêmes la formation de calculs urinaires sont en nombre limité.

Le triamtérène diurétique d'épargne potassique non anti-aldostérone est l'un des premiers de ces médicaments reconnus pouvoir induire la formation de calculs urinaires. Des études réalisées dans les années 80 chez des patients ou des volontaires sains ont montré l'apparition de calculs en fonction de facteurs favorisant des doses élevées et pH urinaire acide. Le triamtérène est nettement moins utilisé que l'amiloride comme diurétique d'épargne potassique non anti-aldostérone et uniquement en combinaison fixe avec l'hydrochlorothiazide (Isobar®, Prestole®).

Les inhibiteurs de protéase du VIH sont reconnus de longue date comme pouvant être responsables de complications rénales à type de lithiase. Cela a d'abord été le cas de l'**indinavir** (Crixivan®), le premier d'entre eux introduit en thérapeutique. La lithiase urinaire par cristallisation est très rapidement apparue comme un effet indésirable fréquent de 4 %, 15 % des cas avec la survenue de coliques néphrétiques et d'insuffisances rénales aiguës et mise en évidence de calculs contenant l'anti protéase ainsi que la présence de cristaux de celle-ci dans l'interstitium rénal.

L'**atazanavir** (Reyataz®) utilisé en association au ritonavir apparu ensuite comporte le même risque même s'il est nettement moins souvent responsable de complications (quelques cas d'insuffisance rénale aiguë surtout par précipitation intratubulaire) et/ou de néphropathie tubulo-interstitielle. Ces cas apparaissent tout à fait exceptionnels avec les autres anti-protéases du VIH. Notamment le saquinavir (Invirase®) éliminé presque exclusivement par métabolisme hépatique.

L'**aciclovir** (Zovirax®), antiviral inhibiteur d'ADN polymérase virale essentiellement indiqué dans les infections à herpès virus peut également être responsable de cristallurie et d'augmentation réversible de la créatinémie en cas d'injection rapide et/ou d'hydratation insuffisante (à prévenir par une hydratation correcte).

Les sulfamides antibactériens sont une autre famille d'agents anti-infectieux possiblement en cause.

C'est le cas du **sulfaméthoxazole** (utilisé en association avec le triméthoprime = cotrimoxazole dans Bactrim®) avec un risque lithogène toutefois assez rare (par cristallisation de l'un de ses métabolites le N-acétyl sulfaméthoxazole en milieu acide).

La **sulfadiazine** (Adiazine®) utilisée dans les traitements des toxoplasmoses, peut être responsable d'insuffisance rénale aiguë lorsqu'elle est utilisée à fortes doses par cristallisation intratubulaire d'un métabolite le N acétyl sulfadiazine ou par formation de calculs urinaires, là encore rôle des fortes doses, d'un pH acide et d'une hydratation insuffisante.

La **sulfasalazine** (Salazopyrine®) indiquée dans les maladies inflammatoires digestives peut également être en cause comme rapporté récemment avec un cas d'insuffisance rénale aiguë sévère chez un patient atteint de maladie de Crohn et recevant ce médicament depuis plus de 10 ans jusque-là sans problème avec mise en évidence en imagerie de multiples cristaux où la présence de métabolites de sulfasalazine a pu être mise en évidence. Evolution favorable à l'arrêt du traitement, réhydratation du patient.

A côté de l'**amoxicilline** utilisée à doses élevées par voie intraveineuse à l'origine de complications liées à la cristallisation d'amoxycilline trihydratée qui vient de justifier la diffusion d'une information de l'ANSM sur les moyens de l'éviter, **d'autres médicaments** peuvent également être à l'origine par eux-mêmes ou par le biais d'un métabolite des cas de cristallisation urinaire :

- l'**allopurinol** (Zyloric®...) par le biais de son métabolite l'oxpurinol
- la **ciprofloxacine** (en cas de pH urinaire alcalin)
- la **ceftriaxone** (Rocéphine®) qui peut aussi cristalliser dans la bile sous forme de ceftriaxonate de calcium.

Des calculs urinaires peuvent également apparaître dans les urines par le biais de modifications métaboliques responsables de lithiase rénale et de néphrocalcinose :

- **suppléments en calcium** surtout **en association à de la vitamine D**
- inhibiteurs de l'anhydrase carbonique comme l'**acétazolamide** (Diamox®) dans le traitement du glaucome
- des antiépileptiques ayant des propriétés inhibitrices d'anhydrase carbonique, le **topiramate** (Eptomax®) et le **zonisamide** (Zonegran®)
- le **furosémide** qui augmente l'excrétion urinaire du calcium (à la différence des thiazidiques qui ont l'effet inverse)
- l'allopurinol (Zyloric®...) qui peut être à l'origine de lithiase xanthique (par augmentation des taux de xanthine (du fait de l'inhibition de son métabolisme) chez les patients atteints de syndrome de Lesh-Nyhan ou de lymphome.

Au total, l'apparition de cristaux dans les urines est l'effet indésirable rare des médicaments qu'il convient d'évoquer dans certaines situations et qui sont généralement évitables.

Zeller V et al. Amoxicillin crystalluria, an emerging complication with an old and well-known antibiotic Antimicrob Agents Chemother 2016,60 : 3248.

Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jusgers P, Drug-induced kidney stones and crystalline nephropathy : pathophysiology prevention and treatment Drugs 2018 ;78 : 163-201.

Durando M et al, Sulfasalazine-induced crystalluria causing severe acute kidney injury 2017 ; 70 : 869-73.

4- REFLETS DE LA LITTERATURE

ACETAZOLAMIDE (Diamox*)

Anurie - Urologie

Chez un patient de 52 ans, traité par Diamox par voie orale (325mg/j) pour un glaucome. Au bout d'une dizaine de jours, survenue d'une oligoanurie avec douleur lombaire unilatérale. Insuffisance rénale aiguë, hématurie microscopique. Mise en évidence en imagerie scanner d'un calcul dans l'uretère. Acidose métabolique. Arrêt de l'acétazolamide et perfusion de chlorure de sodium et de bicarbonate. Evolution favorable. Conséquence de l'effet d'inhibition de l'anhydrase carbonique responsable d'une forte élimination urinaire de bicarbonates pouvant malgré l'augmentation de diurèse être responsable de la formation de cristaux.

Liu X et al. Anuric acute kidney injury due to low dose oral acetazolamide with hypercrystalluria. Clinical & Experimental Ophthalmology. déc 2017;45(9):927-929. DOI:10.1111/ceo.12980

ADALIMUMAB (Humira*)

Pneumopathie à éosinophiles - Asthme - Pneumologie

Observation chez un patient de 36 ans traité depuis 2 mois pour rhumatisme psoriasique et chez qui sont apparues douleurs pleurales, dyspnée et toux d'aggravation progressive. Patient considéré initialement comme asthmatique traité par corticoïdes et bêta2-mimétiques. Devant l'aggravation de la symptomatologie, hospitalisation au cours de laquelle sont mis en évidence d'une part une hyperéosinophilie, d'autres part des opacités des lobes supérieurs des poumons. Aspect de fibrose pulmonaire, dilatation des bronches au scanner. Dans le liquide broncho-alvéolaire, 50 % d'éosinophiles. Bilan étiologique négatif. Evolution favorable à l'arrêt de l'anti-TNF avec initialement corticothérapie.

Alas R et al. Chronic cough and an atypical pattern of peripheral pulmonary opacities: A case report secondary to suspected drug onset. Journal of Asthma. 2 janv 2018;55(1):106-110. DOI:10.1080/02770903.2017.1313271

ALIMEMAZINE (Théralène*)

Syndrome des jambes sans repos - Neurologie

Deux patientes de 54 et 64 ans traitées au très long cours (l'une 3,5 ans, l'autre 30 ans) avec tableau typique de syndrome des jambes sans repos. Dans le 1er cas, disparition complète de la symptomatologie dans les 8 jours suivant l'arrêt

du médicament. Dans le second, forme très sévère apparue après 26 ans de traitement, baisse progressive des doses et amélioration très nette lorsque la dose initiale de 30 gouttes (30 mg) a pu passer à 10 avant que le traitement ne soit définitivement arrêté. Examen neurologique normal chez ces patientes après l'arrêt du traitement.

Gonzalez C et al. Syndrome des jambes sans repos induit par Théralène® (alimémazine) : à propos de deux cas. Thérapie. déc 2017;72(6):709-710. DOI:10.1016/j.therap.2017.04.001

AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE (ou COAMOXICLAV) (Augmentin*, génériques) **Cristallurie - Altération de la fonction rénale - Néphrologie**

Chez une patiente de 87 ans, dont la fonction rénale était normale. Au 4ème jour d'un traitement (par voie IV), oligurie et douleurs abdominales. L'analyse des urines montre un pH à 5,6 et la présence de cellules squameuses, de cylindres hyalins et d'une grande quantité de cristaux soit isolés soit en agrégats dits en têtes d'épingle et biréfringents. Disparition de la cristallurie dans les 36 heures suivant l'interruption du traitement. Cas ici particulier par l'absence d'hématurie macroscopique et avec confirmation d'un pH acide des urines.

Couto J et al. Amoxicillin Crystalluria: A Rare Side-Effect of a Commonly Prescribed Antibiotic. European Journal of Case Reports in Internal Medicine. 23 oct 2017;24(10):7. DOI:10.12890/2017_000736

ARIPIRAZOLE (Abilify*)

Trichotillomanie - Neurologie - Psychiatrie

Ou arrachage compulsif de ses propres cheveux. Ici rapporté chez un patient de 16 ans présentant un TDAH (trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité) recevant ce médicament depuis 1 semaine. Ces constatations ont alors amené à passer de 2,5 à 5mg/j la posologie d'aripirazole. Ceci a eu en fait pour conséquence d'aggraver le trouble avec apparition de zones complètement épilées du cuir chevelu. Le traitement est alors complètement interrompu et dans les 2 jours, le comportement trichotillomaniaque disparaît sans réapparaître au cours des mois suivant avec introduction d'un traitement par méthylphénidate.

Argüz Çildir D et al. Trichotillomania Associated With Aripiprazole: A Case Report. Journal of Clinical

*Psychopharmacology. déc 2017;38(1):98-99.
DOI:10.1097/JCP.0000000000000821*

CAPECITABINE (Xéroda*, ...)

Hyperglycémie - Métabolisme

Chez un patient de 44 ans, recevant cette chimiothérapie pour un carcinome de la jonction rectosigmoïdienne traité chirurgicalement. Glycémie normale auparavant. Un décalage de quelques jours de la 6ème cure s'est traduit par une baisse nette du niveau de la glycémie, retrouvée à nouveau élevée dans les suites de la 7ème cure (ce qui peut être considéré comme une réintroduction positive).

Avishek A et al. Capecitabine-induced hyperglycemia without hyperlipidemia: a case report. European Journal of Clinical Pharmacology. nov 2017;73(11):1519-1521. DOI:10.1007/s00228-017-2304-5

CARBAMAZEPINE (Tégréto*)

DRESS syndrome - Dermatologie

Série de 14 cas de DRESS syndrome imputable à la carbamazépine notifiés au Centre de Pharmacovigilance de Sfax (Tunisie) : 9 hommes et 5 femmes traités dans 6 cas pour douleurs neuropathiques, 6 pour troubles bipolaires et 2 pour épilepsie. Imputabilité jugée probable dans 9 cas sur le score du RegiSCAR, possible dans 1, affirmée dans 4. Mise en évidence de l'allèle HLA-A31 4 fois.

*Ksouda K et al. HLA-A*31:01 and carbamazepine-induced DRESS syndrome in a sample of North African population. Seizure : European Journal of Epilepsy. déc 2017;53:42-46.
DOI:10.1016/j.seizure.2017.10.018*

CETUXIMAB (Erbix*)

Insuffisance respiratoire aiguë - Pneumologie

Sur fibrose pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle aiguë chez une patiente de 82 ans traitée pour carcinome vésical (dans le cadre d'un essai thérapeutique) en association avec mitomycine et 5-FU. Insuffisance respiratoire aiguë une dizaine de jours après la 3ème cure, avec désaturation O2. Images en verre dépoli apparues au scanner thoracique, puis aspects typiques de fibrose pulmonaire.

Price L et al. Interstitial lung disease secondary to Cetuximab in bladder cancer: an Oncologist's perspective. BMJ Case Reports. 20 déc 2017;bcr-2017-220181. DOI:10.1136/bcr-2017-220181

DULOXETINE (Cymbalta*)

Troubles du goût et de l'odorat - Neurologie

Troubles du goût et de l'odorat, dysgueusie et dysosmie chez une femme diabétique de 68 ans, recevant ce médicament pour le traitement de douleurs neuropathiques. Au bout de 4 semaines de traitement, présente des troubles du goût, des vomissements d'odeur d'œuf moisi avec des gênes majeures rendant très difficile les prises alimentaires. Perturbations importantes des reconnaissances d'odeurs objectivées à l'olfactomètre. Amélioration rapide à l'arrêt du traitement par duloxétine avec disparition des anomalies de l'odorat et du goût.

Yoshida K et al. Dysosmia and dysgeusia associated with duloxetine. BMJ Case Reports. 23 nov 2017;bcr-2017-222470. DOI:10.1136/bcr-2017-222470

ESCITALOPRAM (Séroplex®, ...)

Hyponatrémie - Métabolisme

Par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, ici particulièrement sévère. Patient de 58 ans, qui après deux semaines de traitement est hospitalisé pour aggravation de lombalgies et douleurs abdominales associées à une constipation. Le bilan met en évidence une hyponatrémie à 107mmol/L alors qu'un bilan antérieur à la prise d'escitalopram faisait état d'une natrémie normale. Le traitement est interrompu. Bilan urinaire : taux élevé de sodium et hyperosmolarité. Traitement initial par apport sodé et restriction hydrique. Evolution favorable.

Vidyasagar S et al. Escitalopram induced SIADH in an elderly female. A case study. Psychopharmacology bulletin. 15 sept 2017;47(4):64-67.

FINGOLIMOD (Gilenya*)

Purpura thrombopénique - Immunologie - Hématologie

Trois observations de PTI rapportées chez des patients (22, 59 et 51 ans) recevant ce traitement pour leur sclérose en plaques depuis respectivement 12, 2 et 19 mois. Effet variable de la corticothérapie et de l'administration d'immunoglobulines i.v. Poussées de PTI avec pour plusieurs d'entre elles, relation chronologique avec la reprise de fingolimod.

Yuen HLA et al. Immune thrombocytopenic purpura associated with fingolimod. BMJ Case Reports. 11 sept 2017;bcr-2017-220590. DOI:10.1136/bcr-2017-220590

FUROSEMIDE (Lasilix*)

Agranulocytose - Métabolisme

Développée chez un patient de 88 ans pris en charge pour un OAP associé à un syndrome

coronarien aigu. Hospitalisation 6 semaines après la mise en route de ce traitement, pour chute dans un contexte fébrile. Dans le bilan d'entrée, polynucléaires neutrophiles à 170/mm³ sans anémie et avec des plaquettes à 130000/mm³. Myélogramme : aspect de blocage de la lignée myéloïde sans atteinte des autres lignes. Evolution favorable très rapidement après arrêt du furosémide (ainsi que d'alfuzosine mais médicament pris beaucoup plus longtemps). Pas de récurrence lors d'un épisode ultérieur de décompensation d'insuffisance cardiaque avec utilisation d'un autre diurétique, le bumétamide qui est également un dérivé sulfonamide (mais de structure assez différente). Pas de cas publié au moins chez l'adulte.

Pages C et al. Agranulocytose fébrile induite par le furosémide chez un patient insuffisant cardiaque, quelle alternative ? La Presse Médicale. nov 2017;46(11):1115-1117.

DOI :10.1016/j.lpm.2017.06.016

LACOSAMIDE (Vimpat*)

Purpura thrombotique thrombocytopénique -
Hématologie

Survenue 5 jours après la mise de ce traitement en raison de crises convulsives non contrôlées chez une patiente de 34 ans, de douleurs abdominales, de pétéchies et d'ecchymoses diffuses. Au bilan biologique, baisse des plaquettes et de l'hémoglobine, présence de schizocytes et paramètres d'hémolyse. Trois épisodes d'échanges plasmatiques puis remontée du taux des plaquettes. Mise en évidence d'anticorps anti-ADAMTS13 qui ne disparaîtront qu'au bout de 6 mois.

Toffa DH et al. Lacosamide-Induced Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Annals of Pharmacotherapy. déc 2017;51(12):1144.

DOI :10.1177/1060028017730374

LEVOFLOXACINE (Tavanic*,...)

Torsade de pointes - Cardiovasculaire

Chez une patiente de 62 ans, aux antécédents de fibrillation auriculaire et d'AVC. Après instauration d'un traitement par lévofloxacine pour infection pulmonaire, hospitalisée pour gêne thoracique et épisodes de sensations vertigineuses. A l'entrée, mise en évidence d'un intervalle QTc à 647ms avec de nombreuses extrasystoles. Kaliémie dans les limites basses de la normale. Trois épisodes de torsades de pointes dans la salle des urgences. Arrêt de la lévofloxacine, administration de Mg, mise en place d'un pacing ventriculaire. Arrêt d'un traitement ancien par bisoprolol. Evolution

ultérieure favorable. Recherche de mutations génétiques négative. Il a été conclu à une aggravation par la lévofloxacine d'un syndrome de QT long.

Sahashi Y et al. Microvolt T-wave alternans monitoring in a patient with levofloxacin-induced Torsade de Pointes. Journal of Electrocardiology. janv 2018;51(1):108-110.

DOI :10.1016/j.jelectrocard.2017.09.006

LINEZOLIDE (Zyvoxid*)

Hypoglycémie - Métabolisme

Chez un patient diabétique de 77 ans, recevant cet antibiotique depuis une dizaine de jours pour une infection staphylococcique. Administration de glucose et arrêt des médicaments antidiabétiques. Malgré ces mesures, réapparition d'hypoglycémies et malgré des apports de glucose, des glycémies jusqu'à <0,3g/L. Il est alors proposé l'arrêt du linézolide. Au bout de quelques jours, normalisation de la glycémie.

Johannesmeyer HJ et al. Linezolid-Associated Hypoglycemia. Drug Safety - Case Reports [Internet]. déc 2017 [cité 22 mars 2018];4(18). Disponible sur:

<http://link.springer.com/10.1007/s40800-017-0061-0>

METOCLOPRAMIDE (Primpéran*)

Syndrome malin des neuroleptiques -
Neurologie

Chez un patient de 84 ans dans le cadre d'une nécrose intestinale prise en charge chirurgicalement. Dans les suites de l'intervention, administration de 10mg de métoclopramide toutes les 8 heures per os. 32 heures après la 1ère prise, dégradation brutale de l'état clinique avec troubles respiratoires aigus, tachycardie, HTA, rigidité musculaire rendant difficile l'intubation.

Parallèlement hyperthermie, confusion, élévation des CPK. Arrêt du métoclopramide, administration de lorazépam, midazolam et diphénhydramine.

Amélioration rapide de la symptomatologie (disparition totale dans les 48 heures) Ne pas oublier l'effet neuroleptique du métoclopramide pouvant être à l'origine de troubles

extrapyramidaux de survenue rapide ou après traitement prolongé (dyskinésies tardives, ...). *Breeden R et al. Neuroleptic Malignant Syndrome Secondary to Metoclopramide Use in an Elderly Gastroenterologic Surgery Patient:*

Gastroenterology Nursing. 2017;40(2):93-100.

DOI :10.1097/SGA.0000000000000173

NIVOLUMAB (Opdivo*)**Myocardite** - Cardiovasculaire

Survenue après la 7ème cure avec cet anti-PD1 dans le cadre du traitement de la récurrence d'un cancer pulmonaire. Apparition rapide avec râles crépitants des bases pulmonaires et oedèmes des membres inférieurs. BNP et troponine augmentés. A l'échocardiographie, réduction majeure de la fraction d'éjection du ventricule gauche (alors que celle-ci était normale lors du bilan avant traitement). Constitution rapide d'un choc cardiogénique. Fraction d'éjection du ventricule gauche alors inférieure à 10% avec nécessité du recours à une ECMO. Le diagnostic de myocardite auto-immune est alors posé. Traitement par corticoïdes et plasmaphérèses. Evolution favorable (dans les 2 mois).

Frigeri M et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis: A New Challenge for Cardiologists. Canadian Journal of Cardiology. janv 2018;34(1):92.e1-92.e3.

DOI :10.1016/j.cjca.2017.09.025

ROXITHROMYCINE (Rulid*)**Interaction médicamenteuse** -

Série de 33 cas de potentialisation de l'effet anticoagulant de la warfarine par la roxithromycine (correspondant à l'ensemble des cas notifiés à la pharmacovigilance néo-zélandaise jusqu'à décembre 2015). Elévation en moyenne de l'INR à 7,6 (de 3,6 à 16,7). Pour les INR notifiés excessifs au 3ème jour de l'association, l'INR était en moyenne à 10,4. Hémorragies sévères dans 4 cas. Les auteurs recommandent un contrôle de l'INR dans les 3 jours qui suivent l'instauration d'un traitement par ce macrolide. Dans le RCP actuel, les macrolides font partie des associations à utiliser avec précaution avec les AVK.

Savage RL et al. Case Series Analysis of New Zealand Reports of Rapid Intense Potentiation of Warfarin by Roxithromycin. Drug Safety [Internet]. 12 janv 2018 [cité 22 mars 2018]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s40264-017-0634-y> DOI :10.1007/s40264-017-0634-y



Avril – Juin 2018

VigipharmAmiens



Centre régional de
pharmacovigilance
d'Amiens
Hauts-de-France

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

pharmacovigilance@chu-
amiens.fr

Rédacteur en chef

Pr. M. Andréjak

Ont également participé à ce numéro :

K. Masmoudi

B. Batteux

Y. Bennis

C. Gonzalez

V. Gras

A.S. Lemaire-Hurtel

H. Masson

J. Moragny

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

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>

SOMMAIRE

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

2

A- Effets indésirables neurologiques potentiellement sévères du céfépime en cas de non adaptation des posologies chez l'insuffisant rénal

B- Dénosumab 60 mg (Prolia®) et risque de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement

C- Dénosumab 120 mg (Xgeva®) et risque de second cancer primitif

D- Rappel de la stricte interdiction d'utilisation des anorexigènes amphétaminiques

E- Risque de rechute d'hétopathies malignes après greffe de cellules souches hématopoïétiques sous azithromycine

F- Atteintes hépatiques sous dabigatran (Pradaxa®). Information diffusée par l'Agence Canadienne du médicament

G- Interdiction du valproate pendant la grossesse. Mesure entérinée par la Commission Européenne

H- Mycophénolate (Cellcept® et génériques, Myfortic®). Prise en compte du risque tératogène

2- ACIDE VALPROÏQUE : MAJORATION DU RISQUE DE TROUBLES NEURO-COMPORTEMENTAUX PRÉCOCES APRÈS EXPOSITION IN UTERO

5

RESULTATS PRÉLIMINAIRES DE L'ÉVALUATION SUR DES BASES DE DONNÉES DE L'ASSURANCE MALADIE EN FRANCE

5

3- RISQUE D'EFFETS INDÉSIRABLES DE LA CORTICOTHÉRAPIE : AUSSI POUR LES TRAITEMENTS COURTS

5

4- SYNDROME D'HYPERSENSIBILITÉ MÉDICAMENTEUSE (DRESS SYNDROME) SOUS MACROLIDES. UN RISQUE PEU CONNU

6

5- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

7

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).

Portail commun de signalement : <http://signalement-sante.gouv.fr>

A- Effets indésirables neurologiques potentiellement sévères du céfépime en cas de non adaptation des posologies chez l'insuffisant rénal

Ce rappel d'un effet indésirable bien connu des bêta-lactamines et au premier plan de celles-ci, le céfépime (Axepim® et ses génériques), fait suite à la constatation de la survenue de troubles neurologiques sévères avec cette céphalosporine chez des patients insuffisants rénaux recevant des posologies supérieures aux doses recommandées, en particulier chez des patients âgés. Par ailleurs, des cas survenant chez des patients à la fonction rénale normale mais recevant des doses supérieures aux doses recommandées ont été rapportés. Le surdosage peut survenir aussi en cas de détérioration brutale de la fonction rénale chez un patient sans insuffisance rénale chronique. Ceci s'explique par le rôle presque exclusif de la filtration glomérulaire dans l'élimination du céfépime.

Les effets indésirables neurologiques les plus sévères correspondent à des cas d'encéphalopathies : troubles de vigilance jusqu'à coma, troubles confusionnels, hallucinations, myoclonies, convulsions, état de mal convulsif ou non convulsif. Ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement et/ou après dialyse. Des cas d'évolution fatale ont été rapportés. Il est souligné par l'ANSM que généralement les symptômes de neurotoxicité sont d'évolution favorable à l'arrêt du traitement et/ou après hémodialyse.

Chez le patient insuffisant rénal (clairance de la créatinine < 50 ml/min), la posologie doit impérativement être adaptée. Il est important de surveiller la fonction rénale plus particulièrement en cas d'association à des médicaments néphrotoxiques (aminosides, diurétiques...).

En cas de troubles neurologiques ou d'aggravation de troubles neurologiques, un surdosage en céfépime doit être suspecté ; le diagnostic peut être confirmé par un dosage des concentrations plasmatiques de céfépime.

Dans un message d'information, l'ANSM rappelle les posologies recommandées en fonction de la clairance de la créatinine.

ANSM Avril 2018 : céfépime (Axepim® et ses génériques) : rappel des risques d'effets indésirables

neurologiques graves lors du non-respect des posologies recommandées notamment en cas d'insuffisance rénale.

B- Dénosumab 60 mg (Prolia®) et risque de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement

Ce risque a été rapporté dans plusieurs pays (dont 11 cas en France depuis 2011) avec cet anticorps monoclonal du ligand du récepteur RANK des ostéoclastes dans son indication ostéoporose chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fracture. Une évaluation de ce risque a été menée en 2016 au niveau européen avec une difficulté à conclure à sa réalité. Il a été recommandé par la Société Française de Rhumatologie et le GRIO (Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses) de faire un relai de traitement par un bisphosphonate pendant 6 à 12 mois après l'arrêt de Prolia®.

L'enquête de pharmacovigilance concerne également l'autre spécialité de dénosumab, Xgeva® (120 mg pour injection toutes les 4 semaines) utilisé dans l'indication prévention des complications osseuses chez les patients présentant une affection maligne avec métastases osseuses ou une tumeur osseuse à cellules géantes non résécable.

Prolia® (dénosumab) et risque potentiel de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement. Point d'information ANSM 06/2018.

C- Dénosumab 120 mg (Xgeva®) et risque de second cancer primitif

Ce risque ressort d'études cliniques où le dénosumab était comparé à l'acide zolédronique. Le dénosumab à la dose d'une injection SC toutes les 4 semaines (1,1 contre 0,6 %).

ANSM 16 mai 2018 XGEVA (dénosumab). Risque de second cancer primitif.

D- Rappel de la stricte interdiction d'utilisation des anorexigènes amphétaminiques

A la suite de la connaissance par l'ANSM de la prescription par un médecin français d'amfépramone que le patient se procurait à l'étranger, il est rappelé (s'il en était besoin) que le rapport bénéfice/risque des anorexigènes amphétaminiques a été jugé défavorable (bénéfice thérapeutique insuffisant) dans l'obésité/surpoids et surtout risque d'effets indésirables graves : HTAP primitive, accidents cardiovasculaires : angor, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, AVC, dépendance... Les médicaments de cette classe ont vu leurs AMM suspendues en 1999 puis retirées en 2006.

ANSM 14 mai 2018. Les anorexigènes amphétaminiques sont strictement interdits en France. Point d'information.

E- Risque de rechute d'hémopathies malignes après greffe de cellules souches hématopoïétiques sous azithromycine

L'essai clinique (ALLOZITHRO) visait à déterminer si l'administration précoce d'azithromycine en traitement prophylactique améliorerait la survie sans trouble ventilatoire obstructif à 2 ans après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez des patients atteints d'hémopathies malignes.

Cette étude a été arrêtée prématurément du fait d'un nombre de rechutes des hémopathies malignes plus important sous azithromycine versus placebo. Bien qu'aucune explication n'ait pu être apportée à ce résultat, il a été conclu :

- que les risques de l'administration d'azithromycine au long cours chez des patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques sont supérieurs aux bénéfices escomptés,
- et que l'azithromycine n'est pas indiquée en traitement à visée prophylactique du syndrome de bronchiolite oblitérante après greffe de cellules souches hématopoïétiques.

ANSM, 20 mai 2018, Azithromycine : augmentation du taux de rechutes d'hémopathies malignes et de la mortalité après greffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients traités par azithromycine.

Lettres aux hématologues des centres autorisés à l'activité de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.

F- Atteintes hépatiques sous dabigatran (Pradaxa®). Information diffusée par l'Agence Canadienne du médicament

Cette agence (Santé Canada Health Canada) a effectué une évaluation du risque d'atteintes hépatiques avec cet anticoagulant oral direct (à la suite de notifications de cas graves de ce type). Celles-ci étaient au nombre de 27 dont 4 avec un niveau élevé d'imputabilité (dont 1 décès). Au niveau international, 106 cas dont 16 bien documentés parmi lesquels 13 apparaissant avoir un niveau d'imputabilité vraisemblable (2 décès dont seulement deux cas rapportés dans la littérature). Un effet indésirable à savoir évoquer ?

Health Canada. Summary safety review – PRADAXA (dabigatran etexilate) assessing the potential risk of liver injury.

G- Interdiction du valproate pendant la grossesse. Mesure entérinée par la Commission Européenne

En juillet 2017 (cf VigipharmAmiens juillet 2017), cette contre-indication avait été formulée en France pour les spécialités à base de valproate utilisées pour traiter les troubles bipolaires (Dépamide®, Dépakote®) : pas de prescription de ces médicaments chez la femme enceinte ou en âge de procréer et sans contraception efficace. L'ANSM avait alors saisi la Commission Européenne qui vient d'entériner cette mesure et demandait parallèlement la mise en place de mesures additionnelles en étendant en particulier cette mesure à l'indication épilepsie avec l'apposition du pictogramme « valproate + grossesse = interdit » pictogramme déjà présent sur les spécialités indiquées dans les troubles bipolaires et qui le sera maintenant également pour les spécialités antiépileptiques. Les AMM des spécialités à base de valproate vont être remises à jour.

Il est rappelé que le valproate ne doit être prescrit chez la femme qu'en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives thérapeutiques dans l'épilepsie (situations très exceptionnelles).

Le 22/06/2018, ont été présentés les résultats de l'étude réalisée conjointement par l'ANSM et la Caisse d'Assurance Maladie (CNAM) sur les troubles neuro-développementaux précoces associés à l'exposition in utero au valproate (voir plus loin dans ce numéro).

Le valproate est interdit pendant la grossesse et ne doit plus être prescrit aux filles, adolescentes et femmes en âge de procréer (sauf circonstances exceptionnelles) – Communiqué de l'ANSM 12/06/2018.

H- Mycophénolate (Cellcept® et génériques, Myfortic®). Prise en compte du risque tératogène

Ces médicaments indiqués dans la prévention du rejet de greffe) sont à l'origine chez la femme enceinte recevant ces traitements de 45 – 49 % d'avortements spontanés et de 23 – 37 % de malformations congénitales chez les nouveaux-nés vivants. C'est pourquoi ces médicaments sont contre-indiqués chez les femmes enceintes et chez les femmes n'utilisant pas de méthode contraceptive efficace.

Il est rappelé

- que les patientes recevant ce médicament et susceptibles d'être enceinte doivent utiliser une méthode contraceptive avant le début du traitement, sous traitement et les 6 mois suivant l'arrêt de celui-ci
- que les patients traités doivent également être informés de ce risque et de la nécessité d'une méthode contraceptive efficace pour eux même ou leur/leurs partenaire(s) féminine(s) pendant leur traitement et au minimum 90 jours après l'arrêt du traitement.

Ces informations figurent dans les documents de réduction du risque (accord de soins, guides pour les professionnels de santé et pour les patients).

Actualisation des mesures de réduction du risque d'exposition au mycophénolate au cours de la grossesse. Point d'information ANSM 19/06/2018.

2- ACIDE VALPROÏQUE : MAJORATION DU RISQUE DE TROUBLES NEURO-COMPORTEMENTAUX PRÉCOCES APRÈS EXPOSITION IN UTERO

RESULTATS PRÉLIMINAIRES DE L'ÉVALUATION SUR DES BASES DE DONNÉES DE L'ASSURANCE MALADIE EN FRANCE

Dans un communiqué commun, l'ANSM et la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) ont présenté les résultats de leur évaluation des troubles neuro-comportementaux précoces chez des enfants exposés in utero à l'acide valproïque (Dépakine®) ou à d'autres anti-épileptiques en monothérapie par comparaison à des enfants non exposés.

L'étude a concerné plus de 1,7 million d'enfants nés entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2014, sans diagnostic de malformation cérébrale à la naissance et dont la mère était affiliée au régime général de l'assurance maladie. Parmi ceux-ci, 8 848 ont été exposés aux antiépileptiques dont 991 à l'acide valproïque. Les données utilisées sont issues du Système National des Données de Santé (SNDS) anciennement appelé SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie)

Les enfants nés de mère traitée par acide valproïque ont été suivis en moyenne jusqu'à 3,6 ans au maximum et jusqu'à 5 ans puis comparés à des enfants non exposés in utero sur plusieurs critères (diagnostics de troubles mentaux et du comportement effectués lors d'une hospitalisation ou pour une prise en charge d'affection de longue durée, recours à un orthophoniste, un orthoptiste ou un psychiatre).

Les enfants exposés à l'acide valproïque pendant la grossesse ont un risque 4 à 5 fois plus élevé que les non-exposés de développer des troubles neurodéveloppementaux. Ce risque est jusqu'à 8 à 10 fois plus élevé parmi les enfants exposés aux doses les plus fortes.

Cette étude suggère de plus que la période d'exposition à risque semble se situer plus particulièrement au cours du deuxième et/ou du troisième trimestre de la grossesse. Toutefois, une augmentation du risque associée à une exposition limitée au premier trimestre de grossesse ne peut être exclue. Il est aussi rappelé que l'exposition au valproate au cours du premier trimestre de grossesse est quant à elle associée à un risque augmenté de malformations congénitales majeures.

Pour les autres médicaments anti-épileptiques, en particulier la lamotrigine (Lamictal®), il n'y a pas d'argument en faveur d'une augmentation du risque de troubles neuro-comportementaux précoces du seul fait de la prise du médicament

Comité de pilotage « antiépileptiques et grossesse ». Etude sur le risque de troubles neurocomportementaux associés à l'exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie en France.

3- RISQUE D'EFFETS INDÉSIRABLES DE LA CORTICOTHÉRAPIE : AUSSI POUR LES TRAITEMENTS COURTS

Il est connu que la corticothérapie au long cours peut induire de nombreux effets indésirables (risques infectieux, ostéoporose et fractures, complications métaboliques en particulier diabète, hypertension artérielle, accidents thromboemboliques veineux...). Qu'en est-il des corticothérapies brèves prescrites pour traiter des manifestations inflammatoires aiguës ? Celles-ci sont con-

sidérées généralement comme bien tolérées surtout si les corticoïdes sont pris le matin.

Une étude rétrospective sur base de données a été réalisée aux USA. Elle a porté sur 327 452 patients âgés de 18 à 64 ans ayant pris des corticoïdes pendant moins de 30 jours comparés à 1 221 493 patients n'ayant pas reçu de corticothérapie pendant la durée de réalisation de l'étude (2012 - 2014). Les patients avaient reçu en moyenne 20 mg

d'équivalent prednisone pendant 6 jours avec pour principales indications des infections des voies aériennes supérieures, des symptômes liés à des pathologies rachidiennes, des symptômes de bronchites. Il s'agissait plus souvent de patients âgés.

Après ajustement sur de nombreux paramètres ou facteurs confondants et élimination de possibles erreurs diagnostiques (exemple prescription pour douleurs dorsales correspondant en fait à des fractures vertébrales...) il ressort qu'à 30 jours, le risque d'hospitalisation est multiplié par :

- 5,3 (IC 95 % : 3,8 – 7,4) pour sepsis
- 3,3 (IC 95 % : 2,8 – 4) pour accident thrombo-embolique veineux
- 1,9 (IC 95 % : 1,7 – 2,1) pour fractures.

Ces surrisques restent significatifs à 90 j (à un niveau moindre).

Ces résultats ne s'appliquent qu'à des patients âgés de 64 ans ou moins. Quid des patients plus âgés ? Les mécanismes en cause dans ces surrisques seraient possiblement la conséquence d'effets de ces cures courtes de corticothérapie sur le système immunitaire favorisant les infections et indirectement les thromboses.

Waljee AK et coll. « Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States : population based cohort study ». BMJ 2017 Apr 12 ; 357 : j1415.

4- SYNDROME D'HYPERSENSIBILITÉ MÉDICAMENTEUSE (DRESS SYNDROME) SOUS MACROLIDES. UN RISQUE PEU CONNU

G. Veyrac du CRPV de Nantes, en association avec les dermatologues de ce CHU, a évalué ce risque à partir des données de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) ainsi que de la littérature. Ont été retenus les cas avec atteinte organique et présentant plus de 1000 éosinophiles/mm³ ainsi que ceux pour lesquels le score Régiscar était égal ou supérieur à 3 points. 10 411 notifications ont été identifiées mais n'ont été retenues que 67 pour l'analyse. Dans 12 cas, le macrolide était le seul médicament suspect.

Les tests cutanés renseignés pour 20 dossiers étaient positifs dans 9 cas : la clindamycine était impliquée dans 4 cas, la spiramycine dans 3 et la pristinamycine dans 2. Ces tests n'étaient positifs que pour le macrolide incriminé. Parmi les 15 notifications où un macrolide est seul suspect et/ou avec des tests positifs, la moyenne d'âge des patients était de 54 ans sans prédominance de sexe, le délai moyen d'apparition des symptômes 7,5 jours, le nombre moyen d'éosinophiles de 3 072/mm³. Les atteintes systémiques concernaient principalement le rein et le foie. Le délai moyen de régression des symptômes était de 48 jours.

Les recherches virales en PCR ont retrouvé le virus Epstein-Barr chez 7 patients, le virus herpès humain de type 6 (HHV6) chez 2 patients et le HHV7 chez 1. La réactivation de tels virus est connue dans les DRESS syndromes.

Dans la littérature, ont été retrouvés 8 cas répondant aux critères d'inclusion. Ces résultats attestent de la réalité d'un risque de DRESS syndrome sous macrolide ou apparenté (avec des tests positifs seulement pour le macrolide en cause).

G. Veyrac et coll. Syndrome d'hypersensibilité associé aux macrolides : une réalité. Etude réalisée à partir de la base nationale de pharmacovigilance. Rev Fr Allergol 2018 ; 58 : 261 (abstract du 13^e congrès francophone d'Allergologie, avril 2018).

5- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

CAPECITABINE (Xéroda*)

Cardiomyopathie - Cardiovasculaire

Cardiomyopathie non ischémique survenue sous capécitabine dans le cadre du traitement d'un cancer métastatique du sein chez un patient de 76 ans. Dyspnée d'aggravation progressive au bout de quelques mois de traitement. Avec apparition d'un bloc de branche gauche. Diminution importante de la fraction d'éjection VG associée à une réduction du remplissage diastolique (atteinte à la fois systolique et diastolique). Aggravation progressive malgré arrêt du traitement. *Ambesh P et al. Rapidly developing heart failure from capecitabine cardiotoxicity: a case study. British Journal of Clinical Pharmacology. Avr 2018;84(4):800-802. DOI:10.1111/bcp.13509*

CLOZAPINE (Leponex*)

Cardiomyopathie dilatée - Cardiovasculaire

Chez un patient de 25 ans traité par clozapine à fortes doses pour une schizophrénie paranoïde avant une éventuelle sismothérapie. Apparition rapide d'une dyspnée, fatigue générale, palpitations. Tachycardie sinusale avec bigéminisme et allongement du QTc. Aspect de cardiomyopathie dilatée à l'échographie avec dysfonction VG importante (FEVG à 33 %). En IRM, dilatation du VG sans élément en faveur d'une ischémie ou de phénomènes inflammatoires. Baisse progressive des doses de clozapine puis arrêt. Traitement IEC, bêta-bloquant et diurétique. Evolution lentement favorable avec disparition progressive des signes d'insuffisance cardiaque et des anomalies ECG. Amélioration dans les 2 ans des anomalies échocardiographiques.

Longhi S et al. Clozapine-induced, dilated cardiomyopathy: a case report. BMC Research Notes. déc 2017;10(1):338.

DOI:10.1186/s13104-017-2679-5

COTRIMOXAZOLE (Bactrim*)

DRESS syndrome - Dermatologie
Cas rapporté chez une patiente de 24 ans, 4 semaines après un traitement de 10 jours par cet antibiotique (cotrimoxazole ou sulfaméthoxazole-triméthoprine) dans le cadre de la prise en charge d'un abcès. Fièvre avec éruption de multiples macules érythémateuses (de quelques millimètres à un centimètre de taille) avec oedème de la face et des lèvres, adénopathies sous-maxillaires et de la région cervicale. Biologiquement, hyperéosinophilie et élévation du taux de transaminases. Histologiquement, infiltrats lymphocytaires et hyperkératose de l'épiderme. Evolution favorable sous corticothérapie initiale.

Trimethoprine-sulfamethoxazole-induced drug eruption with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). Journal of Drugs in Dermatology. oct 2017;16(10):1043-1046.

FINGOLIMOD (Gilénia*)

Mycosis fongoïde - Dermatologie
Chez une patiente de 53 ans traitée depuis 3 ans pour une sclérose en plaques rémittente - récurrente. Lésions papuleuses avec prurit avec mise en évidence à la biopsie d'infiltrats nodulaires lymphoïdes. Mise en évidence de lymphocytes T avec analyse des récepteurs en faveur d'un diagnostic de lymphome T. Association à des infiltrats lymphoïdes périvasculaires d'aspect nodulaire de type mycosis fongoïde. Premier cas rapporté. *Nitsan Z et al. Mycosis fungoides - A cutaneous lymphoproliferative disorder in a patient treated with fingolimod for multiple sclerosis. Journal of Clinical Neurosciences. févr 2018;48:102-103.*

DOI:10.1016/j.jocn.2017.10.077

IBUPROFENE (Brufen*, Advil*...)

Acidose rénale - Néphrologie
Chez un patient de 42 ans prenant depuis 5 mois de l'ibuprofène pour des céphalées (400 mg 4/j). Trouvé par son entourage agité et som-

nolent puis difficultés à marcher et à se tenir debout puis symptomatologie pseudo-grippale motivant une hospitalisation. Le bilan retrouve une hypokaliémie particulièrement sévère (0,9 mmol/l) avec hyperchlorémie, hypocalcémie, pH à 7,06, bicarbonatémie à 11 mmol/l, (trou anionique). Bilan urinaire en faveur d'une acidose tubulaire distale. Arrêt de l'ibuprofène, recharge potassique. Evolution favorable. Rôle de l'inhibition par l'AINS de l'anhydrase carbonique de type II. *Chávez-Iñiguez JS et al. The Case / Severe hypokalemia and metabolic acidosis. Kidney International. mai 2018;93(5):1255-1256. DOI:10.1016/j.kint.2017.10.010*

ITRACONAZOLE (Sporanox*)

Hyperminéralocorticisme -

Endocrinologie

S'étant manifestée chez un patient de 59 ans traité au long cours par cet antimycosique utilisé à fortes doses (300 mg x 2/j) pour une coccidioïdomycose disséminée, ("fièvre des vallées) par une hypokaliémie associée à une HTA. Persistance de chiffres tensionnels élevés les 3 mois suivants malgré un traitement bêta-bloquant. Mise en évidence de taux bas d'aldostérone et de rénine. Pas de notion de prise de substance à effet minéralo corticoïde type réglisse. Après remplacement de l'itraconazole par le voriconazole, normalisation des taux d'aldostérone, de l'activité rénine plasmatique et des taux d'estradiol avec disparition de l'HTA. Effet déjà (rarement) rapporté dans la littérature (dont un cas en France, Th Denolle. Ann Cardiol Angeiol 2014). Risque de l'utilisation de cet antimycosique azolé lorsqu'il est utilisé à fortes doses. *Hoffmann WJ et al. Itraconazole induced hypertension and hypokalemia: Mechanistic evaluation. Mycoses. mai 2018;61(5):337-339. DOI:10.1111/myc.12749*

PARACETAMOL (Dafalgan*, Doliprane*...)

Réaction d'hypersensibilité retardée

Dermatologie

Rapportée chez un enfant de 18 mois qui a présenté un érythème maculopapuleux avec oedème de la face dans les suites d'une administration de paracétamol pour fièvre. Eruption suivie de desquamation. Réalisation à distance d'un patch test au paracétamol suivi d'un test de provocation par voie orale qui se sont avérés positifs. Prise à distance d'ibuprofène sans problème particulier.

Gilissen L et al. Delayed-type drug hypersensitivity caused by parace-

tamol in a 2-year-old boy, confirmed by a positive patch test reaction and oral provocation. Contact Dermatitis. mai 2018;78(5):362-363. DOI:10.1111/cod.12947

PEMBROLIZUMAB (Keytruda*)

Pneumopathie - Pneumologie
Deux cas rapportés chez des patients de 40 et 42 ans traités depuis 10-12 mois par ce médicament pour mélanome avec métastases. Apparition de lésions de fibrose pulmonaire avec aspect de nodules disséminés dans le parenchyme pulmonaire. Lymphocytose au lavage broncho-alvéolaire. Dans les 2 cas, la biopsie mettant en

évidence à l'étude histologique des signes de pneumopathie avec épaississement des cloisons interalvéolaires avec des infiltrats lymphoïdes et présence de macrophages dans les espaces alvéolaires. Evolution favorable en quelques mois après arrêt des traitements (+ corticothérapie dans un cas).

Pradère P et al. Pulmonary nodules and immunotherapy: disease progression or toxicity of anti-PD1/anti-PDL1 checkpoint inhibitors? European Journal of Cancer. Avr 2018;93:144-146.

DOI:10.1016/j.ejca.2017.12.013



Juillet - Août 2018

VigipharmAmiens



Centre régional de
pharmacovigilance
d'Amiens
Hauts-de-France

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

pharmacovigilance@chu-
amiens.fr

Rédacteur en chef

Pr. M. Andréjak

Ont également participé à ce numéro :

K. Masmoudi

B. Batteux

Y. Bennis

C. Gonzalez

V. Gras

A.S. Lemaire-Hurtel

H. Masson

J. Moragny

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

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>

SOMMAIRE

ERRATUM AU DERNIER VIGIPHARMAMIENS

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

2

A- Interdiction du valproate pendant la grossesse. Information diffusée au corps médical avec mise en place d'un programme de prévention des grossesses

B- Informations récentes de l'ANSM concernant la nouvelle formule du Lévothyrox®

C- Données actualisées du suivi national de pharmacovigilance portant sur les spécialités à base de lévothyroxine

D- Restriction de l'utilisation d'anticorps anti-PD-L1 dans le traitement du carcinome urothélial suite aux résultats d'essais cliniques

E- Retrait d'un grand nombre de lots de plusieurs spécialités de valsartan et de valsartan-hydrochlorothiazide

F- Ulipristal (Esmya®) : des mesures ont été prises au niveau européen pour réduire le risque d'atteinte hépatique

G- Risques liés à la prise de mycophénolate. Mise à disposition de guides et formulaires d'accord de soins actualisés

H- Risque d'hydrocéphalie avec le premier médicament actif dans l'amyotrophie spinale, le nusinersen (Spinraza®)

2- L'HAS DIFFUSE UNE NOUVELLE FICHE DE BON USAGE DES BENZODIAZÉPINES : « QUELLE PLACE POUR LES BENZODIAZÉPINES DANS L'ANXIÉTÉ ? »

6

3- QUELQUES ÉCHOS DE LA DERNIÈRE JOURNÉE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

6

4- 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).

Portail commun de signalement : <http://signalement-sante.gouv.fr>

Comme l'un de nos lecteurs attentifs nous l'a fait remarquer, une erreur, qui nous a échappée, s'est glissée page 2 du VigipharmAmiens d'avril-juin 2018. Le dénosumab n'est effectivement pas un anticorps dirigé contre le récepteur RANK mais un anticorps dirigé contre son ligand (RANKL) empêchant ce dernier de se fixer sur ce récepteur au niveau des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Ce récepteur ne peut alors, du fait du blocage de la molécule (ligand) susceptible de stimuler ce récepteur et, par là même, l'activité des ostéoclastes d'où une moindre formation de ceux-ci, un antagoniste de leur fonction et de leur survie. Il en résulte une inhibition de la résorption osseuse d'où l'utilisation du dénosumab dans l'ostéoporose (avec la forme 60 mg (Prolia®) et dans les pertes osseuses associées à certains cancers (Xgeva®).

Cette erreur sera corrigée sur la page correspondante sur notre site internet.

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

A- Interdiction du valproate pendant la grossesse. Information diffusée au corps médical avec mise en place d'un programme de prévention des grossesses

Après la prise de position de la Commission Européenne le 31 mai dernier (voir VigipharmAmiens d'avril-juin 2018), une information vient d'être diffusée sur la contre-indication du valproate et de ses dérivés au cours de la grossesse (sauf cas tout à fait exceptionnels d'épilepsie avec absence d'alternatives thérapeutiques).

Il est rappelé les chiffres suivants : **10,7 % d'embryotoxicité** (malformation dont la plus caractéristique est le spina bifida) et jusqu'à **30-40 % de foetotoxicité** sous la forme de troubles neuro-développementaux

Renforcement du **programme de prévention des grossesses** déjà mis en place (en plus des décisions concernant le pictogramme figurant sur les boîtes des spécialités indiquées dans les troubles bipolaires et plus récemment dans celles indiquées dans l'épilepsie) avec brochures d'information, cartes nominatives pour les patientes et formulaire annuel d'accord de soins témoignant de la compréhension des risques et des précautions nécessaires à associer à la prise de valproate.

La patiente doit ainsi être informée :

- des risques de **malformations congénitales** et de **troubles neuro-développementaux**
- des **options thérapeutiques**
- qu'elle doit réaliser un **test de grossesse** avant le début du traitement et si besoin pendant le traitement

- qu'une **contraception efficace** doit être mise en place, sans interruption pour toute la durée du traitement

- de la nécessité d'une **réévaluation annuelle du traitement par un spécialiste** (neurologue, psychiatre ou pédiatre)

- de la **nécessité de consulter un médecin si elle envisage une grossesse**

- **de consulter en urgence un médecin en cas de grossesse.**

ANSM. Valproate et dérivés : contre-indication pendant la grossesse (sauf situations exceptionnelles) et programme de prévention des grossesses. Lettre aux professionnels de santé 19 juillet 2018.

B- Informations récentes de l'ANSM concernant la nouvelle formule du Lévothyrox®

L'ANSM, à la suite d'informations sur des analyses réalisées à la demande de l'association française des malades de la thyroïde qui concluraient à un sous dosage de lévothyroxine avec présence de dextrothyroxine (isomère dextrogyre de la thyroxine) dans les comprimés de Lévothyrox nouvelle formule, a procédé à de nouvelles analyses chromatographiques de cette nouvelle formule.

Celles-ci ont porté sur des comprimés de 50, 100 et 150 µg de Lévothyrox nouvelle formule et de 50, 100 et 150 µg d'Euthyrox correspondant à l'ancienne formule du Lévothyrox. « Elles démontrent la présence de quantités de lévothyroxine comparables entre l'ancienne et la nouvelle formule, qui n'est donc pas sous-dosée » conclut l'Agence. La présence de dextrothyroxine à l'état de

traces (environ 0,1 %) a aussi été retrouvée dans la nouvelle comme dans l'ancienne formule, « ce qui est tout à fait conforme aux spécifications attendues et ne représente pas en soi un défaut qualité ni un risque pour la santé ».

ANSM 5 juillet 2018, l'ANSM confirme la bonne qualité de la nouvelle formule du Lévothyrox - Communiqué de Presse

ANSM 5 juillet 2018 Recherche de dextrothyroxine dans les spécialités LEVOTHYROX et EUTHYROX, comprimés sécables.

C- Données actualisées du suivi national de pharmacovigilance portant sur les spécialités à base de lévothyroxine

L'enquête de pharmacovigilance concernant le Lévothyrox nouvelle formule mise en place après la mise sur le marché en mars 2017 en est à sa 3^{ème} analyse (présentée au Comité Technique de Pharmacovigilance du 6 juillet 2018). Celle-ci concerne 14 000 notifications. Le pourcentage de patients traités signalant des effets indésirables est estimé à 1,43 %. Il n'apparaît pas possible d'identifier des patients à risque ni de mettre en évidence de signal particulier. L'analyse a porté également sur les alternatives au lévothyrox nouvelle formule disponibles en France (Euthyrox, L-Thyroxin Henning, Thyrofix, L-Thyroxine Serb et Euthyral). 908 notifications ont concerné ces alternatives avec un profil d'effets indésirables similaires à ceux rapportés avec la nouvelle formule du lévothyrox.

La surveillance de ces effets indésirables sera poursuivie selon les mêmes modalités.

ANSM. L'ANSM publie les résultats des enquêtes nationales de pharmacovigilance sur les spécialités à base de lévothyroxine. Communiqué de presse du 6 juillet 2018.

D- Restriction de l'utilisation d'anticorps anti-PD-L1 dans le traitement du cancer urothélial suite aux résultats d'essais cliniques

Les premiers résultats de l'étude clinique IMvigor 130 menée avec de **l'atézolizumab (Tecentriq®)**, anticorps monoclonal anti-PD-L1, amènent à réserver ce médicament aux patients atteints d'un cancer urothélial localement avancé ou métastatique seulement dans les 2 situations suivantes :

- après une chimiothérapie antérieure à base de cisplatine

- ou considérés comme ne pouvant recevoir du cisplatine et avec forte expression de PD-L1 (≥ 5 %).

En effet, dans les autres cas, la monothérapie par atézolizumab est associée à une survie plus faible que chez les patients traités par cisplatine.

Les mêmes constatations ont été faites dans l'étude KEYNOTE-301 avec un autre anti-PD-L1, le **pembrolizumab (Keytruda®)**, aboutissant aux mêmes restrictions d'utilisation. Il n'y a pas de modification des autres indications du pembrolizumab. A noter que le pembrolizumab voyait déjà son utilisation dans le cancer bronchique non à petites cellules limitée aux seuls patients exprimant fortement PD-L1.

ANSM. Tecentriq® (atézolizumab) : Restriction d'indication dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine. Lettre aux professionnels de santé 10 juillet 2018.

ANSM. Keytruda® (pembrolizumab) : Restriction d'indication dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine. Lettre aux professionnels de santé 10 juillet 2018.

E- Retrait d'un grand nombre de lots de plusieurs spécialités de valsartan et de valsartan-hydrochlorothiazide

Celui-ci fait suite à la mise en évidence d'une **impureté** retrouvée associée au valsartan fabriqué par la société chinoise Zhejiang Huahai Pharmaceuticals. Cette impureté correspond à une substance appelée N-nitrosodiméthylamine (NDMA), classée comme possiblement cancérogène chez l'homme. Les spécialités à base de valsartan fabriquées par le laboratoire en cause ont été rappelées à partir du 6 juillet dans les états européens (même décision prise par la FDA le 13/07). Les spécialités concernées sont celles commercialisées par les laboratoires Arrow, Biogaran, Cristers, EG, Evolupharm, Ranbaxy, Sandoz, Zentiva, Zydus. Les spécialités commercialisées par les autres laboratoires ne sont pas concernées.

L'impureté serait liée au processus de synthèse mis en place en 2012. Elle n'était pas attendue et n'est pas recherchée en routine. Des enquêtes sont en cours au niveau européen.

Une estimation du risque a été réalisée : à la posologie maximale de 320 mg/j de valsartan (exposition estimée à 22µg/j de NDMA) pendant 7 ans, un cas supplémentaire de cancer pour 5000 patients traités est attendu. Risque similaire à celui estimé par la FDA (1 cas pour 8000 patients traités sur 4 ans). Par ailleurs, le NDMA est une substance produite par de nombreux microorganismes en présence de nitrates ou nitrites ; ainsi que dans des produits de combustion notamment la fumée de tabac.

L'ASNM demande aux médecins :

- **de ne pas initier de nouveaux traitements à base de valsartan** afin de préserver les stocks des spécialités exemptes du défaut
- **de rappeler aux patients qu'ils ne doivent en aucun cas arrêter d'eux-mêmes leur traitement** si leur médicament est concerné par ce défaut. Le risque associé à l'arrêt brutal du traitement est réel (poussées hypertensives, décompensations cardiaques, accidents neurologiques)
- **de les informer de l'absence de risque aigu**
- **de les rassurer sur le fait que le pharmacien ne délivre plus les spécialités concernées par le défaut** et délivrera une autre spécialité non concernée par ce rappel.

Le valsartan a 3 indications thérapeutiques :

- L'HTA (comme tous les « sartans »)
- L'insuffisance cardiaque (comme le candésartan et le losartan)
- Le post-infarctus du myocarde récent (seul sartan ayant cette indication).

L'association valsartan - hydrochlorothiazide est indiquée dans l'HTA lorsque la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le valsartan ou l'hydrochlorothiazide seul, ce qui est l'indication de l'ensemble des combinaisons fixes sartan-hydrochloro-thiazide (lesquelles existent pour l'ensemble des « sartans » sauf l'éprosartan, ceci avec 2 doses possibles de chacun des constituants des associations).

Fin juillet, a été mis en place un numéro vert (08 00 97 14 03) pour répondre aux interrogations des patients ou de leur entourage.

ANSM. Rappel de certains médicaments à base de valsartan – point d'information et lettre aux professionnels de santé (cosignée par le Collège de Médecine Générale et l'Ordre National des Médecins) juillet 2018.

F- Ulipristal (Esmya®) : des mesures ont été prises au niveau européen pour réduire le risque d'atteinte hépatique

Nous avons évoqué dans VigipharmAmiens de février le risque d'atteinte hépatique dont des cas sévères dans 4 cas la nécessité de transplantation hépatique avec ce modulateur spécifique des récepteurs à la progestérone.

Les indications de ce médicament sont maintenant restreintes :

- au traitement séquentiel des **symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes en âge de procréer seulement lorsqu'un traitement chirurgical ne peut être proposé**
- et au traitement **pré-opératoire** des mêmes symptômes sur un seul cycle de traitement.

Le médicament est **contre-indiqué en cas d'atteintes hépatiques sous-jacentes**.

Une **surveillance systématique des tests hépatiques** s'impose, ces tests devant être réalisés

- avant chaque cycle de traitement,
- une fois par mois pendant les 2 premiers cycles de traitement,
- deux à quatre semaines après l'arrêt du traitement.

Le traitement par ESMYA ne doit pas être débuté si les taux d'ALAT ou d'ASAT sont > 2 N, isolément ou en association avec une valeur de la bilirubine > 2 N et doit être interrompu si la patiente présente des taux d'ALAT ou d'ASAT > 3 N.

Par ailleurs, les patientes doivent être sensibilisées à la nécessité de rester attentives aux signes et symptômes d'atteinte hépatique. Une carte patiente sera incluse dans la boîte du médicament pour expliquer ce risque. En présence de tels signes, le traitement doit être interrompu et un bilan hépatique réalisé.

L'ANSM ajoute, par rapport à ces décisions résultant de la prise de position de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), que le risque hépatique de ce médicament ne saurait être maîtrisé, que celui-ci ne doit être utilisé qu'au cas par cas après évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque et que l'initiation du traitement devrait être réservée à des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement des fibromes utérins.

NDLR : ce risque, associé au traitement au long cours, n'a pas été retrouvé avec la contraception d'urgence Ellaone®.

ANSM, Esmya (ulipristal) : l'ANSM recommande son initiation ou sa poursuite uniquement après discussion des alternatives avec les patientes. Point d'information (1^{er} août 2018).

G- Risques liés à la prise de mycophénolate. Mise à disposition de guides et formulaires d'accord de soins actualisés

En juin dernier, l'ANSM rappelait le risque tératogène majeur du mycophénolate (Cellcept® et génériques, Myfortic®) (voir VigipharmAmiens avril-juin 2018). Les documents à utiliser pour réduire ce risque ont été actualisés pour améliorer leur efficacité préventive : guide pour les patients, pour les professionnels de santé et formulaire d'accord de soins des patientes susceptibles de procréer avec signature tous les ans.

ANSM. Réduction du risque lié à l'exposition au mycophénolate au cours de la grossesse : mise à disposition des guides et du formulaire d'accord de soins actualisés. Point d'information 16/07/2018.

H- Risque d'hydrocéphalie avec le premier médicament actif dans l'amyotrophie spinale, le nusinersen (Spinraza®)

L'amyotrophie spinale est une maladie neuromusculaire d'origine génétique grave mais très rare (2,6 nouveaux cas/100 000 personnes par an). Une mutation sur le chromosome 5q est responsable d'une baisse de production d'une protéine SMN à l'origine d'une dégénérescence des motoneurons. Le nusinersen, administré par voie intrathécale, est un oligonucléotide antisens qui permet de majorer la production de protéine SMN. Des cas **d'hydrocéphalie dite communicante** (car non associée à un obstacle à la circulation du LCR) et non liée à une méningite ou à une hémorragie méningée ont été rapportés avec ce médicament, en particulier chez des enfants. Il est demandé aux professionnels de santé en charge de patients traités par le nusinersen de bien **savoir reconnaître les signes pouvant évoquer une hydrocéphalie** (vomissements ou céphalées persistants, altération inexpliquée de la conscience, augmentation excessive du périmètre crânien) pour la réalisation du bilan approprié et si nécessaire la pose d'un système de dérivation ventriculo-péritonéale.

ANSM. Spinraza® (nusinersen) Information sur le risque d'hydrocéphalie communicante non reliée à une méningite ou à une hémorragie. Lettre aux professionnels de santé. 31 juillet 2018.

2- L'HAS DIFFUSE UNE NOUVELLE FICHE DE BON USAGE DES BENZODIAZÉPINES : « QUELLE PLACE POUR LES BENZODIAZÉPINES DANS L'ANXIÉTÉ ? »

En 2017, un état des lieux de la consommation de benzodiazépines en France avait objectivé une (légère) réduction de celle-ci mais avait conclu que cette consommation restait très excessive, notre pays restant (derrière l'Espagne) au 2^{ème} rang européen des plus forts consommateurs. En 2015, 64,6 millions de boîtes de benzodiazépines anxiolytiques (vs 64,9 en 2010) et 46,1 de boîtes de benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées (contre 48,2 en 2010) ont été délivrées, la prévalence de consommation augmentant avec l'âge (de même que le risque d'effets indésirables). Par ailleurs, on peut mettre en avant certains risques particuliers de cette classe thérapeutique :

- abus et dépendance physique et psychique (avec risque de syndrome de sevrage en cas d'arrêt après prise prolongée) :

- substances les plus impliquées dans les soumissions chimiques

- risque accru d'accidents de la route (+ 60 % de ce risque chez les personnes sous benzodiazépines), risque fortement majoré en cas de prise concomitante d'alcool.

La Haute Autorité de Santé (HAS) vient de diffuser une fiche de bon usage actualisée concernant les benzodiazépines anxiolytiques en rappelant que ces médicaments ont un service médical rendu (SMR) important et en insistant plus particulièrement sur les points suivants :

- **la durée maximale de prescription de benzodiazépines anxiolytiques doit être la plus brève possible et ne doit pas être de plus de 12 semaines** (alors que celle-ci est en moyenne de 7 mois et de plusieurs années chez les plus de 65 ans)

- **prendre en compte le risque d'effets indésirables** : troubles de mémoire, diminution de vigilance, troubles du comportement, de chutes chez le patient âgé
- **la prescription ne sera faite qu'en cas de retentissement important des manifestations anxieuses (« sévères et/ou invalidantes »)** sur le fonctionnement quotidien et la qualité de vie avec la recherche (et la prise en charge) d'une dépression ou d'un autre trouble psychiatrique, d'une origine somatique (hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, phéochromocytome, hypoglycémie...) ou toxique (caféine, stimulants, drogues...)
- il convient **d'expliquer au patient** avant l'instauration du traitement la durée limitée du traitement, ses modalités d'arrêt et ses risques (sédation, dépendance, interaction avec l'alcool, risques concernant la conduite automobile)
- toujours commencer par les doses les plus faibles en fonction de la situation clinique
- **ne pas associer d'autres benzodiazépines ou substances hypnotiques apparentées (zopiclone, zolpidem)**
- **ne jamais reconduire un traitement sans réévaluation de sa nécessité**
- considérer que **les benzodiazépines à demi-vie longue font partie des médicaments inappropriés chez les personnes âgées.**

HAS – Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété : fiche de bon usage des médicaments de la HAS. 17/07/2018.

3- QUELQUES ÉCHOS DE LA DERNIÈRE JOURNÉE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Celle-ci a eu lieu en juin dernier à Toulouse dans le cadre du Congrès de la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique (SFPT)

Quels sont les médicaments notifiés comme pouvant être associés à la survenue d'une méningite aseptique ? C'est la question à laquelle s'est efforcé de répondre le CRPV de la Pitié Salpêtrière en analysant les données de la base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV). Sur 320 cas (avec 416 médicaments suspects), 203 étaient suffisamment détaillés pour être analysés (122 femmes, 81 hommes, d'âge moyen 42 ±

21 ans). Il s'agissait essentiellement de méningites lymphocytaires et à polynucléaires neutrophiles. Les principaux médicaments incriminés étaient les immunoglobulines I.V (IVIG) (9,8 %), des AINS (3,8 %), des antibiotiques (11 %) représentés d'abord par l'amoxicilline puis le sulfaméthoxazole-triméthoprim, des anticorps monoclonaux en particulier des anti-TNF α (8,2 %) et différents vaccins (7,4 %). Dans presque tous les cas, l'évolution est favorable à l'arrêt du médicament suspect. Savoir évoquer le rôle d'un médicament devant un tel tableau.

Une étude cas-non cas menée par le CRPV de Grenoble sur la base de pharmacovigilance de l'OMS (Vigibase) confirme le **risque accru d'angioedème en cas d'association IEC + inhibiteur de DPP-4**. Cette étude a été menée en excluant les cas associés à des symptômes pouvant faire évoquer une origine histaminique (et non bradykininique) prurit, urticaire, rash cutané... Le risque d'angioedème est trouvé multiplié par 6,7 sous IEC seul, n'est pas trouvé majoré par un inhibiteur de DPP-4 seul. Il est par contre multiplié par 7,6 en cas de l'association de médicaments de ces deux classes.

Un **risque accru de diabète sucré apparaissant sous statines** est confirmé dans une étude menée sur la même base Vigibase par le CRPV de Toulouse. Ont été évalués les cas notifiés d'hyperglycémie ou de diabètes incidents chez 553.726 patients exposés à des statines, 42.831 à des fibrates et 16.104 à des statines + fibrates.

Un signal de diabète a été identifié parmi les patients traités uniquement par statines, avec un risque relatif rapproché rapporté (ROR) statistiquement significatif de 3 par rapport aux autres effets indésirables.

Ce ROR apparaît également significatif chez les patients uniquement traités par fibrates, de 2,6 et encore plus important chez ceux recevant une association des deux types de médicaments, de 6,3 (risque retrouvé le plus marqué avec atorvastatine et rosuvastatine).

Une autre étude visant le même objectif a été réalisée à Bordeaux sous la forme d'une étude cas-contrôles à partir des données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'Assurance Maladie entre 2012 et 2015. Ont été identifiés 5.541 nouveaux cas de diabète déclarés dans l'EGB chez des personnes d'au moins 45 ans. Ceux-ci ont été associés pour chacun, par rapport à la date index de déclaration du diabète à 10 contrôles appariés sur l'âge, le sexe, le nombre de médicaments différents dispensés, l'usage de corticoïdes et les consultations médicales, soit un total de 54.086 personnes.

Il apparaît que le risque de diabète incident est majoré dans les 6 mois qui suivent l'instauration d'un traitement par statines (+ 30 %) par rapport au groupe contrôle.

Le CRPV d'Amiens a présenté deux études menées en son sein.

La première (B. BATTEUX et coll.) concerne les **gynécomasties reliées à la prise d'un médicament** (25 % des gynécomasties sont considérées comme étant d'origine médicamenteuse). Cette étude a été menée sur les données de la BNPV (étude cas-non cas) : 327 cas (0,31 % de la totalité de notifications entre 2008 et 2015) comparés à 106.800 notifications ne portant pas sur une gynécomastie. Les principaux médicaments en cause sont les antirétroviraux (23,5 %), les diurétiques (15,5 %), les IPP (11,9 %), les statines (9,1 %), les neuroleptiques et médicaments apparentés (6,5 %), les antagonistes calciques (6,3 %) et les inhibiteurs de 5- α réductase.

Une autre communication du CRPV d'Amiens a porté sur les **méningiomes associés à une hormonothérapie** (A. FERAL et coll) avec la description d'une série de 5 cas qui nous ont été notifiés entre 2012 et 2017. Il s'agissait d'une hormonothérapie contraceptive ou substitutive de la ménopause à base de progestatifs administrés en moyenne pendant une dizaine d'années (entre 3 et 20). Dans deux cas, régression après l'arrêt du progestatif, dans un autre, exérèse chirurgicale (avec mise en évidence de récepteurs à la progestérone au sein du méningiome) dans 2 cas pas de régression encore enregistrée. Le risque de méningiome n'est signalé que dans le RCP de la cyprotérone et du nomegestrol. Savoir évoquer le rôle de ce type de médicament lorsqu'un diagnostic de méningiome est posé.

4- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ABIRATERONE (Zytiga*)

Rhabdomyolyse – Rhumatologie

Effet indésirable notifié dans la base de pharmacovigilance de la FDA (44 cas notifiés en 7 ans) avec cet inhibiteur de synthèse des androgènes ayant des indications dans le cancer de prostate. Peu de cas rapportés dans la littérature ou dans les essais cliniques. Dans 14 des cas de cette série, association à la prise d'une statine. Dans 24 cas, l'atteinte musculaire est associée à une dégradation de la fonction rénale. Faut-il instituer un suivi des CPK chez les patients à risque en particulier du fait de la prise concomitante d'un autre médicament pouvant être responsable de rhabdomyolyse ?

Moore DC et al. Rhabdomyolysis With Abiraterone Exposure: A Brief Review of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). Annals of Pharmacotherapy

17 juin 2018 ;106002801878351.

DOI :10.1177/1060028018783519

ACICLOVIR (Zovirax*)

Cristallurie – Néphrologie

Chez un patient de 80 ans traité pour suspicion de méningo-encéphalite herpétique (par voie i.v) traitement interrompu un peu plus de 24 heures plus tard au vu du retour de résultats négatifs concernant la recherche d'Herpes simplex. Hospitalisé 6 jours plus tard pour anurie et élévation aiguë de la créatininémie. A l'examen microscopique des urines, retirées par sondage vésical, présence de cristaux en tête d'épingles associés à des amas cylindriques de leucocytes. Traitement par hydratation associée à des diurétiques de l'anse pour éliminer les cristaux qui obstruaient les voies urinaires + une séance d'hémodialyse. Evolution ensuite favorable de la fonction rénale.

Amraoui F et al. Acute kidney injury : Finding a needle in a haystack. European Journal of Internal Medicine. mai

2017;40:e1 -e2.

DOI :10.1016/j.ejim.2016.09.032

ADALIMUMAB (Humira*)

Pneumopathie interstitielle - Pneumologie

Chez un patient de 52 ans recevant au long cours ce traitement pour une spondylarthrite ankylosante. Hospitalisé pour dyspnée d'aggravation progressive depuis quelques mois. A l'auscultation, râles crépitants des deux bases. Désaturation O2, infiltrats bilatéraux diffus avec aspect en verre dépoli au scanner. Inefficacité d'un traitement antibiotique à large spectre. Bronchoscopie avec lavage broncho-alvéolaire sans signe d'infection bactérienne ou virale. Le rôle de l'adalimumab est alors suspecté. Cet anti-TNF alpha est arrêté. Deux mois plus tard, disparition de toute symptomatologie respiratoire et disparition des images radiologiques et de l'aspect en verre dépoli au contrôle scanographique.

Alaee S et al. Case of drug-induced interstitial lung disease secondary to adalimumab. BMJ Case Reports. 15 mai 2018;bcr-2018-

224375. DOI :10.1136/bcr-2018-224375

ADALIMUMAB (Humira*)

Tuberculose miliaire - Infection

Chez une patiente de 63 ans traitée pour maladie de Crohn chez qui un traitement par adalimumab a été instauré après introduction préalable d'un traitement par isoniazide du fait de la notion d'une tuberculose latente. 18 mois environ après la mise en route du traitement par adalimumab, la patiente est hospitalisée pour altération de l'état général avec leucopénie, anémie, cholestase et images radiologiques de miliaire pulmonaire

avec de multiples nodules et des images de lésions spléniques. Pas d'anomalie retrouvée à la bronchoscopie ni à l'examen bactériologique du lavage broncho-alvéolaire. Le diagnostic de miliaire tuberculeuse sera confirmé par le résultat des cultures réalisées sur les prélèvements de liquide bronchique. Cas qui montre que la prophylaxie de réactivation d'une tuberculose latente sous anti-TNF alpha n'est pas toujours efficace. A noter qu'en cas de tuberculose latente, le traitement recommandé repose sur l'association rifampicine-isoniazide et non pas isoniazide seul.

*Ameneiros-Lago E et al. Miliary tuberculosis during adalimumab therapy in Crohn's disease. Medicina Clínica. mai 2018;150(10):412.
DOI :10.1016/j.medcli.2017.06.030*

ADEFOVIR DIPIVOXIL (Hepsera*) **Ostéomalacie hypophosphatémique -** Rhumatologie

Deux cas cliniques chez deux hommes de 46 et 62 ans après prise prolongée de cet inhibiteur de transcriptase inverse dans le traitement d'une hépatite B chronique. Dans le premier cas, douleurs osseuses diffuses persistantes depuis au moins 3 ans chez un patient traité depuis 10 ans par ce médicament. Mise alors en évidence d'une hypophosphorémie avec hypocalcémie, augmentation des phosphatases alcalines, diminution des taux de 25 OH-D3. Faible densité osseuse. Arrêt de l'adéfovir, supplémentation en calcium, phosphore et vit D. Amélioration symptomatique au bout de 6 mois. Dans le 2ème cas, délai plus court de survenue des douleurs osseuses (3 ans). Là encore délai long dans l'amélioration symptomatique après l'arrêt et malgré la supplémentation phosphocalcique et en vitamine D.

Huang L et al. Hypophosphatemic induced by prolonged low-dose adefovir dipivoxil therapy for CHB : two cases report and literature review. Int J Clin and Exp Med. 2018;11(5):5245 -5255.

BLEU PATENTE V SODIQUE

Choc anaphylactique - Immuno - allergologie

Chez une femme de 54 ans opérée pour cancer du sein. Dans les 5 minutes de l'injection S.C. de bleu patenté pour repérage de ganglions sentinelles, tachycardie, hypotension, oedème du cou, éruption cutanée, désaturation en O2. Hypotension contrôlée seulement au bout de 40 minutes. Bilan allergique : prick-tests positifs pour le bleu patenté. Le geste chirurgical n'a pu être réalisé que lors d'une nouvelle intervention à distance. Rappel d'un risque bien documenté justifiant comme indiqué dans le RCP que « le bleu patenté V ne doit être administré que dans une structure capable de traiter de manière adéquate ces réactions majeures d'intolérance ».

*Azevedo JP et al. Anaphylactic shock perioperative to patent blue dye. BMJ Case Reports. 7 mai 2018;bcr-2018-224330.
DOI :10.1136/bcr-2018-224330*

BUPRENORPHINE (Subutex*)

Syndrome de sevrage du nouveau-né - Néonatalogie

Chez un nouveau-né de 48 h d'une mère traitée par Subutex* pour dépendance aux opiacés, survenue brutale de diarrhée, agitation, refus d'alimentation, hyperthermie, perte de 10 % de poids. A l'examen, tremblements, rigidité musculaire.

*Wexelblatt SL et al. Opioid Neonatal Abstinence Syndrome : An Overview. Clinical Pharmacology & Therapeutics. juin 2018;103(6):979 -981.
DOI :10.1002/cpt.958*

CEFTRIAZONE (Rocéphine*)

Pseudolithiase biliaire - Hépatogastro- entérologie

Série rétrospective de 12 cas (2 hommes, 10 femmes, 29 - 88 ans) chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique. Dans 8 cas, douleurs abdominales de type colique hépatique, les 4 autres étant asymp-

tomatiques. Le traitement par ceftriaxone était commencé depuis 2 à 47 j. Images de calculs vésiculaires ou de la voie biliaire principale et dans 2 cas de « boue biliaire ». Evolution favorable à l'arrêt de la ceftriaxone.

Imafuku A et al. Risk factors of ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in adults: influence of renal dysfunction. Clinical and Experimental Nephrology. juin 2018;22(3):613 -619. DOI :10.1007/s10157-017-1493-7

DAPTOMYCINE (Cubicin*)

Pneumopathie à éosinophiles - Pneumologie

Rapportée chez un patient âgé de 72 ans recevant cet antibiotique en i.v dans le cadre d'une 2ème cure d'antibiothérapie en raison d'une endocardite à Staphylocoques dorés résistants à la méthicilline (SARM).

D'abord, malaise avec frissons et hypotension. Biologiquement, hyperéosinophilie. Le lendemain, dyspnée, hyperthermie, infiltrats diffus à la radio de thorax. Au scanner, altérations fibrokystiques pleurales et au niveau du poumon aspect nodulaire.

Mazalewski WR et al. When antibiotics induce pyrexia and dyspnea. Journal of General Internal Medicine. avr 2018;33 (suppl 1)(2):S660 -S661.

DENOSUMAB (Xgéva*)

Hypocalcémie sévère - Métabolisme

Chez un homme de 71 ans, dialysé et présentant un cancer de prostate métastatique en prévention du risque de fractures osseuses. Trois semaines après une administration de dénosumab 120 mg, un bilan est réalisé en raison de fatigue et crampes musculaires et met en évidence une calcémie à 52 mg/l contre 90 auparavant. Allongement du QT à 550 msec malgré l'absence d'hypokaliémie. Administration de calcium et vitamine D et séance de dialyse avec supplémentation calcique du bain de dialyse. Nécessité de poursuivre plus de 3 jours une forte supplémentation

en calcium pour obtenir une normalisation de la calcémie. Le dénosumab peut être responsable d'hypocalcémies particulièrement sévères et difficiles à corriger avec risque d'allongement du QT et de troubles du rythme ventriculaire. A noter que le RCP précise que le dénosumab 120 mg doit être systématique (sauf si hypercalcémie) à une supplémentation calcique.

Saleem S et al. Denosumab causing severe, refractory hypocalcaemia in a patient with chronic kidney disease. BMJ Case Reports. 30 mai 2018;bcr-2017-224068. DOI :10.1136/bcr-2017-224068

DENOSUMAB (Xgéva*)

Hypocalcémie sévère - Métabolisme

Hypocalcémie sévère chez un patient de 70 ans après une première administration de 120 mg de dénosumab pour hypercalcémie associée à des métastases osseuses. Dans le mois suivant, le patient se sent très fatigué, sa peau et ses muqueuses sont sèches, effritées. Le bilan biologique retrouve une hypocalcémie sévère (3,6 mg/dl) avec un calcium ionisé à 0,62 mmol/l, une augmentation des taux de parathormone, des taux bas de 25-OH D3. A l'ECG, allongement du QT. Recharge calcique i.v puis par voie orale avec vitaminothérapie D. Evolution ultérieure favorable. A noter que le RCP précise que le dénosumab 120 mg doit être systématique (sauf si hypercalcémie) à une supplémentation calcique.

Salim SA et al. Denosumab-Associated Severe Hypocalcemia in a Patient With Chronic Kidney Disease. The American Journal of the Medical Sciences. mai 2018;355(5):506 -509. DOI :10.1016/j.amjms.2017.09.008

FINASTERIDE (Propécia*)

Saignement génito-urinaire - Urologie

Associé à une hématospermie. Cet inhibiteur de 5-alpha réductase était utilisé pour le traitement d'une alopécie par un patient de 38 ans. Urines sanglantes en fin de miction

après élimination d'urines claires ainsi que sang dans le sperme lors d'éjaculations « normales » après 2 semaines de traitement. Le patient signale avoir présenté la même symptomatologie 3 mois plus tôt lors de la prise du même traitement. Disparition de la symptomatologie après arrêt du traitement qu'il avait alors ensuite repris s'inquiétant de la progression de son alopecie. Pas d'antécédent de problèmes génitaux ou urinaires. Bilan sans mise en évidence de pathologie particulière. Disparition des saignements dans les 48 h de l'arrêt du traitement. Reprise de celui-ci quelques semaines plus tard avec réapparition de la même symptomatologie.

Fouda A-MM et al. Hematuria and Hematospermia Associated with the Use of Finasteride for the Treatment of Androgenic Alopecia : A Case Report. Drug Safety - Case Reports [Internet]. déc 2017 [cité 8 août 2018];4(1). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s40800-017-0059-7> DOI :10.1007/s40800-017-0059-7

IPILIMUMAB (Yervoy*)

Hypophysite - Endocrinologie

Cas d'une telle pathologie auto-immune maintenant décrite avec les inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité cellulaire ("check-point inhibitors). Ici rapportée chez un patient de 82 ans traité pour adénocarcinome métastatique pulmonaire. Installation de céphalées d'aggravation progressive, vision trouble, sensations de malaise, nausées... Diagnostic d'hypophysite posé à l'IRM cérébrale. Biologiquement, insuffisance surrénale, thyroïdienne et gonadique centrales sans atteinte post-hypophysaire. Evolution favorable à l'arrêt (avec initialement corticothérapie à fortes doses et supplémentation hormonale). A un mois, disparition des anomalies IRM.

Ileana-Dumbrava E et al. Autoimmune hypophysitis. The Lancet Oncology. févr 2018;19(2):e123. DOI :10.1016/S1470-

2045(17)30577-6

LINEZOLIDE (Zyvoxid*)

Hyponatrémie - Métabolisme

Par syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) chez une femme de 89 ans traitée pour une septicémie à entérocoques résistants à l'ampicilline. Après 2 jours de cette antibiothérapie i.v, baisse de la natrémie de 136 à 112 mEq/l. Mise en évidence d'une natriurèse à 93 mEq/l et d'une osmolarité urinaire importante (225 mOsm/kg). Pas d'efficacité de l'administration de sodium hypertonique. Evolution favorable à l'arrêt du linézolide. *Ioannou P et al. A case of severe hyponatremia due to linezolid-induced SIADH. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. juin 2018;43(3):434 -436. DOI :10.1111/jcpt.12681*

LISINOPRIL (Zestril*)

Angioedème intestinal - Hépto-gastro-entérologie

Chez un patient de 42 ans hypertendu et insuffisant rénal hospitalisé en raison de la survenue de douleurs abdominales permanentes, insomniantes, aggravées par la prise de nourriture, associées à des nausées, vomissements, vertiges et dyspnée. A l'examen, tension de la paroi abdominale. Au scanner, épaississement de la paroi des anses intestinales au niveau de l'iléon proximal et du jéjunum. Discret épanchement péritonéal. Traitement antibiotique empirique sans effet. En reprenant le dossier du patient, il est retrouvé l'introduction une quinzaine de jours avant les premiers symptômes d'un traitement IEC par lisinopril qui est alors interrompu. Amélioration très nette de la symptomatologie dans les 24 h suivant l'arrêt du traitement puis disparition complète de celle-ci.

Mujer MTP et al. Angioedema of the small bowel caused by lisinopril. BMJ Case Reports. 4 mai 2018;(225396):bcr-2018-225396. DOI :10.1136/bcr-2018-225396

MESALAZINE (Pentasa*)**Myocardite** - Cardiovasculaire

Rapportée chez un patient de 23 ans traité pour colite ulcéreuse en association à une corticothérapie. Dans les suites d'une majoration de la posologie de mésalazine (4,8 mg/j) du fait d'une poussée de la colite, malade avec palpitations, sensations d'oppression thoracique, douleur rétrosternale intermittente ne s'aggravant pas à l'effort mais s'améliorant après prise de corticoïdes. A l'échographie, akinésie de l'apex VG sans diminution de l'éject VG. Diagnostic de myocardite affirmé à l'IRM. Evolution favorable à l'arrêt du traitement sous corticothérapie.

Okoro KU et al. Myocarditis Secondary to Mesalamine-Induced Cardiotoxicity in a Patient with Ulcerative Colitis. Case Reports in Medicine. 2018;2018:1 -3.

DOI :10.1155/2018/9813893

OMEPRAZOLE (Mopral*)**Interaction** - Neurologie -

Responsable d'un syndrome sérotoninergique chez un patient traité par un ISRS, le citalopram (Séropam*...) prescrit de façon récente pour dépression. Fièvre oscillante avec clonies des extrémités, spasmes musculaires, troubles de conscience. Pas d'explication retrouvée et inefficacité d'une antibiothérapie à large spectre. Evolution rapidement favorable après arrêt des deux médicaments. Le citalopram fait intervenir dans son métabolisme le cytochrome 2C19 dont l'oméprazole est un puissant inhibiteur.

Tsamatsoulis M et al. Hyperpyrexia in a patient with a left ventricular assist device : a diagnosis beyond the obvious. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. 1 mai 2018;26(5):883 -884.

DOI :10.1093/icvts/ivx437

QUETIAPINE (Xéroquel*)**Hyponatrémie** - Métabolisme

Rapportée chez un patient de 60 ans traité pour schizophrénie. Dose augmentée pro-

gressivement jusque 800 mg/j au bout de 2 semaines. Lors de la 3ème semaine de ce traitement, troubles de vigilance, désorientation, sensation de fatigue intense et dyspnée. Mise en évidence d'une hyponatrémie avec hypo-osmolarité plasmatique, natriurèse élevée et hyperosmolarité urinaire (260 mOsm/kg). Diagnostic de SIADH posé. Bilan complet réalisé à la recherche d'une étiologie à ce syndrome négatif. Arrêt du traitement et mesures de réanimation adaptées avec supplémentation par sérum salé hypertonique. Evolution favorable. Effet indésirable de la quétiapine très peu rapporté dans la littérature.

Kumar PNS et al. Hyponatremia secondary to SIADH in a schizophrenic patient treated with Quetiapine. Asian Journal of Psychiatry. juin 2018;35:89 -90.

DOI :10.1016/j.ajp.2018.05.010

RIVAROXABAN (Xarelto*)**Vascularite leucocytoclasique** - Dermatologie

Chez une femme de 81 ans dans le cadre d'un traitement pour fibrillation auriculaire, trois mois après le passage d'un traitement AVK à ce traitement anticoagulant oral direct, apparition de papules d'aspect purpurique au niveau des membres inférieurs. A l'examen histologique, infiltration neutrophile du derme supérieur en particulier au niveau des petits vaisseaux avec dépôts de fibrine dans leur paroi. Après arrêt du rivaroxaban (remplacé par l'énoxaparine) et corticothérapie, disparition en environ 7 jours des papules et seulement persistance d'une hyperpigmentation. Pas de rechute au cours d'un suivi de plus de 8 mois après arrêt de la corticothérapie.

Sainz-Gaspar L et al. Leukocytoclastic vasculitis associated with rivaroxaban. International Journal of Dermatology. mai 2018;57(5):622 -624.

DOI :10.1111/ijd.13952



SEPTEMBRE OCTOBRE 2018

VigipharmAmiens



Centre régional de
pharmacovigilance
d'Amiens
Hauts-de-France

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

pharmacovigilance@chu-
amiens.fr

Rédacteur en chef

Pr. M. Andréjak

Ont également participé à ce numéro :

K. Masmoudi

B. Batteux

Y. Bennis

C. Gonzalez

V. Gras

A.S. Lemaire-Hurtel

H. Masson

J. Moragny

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

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>

SOMMAIRE

1- INFOS DE L'ANSM, DE L'EMA, DE LA FDA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	2
<i>A- Projet d'un message d'alerte sur les boîtes de paracétamol concernant son risque hépatotoxique</i>	
<i>B- Arrêt de commercialisation de l'association diclofénac-misoprostol (Artotec®)</i>	
<i>C- Acétate de cyprotérone (Androcur®...) : communication de l'ANSM sur une étude pharmaco-épidémiologique évaluant le risque de méningiome</i>	
<i>D- Rappels sur le « syndrome de perfusion du propofol »</i>	
<i>E- Alimémazine (Théralène®), changement des conditions de prescription et délivrance :</i>	
<i>F- Perfusions à base d'hydroxyéthylamidon (HEA) toujours possibles mais seulement en respectant les conditions d'utilisation</i>	
<i>G- Risques d'atteintes ophtalmologiques sous vérumafénib (Zelboraf®) et sous cobimétinib (Cotellic®)</i>	
2- RISQUE CARDIOVASCULAIRE ASSOCIÉ A L'UTILISATION DU DICLOFÉNAC (VOLTARENE®, FLECTOR®, GÉNÉRIQUES)	5
3- HYPONATRÉMIE ET ANTIDÉPRESSEURS	6
4- MÉDICAMENTS ANTI-ACIDES ET ANTIBIOTIQUES AVANT L'ÂGE DE 6 MOIS : RISQUE ACCRU D'ALLERGIES ?	7
5- ULCÉRATIONS MUQUEUSES MAIS AUSSI CUTANÉES SOUS NICORANDIL (ADANCOR®, IKOREL® ET GÉNÉRIQUES)	7
6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	9

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).

Portail commun de signalement : <http://signalement-sante.gouv.fr>

A- Projet d'un message d'alerte sur les boîtes de paracétamol concernant son risque hépatotoxique

Face à l'augmentation (+ 53 % en 10 ans) de la consommation de paracétamol, molécule présente dans plus de 200 spécialités accessibles en automédication (les plus dispensées étant Efferalgan®, Dafalgan® et Doliprane®), l'ANSM voudrait passer à une nouvelle étape dans son plan de prévention. Parmi les étapes précédentes, figuraient en particulier la réduction à 8 g de la quantité de paracétamol par boîte, la diffusion systématique de messages d'alerte sur ce risque dans les publicités grand public concernant ce médicament, des fiches d'aide à l'automédication, à la dispensation, des dépliants pour les patients...

L'étape actuelle est l'ajout sur les boîtes de paracétamol d'un **pictogramme** et la mise en place d'une **consultation publique** sur le choix du message, soit « Attention aux risques pour le foie en cas de surdosage », « danger pour le foie si vous dépassez la dose maximale » ou « surdosage = danger ». Il existe en effet une **méconnaissance des risques associés au surdosage en paracétamol par le grand public** comme l'ont montré plusieurs études. Ainsi, récemment, une étude réalisée auprès de 819 patients de la région de Metz et publiée en 2017 montre que seulement 17,9 % des patients avaient une connaissance jugée satisfaisante des risques du paracétamol en cas de surdosage et qu'à l'opposé, 20,3 % avaient des notions pouvant conduire à un surdosage involontaire (2).

1- ANSM. Paracétamol : l'ANSM lance une consultation publique pour sensibiliser les patients et les professionnels de santé au risque de toxicité pour le foie en cas de mésusage. Point d'information 20/08/2018.

2- Cipolat L et coll. Le paracétamol : connaissance, usage et risque de surdosage en patientèle urbaine de médecine générale. Etude prospective descriptive transversale. *Thérapie* 2017 ; 72 : 453-63.

B- Arrêt de commercialisation de l'association diclofénac-misoprostol (Artotec®)

La spécialité Artotec® associant un AINS, le diclofénac, et un analogue de la prostaglandine E1, le

misoprostol, était sur le marché depuis décembre 1997 (50 mg/0,2 mg) et mars 2000 (75 mg/0,2 mg). Cette spécialité était indiquée dans le traitement des symptômes associés à des affections rhumatismales chez des patients ayant besoin d'une protection gastrique sous AINS.

Le retrait effectué par le laboratoire Pfizer à la demande de l'ANSM est justifié par le **risque d'une utilisation hors AMM en gynécobstétrique** (surtout depuis le retrait de la spécialité Cytotec®) **avec des risques de complications hémorragiques chez les femmes enceintes** qui prendraient ce médicament (médicament contre-indiqué comme pour tout AINS au 3^{ème} trimestre de grossesse).

Le misoprostol n'est donc plus disponible que sous la forme des spécialités Gymiso® et MisoOne® pour l'interruption médicale de grossesse (en association avec la mifépristone au plus tard au 49^{ème} jour d'aménorrhée) et dans la préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du 1^{er} trimestre. A ces indications correspondant à l'AMM du médicament, a été ajouté récemment (dans le cadre d'une RTU-recommandation temporaire d'utilisation) les fausses couches précoces, l'interruption médicale de grossesse et les cas de mort fœtale in utero.

ANSM. Arrêt de commercialisation du médicament Artotec (diclofénac/misoprostol). Point d'information 27/08/2018.

C- Acétate de cyprotérone (Androcur®...) : communication de l'ANSM sur une étude pharmaco-épidémiologique évaluant le risque de méningiome

L'acétate de cyprotérone est un dérivé de la progestérone utilisé à la dose de 50 mg. L'acétate de cyprotérone est également présent (mais seulement à la dose de 2 mg) associé à l'éthinylestradiol dans la spécialité Diane 35. L'acétate de cyprotérone est utilisé à la dose de 50 mg pour ses propriétés anti-androgènes en traitement palliatif dans certaines formes de **cancer de prostate** et surtout dans les formes majeures d'**hirsutisme** chez la femme (idiopathique ou associé à un syndrome des ovaires polykystiques).

Le risque de méningiome (tumeur bénigne contenant fréquemment, 80 %, des **récepteurs à la progestérone**) lors de la prise de ce médicament est connu depuis une première publication en 2007 et figure dans le RCP du médicament depuis 2011 (après une évaluation européenne sur la base d'un signal lancé par la France en 2009).

L'ANSM vient de faire état d'une étude menée par l'Assurance Maladie en collaboration avec le service de neurochirurgie de l'Hôpital Lariboisière. Cette étude a concerné 250 000 femmes exposées à l'acétate de cyprotérone 50 mg (traitement débuté entre 2007 et 2014). **Le risque d'un méningiome pris en charge en neurochirurgie est multiplié par 7 chez les femmes traitées par les plus fortes doses** (plus de 3 g sur 6 mois soit au moins 3 boîtes puis poursuite du traitement) par rapport aux femmes plus faiblement exposées (moins de 3 g sur 6 mois puis arrêt du traitement). La dose dépendance de ce risque est confirmée par le fait que celui-ci est multiplié par plus de 20 lorsque la dose cumulée est de 60 g soit 5 ans de traitement à 50 mg/j ou 25 pendant 10 ans.

Les résultats complets de cette étude seront disponibles ultérieurement mais l'ANSM a souhaité communiquer dès maintenant sur la **confirmation de ce risque**.

ANSM. Androcur (acétate de cyprotérone et génériques) : risque de méningiome lors d'une utilisation prolongée. Point d'information 27/08/2018.

D- Rappels sur le « syndrome de perfusion du propofol »

Ces rappels sont justifiés par la survenue récente de deux cas d'un tel syndrome, tous deux d'issue fatale dans un service de réanimation.

Le propofol est un médicament utilisé en i.v. pour l'induction et l'entretien d'une anesthésie générale ainsi que pour permettre la sédation en unité de soins intensifs pour la réalisation d'actes de courte durée en complément d'une anesthésie loco-régionale.

Le syndrome de perfusion du propofol peut survenir lors de son utilisation pour obtenir la sédation et se manifeste par la survenue d'acidose métabolique, de rhabdomyolyse, d'insuffisance rénale, d'hyperkaliémie, de troubles du rythme cardiaque, d'insuffisance cardiaque...

Les facteurs de risque en sont : âge jeune (CI avant 16 ans), diminution des apports glucidiques, co-administration de metformine, hypoxie tissulaire, lésions neurologiques, sepsis, doses importantes et prolongées (> 48 h) doses importantes de noradrénaline et parfois révélation d'une maladie mitochondriale.

Donc, il faut savoir évoquer ce syndrome et, en cas de suspicion d'un tel syndrome connaître la nécessité de remplacer le propofol par un autre médicament sédatif. Par ailleurs, une surveillance des patients sous propofol (suivi ECG, des gaz du sang, des lactates, des CPK, des triglycérides...) s'impose.

ANSM, Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR). Rappels sur le syndrome de perfusion du propofol. Point d'information 26/09/2018.

E- Alimémazine (Théralène®), changement des conditions de prescription et délivrance :

L'alimémazine est un neuroleptique phénothiazinique ayant des propriétés anti-H1 avec une activité sédatrice importante, commercialisée sous forme de Théralène 5 mg cp sécable, Théralène 4% sol. buvable en gouttes (ces deux formes étant de liste II) et Théralène 0,05% sirop (qui jusqu'à maintenant pouvait être délivré sans prescription médicale).

Les indications étaient jusqu'à récemment, insomnies occasionnelles ou transitoires et le traitement symptomatique de manifestations allergiques diverses (rhinite, conjonctivite, urticaire, ainsi que des toux non productives gênantes) et enfin, prémédication avant une anesthésie générale chez l'enfant.

A la suite d'une réévaluation du rapport bénéfice-risque par l'ANSM (1), avec prise en compte des effets indésirables notifiés en pharmacovigilance (sommolence et sédation, troubles parkinsoniens, syndromes malins des neuroleptiques, confusions, hallucinations, complications ischémiques digestives sévères, hypotensions orthostatiques dues à un effet α -bloquant), l'indication est maintenant restreinte au seul **traitement des insomnies occasionnelles ou transitoires de l'adulte**.

En pédiatrie, **toutes les formes de Théralène® sont maintenant à prescription obligatoire (2) de liste I** avec une utilisation possible à partir de 3 ans pour la forme sirop, de 6 ans pour la forme de comprimés et plus de 20 kg de poids corporel pour la forme de gouttes, **en 2^{ème} intention des**

insomnies d'endormissement liées à un état d'hyperveil (liées à des manifestations anxieuses au coucher), **après échec des mesures comportementales**.

(1) ANSM, Théralène® : restriction des indications et actualisations des informations relatives au profil de sécurité. Médicaments désormais soumis à prescription médicale obligatoire, 24 septembre 2018.

(2) Arrêté du 4 septembre 2018 modifiant les exonérations à la réglementation des substances vénéneuses et portant classement sur les listes des substances vénéneuses – Alimémazine (Journal officiel du 7 septembre 2018).

F- Perfusions à base d'hydroxyéthylamidon (HEA) toujours possibles mais seulement en respectant les conditions d'utilisation

Malgré des restrictions d'utilisation des solutions pour perfusion à base d'HEA (Voluven®, Restorvol®, Isovol®), il apparaît que ces solutions sont **toujours utilisées chez des patients présentant des contre-indications** comme un sepsis, une insuffisance rénale ou chez des patients de réanimation avec des risques d'effets indésirables graves rénaux et une majoration de la mortalité. Les solutions à base d'HEA (colloïdes) sont depuis 2013 seulement indiquées dans le traitement d'une hypovolémie due à des pertes sanguines aiguës lorsque l'utilisation des cristalloïdes (chlorure de Na, soluté de Ringer...), seuls, est jugée insuffisante.

Les contre-indications sont rappelées :

- Sepsis,
- patients brûlés,
- insuffisance rénale ou épuration extra-rénale,
- hémorragie intracrânienne,
- patients en Réanimation (admis en Unité de Soins Intensifs), en raison de l'augmentation du risque d'atteinte rénale,
- surcharge hydrique dont œdème pulmonaire,
- patients déshydratés,
- coagulation sévère,
- insuffisance hépatique sévère.

Un programme d'accès contrôlé va être mis en place avec une utilisation possible seulement dans

les hôpitaux ou les centres agréés par des professionnels de santé prescrivant ou administrant ces médicaments et ayant suivi une formation spécifique obligatoire.

Il est enfin rappelé que les solutions pour perfusion à base d'HEA doivent être utilisées à la **dose efficace la plus faible** (<30 ml/kg) et pendant la **durée la plus courte possible** (< 24 heures). Le traitement doit être encadré par une **surveillance hémodynamique** continue de manière à arrêter la perfusion dès que les objectifs hémodynamiques appropriés ont été atteints.

ANSM, solutions pour perfusion à base d'hydroxyéthylamidon (HEA) : nouvelles mesures visant à renforcer les restrictions existantes – Point d'information : 21 août 2018.

G- Risques d'atteintes ophtalmologiques sous vémurafénib (Zelboraf®) et sous cobimétinib (Cotellic®)

Le vémurafénib (Zelboraf®) est un inhibiteur de la protéine BRAF indiqué dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique avec mutation BRAF V600, le cobimétinib est un inhibiteur de la voie des MAPK utilisé en association avec le vémurafénib. Les effets indésirables oculaires de ces deux médicaments sont connus d'où la recommandation d'une surveillance ophtalmologique régulière comme signalé dans le RCP de ces deux médicaments. Une enquête nationale de pharmacovigilance fait état de retard de diagnostic et/ou de prise en charge avec des conséquences possibles sur le pronostic visuel du patient.

En dehors de la surveillance ophtalmologique régulière préconisée, il importe **d'expliquer au patient la nature des troubles visuels nécessitant un examen ophtalmologique urgent en cas de :**

- **trouble visuel** (diminution de la vision centrale, vision floue, perte d'acuité visuelle),
- **oeil rouge ou douloureux**.

Une réduction posologique voire un arrêt de traitement doit être envisagé en concertation avec l'oncologue ou le dermatologue en charge du traitement.

Principaux troubles ophtalmologiques avec le vémurafénib : uvéite et moins fréquemment occlusion de la veine rétinienne et iridocyclite, avec le cobimétinib : rétinopathie séreuse, baisse d'acuité visuelle.

ANSM Lettre aux professionnels de santé : Zelboraf/Cotellic, Rappel du risque d'atteintes ophtalmologiques et de leur prise en charge, 7 septembre 2018.

2- RISQUE CARDIOVASCULAIRE ASSOCIÉ A L'UTILISATION DU DICLOFÉNAC (VOLTARENE®, FLECTOR®, GENERIQUES)

Les AINS sont un facteur de risque d'événements cardiovasculaires. Cela a été démontré avec les inhibiteurs spécifiques de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2), les coxibs (dont l'avantage est d'induire moins d'événements indésirables digestifs). Le risque de favoriser la survenue d'AVC et d'infarctus du myocarde existe aussi avec les AINS non sélectifs de COX-2, mais à un moindre degré. Parmi ceux-ci, **le diclofénac était ressorti dans une évaluation réalisée en 2012-2013 comme plus à risque que** les autres AINS dits classiques. Pour cette raison, il avait été décidé au niveau européen de le **contre-indiquer** (1) en cas :

- **d'insuffisance cardiaque congestive avérée** (stades III et IV de la NYHA)
- de **cardiopathie ischémique**
- d'**AOMI**
- de **maladies vasculaires cérébrales**

Une nouvelle étude (2) publiée en ligne le 4 septembre 2018 vient confirmer ce risque et incite à la prudence vis-à-vis de son utilisation.

Cette étude est basée sur l'analyse des données provenant de registres relevant de façon prospective les données médicales de la population danoise (étude de cohorte). Les données analysées portaient sur 1 370 832 patients traités par diclofénac, 3 878 454 par ibuprofène, 291 490 par naproxène, 764 781 par paracétamol et enfin 1 303 209 non traités par AINS ou paracétamol. La taille des échantillons examinés ici est très supérieure à celle incluse dans le total des différentes études réalisées jusqu'à maintenant (observationnelles + randomisées). Les auteurs ont analysé les événements cardiovasculaires faisant suite à la mise en route d'un traitement par diclofénac par rapport à celle d'autres médicaments ou à l'absence de traitement. Ils ont pu mettre en évidence que **les événements indésirables cardiovasculaires majeurs à 30 jours de l'instauration du traitement étaient augmentés de 50 %** par rapport à l'absence de prise médicamenteuse, de 20 % par rapport à celle de paracétamol ou de l'ibuprofène et de 30 % par rapport à celle de naproxène. Le risque de saignement diges-

tif était similaire sous diclofénac et sous naproxène. La majoration du risque sous diclofénac par rapport à la non-utilisation d'un AINS était de 20 % pour la fibrillation auriculaire, de 60 % pour les AVC ischémiques, de 90 % pour les infarctus du myocarde et de 70 % pour les décès cardiovasculaires.

Les auteurs concluent qu'il est **souhaitable de réserver le diclofénac à la prescription médicale** pour les formes orales et injectables (ce qui est déjà le cas en France, pas d'auto-médication) et de **ne le prescrire qu'en seconde intention après d'autres AINS**.

Presque simultanément (en ligne le 11 septembre 2018), était publiée une méta-analyse des études de cohorte ou cas-contrôle publiées sur le sujet entre 1999 et juin 2018 (3). Les auteurs concluent au fait que l'AINS ayant le plus haut risque d'induire des événements indésirables cardiaques était le **rofécoxib** (Vioxx® retiré du marché pour cette raison en septembre 2004) (+ 39 %) suivi du diclofénac (+ 34 %) puis de l'étoricoxib (Arcoxia®).

L'ANSM, à la suite de l'étude populationnelle danoise, a diffusé un nouveau message de prudence concernant l'utilisation du diclofénac (1) en rappelant les **règles de bon usage des AINS** telles que diffusées en août 2013 (4) et où figurait, en particulier, la notion d'une évaluation préalable du niveau de risque cardiovasculaire avant la prescription ainsi que l'utilisation à la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible.

Le risque cardiovasculaire du diclofénac avait déjà fait l'objet d'une évaluation par le PRAC (Comité européen d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance) qui avait alors conclu à un rapport bénéfice-risque qui restait favorable. De nouvelles contre-indications avaient alors été introduites : insuffisance cardiaque congestive avérée, cardiopathie ischémique et/ou maladie vasculaire cérébrale.

Le diclofénac devrait faire l'objet d'une nouvelle évaluation européenne en début d'année 2019, évaluation qui prendra en compte les résultats de l'étude danoise.

(1) ANSM. Rappel du bon usage du diclofénac après la publication d'une nouvelle étude relative au risque cardiovasculaire. 26/09/2018.

(2) Schmidt M et coll. Diclofenac use and cardiovascular risks : series of nationwide cohort studies. BMJ 2018 ; 362 : k3426. Published 4 september 2018. DOI:10.1136/bmj.k3426.

(3) Martin Arias LH et coll. Cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and classical and selective cyclooxygenase-2 inhibitors : a meta-analysis of observational studies. J Clin Pharmacol 2018, sep 11, doi : 10.1002/jcph.1302.

(4) ANSM. Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) juillet 2013.

3- HYPONATRÉMIE ET ANTIDÉPRESSEURS

Deux évaluations visant à mieux définir les caractéristiques des hyponatrémies sous médicaments antidépresseurs viennent d'être publiées (1, 2).

La prescription des antidépresseurs est en France très fréquente, réalisée dans plus de la moitié des cas par des médecins généralistes. Près de 3 % de la population est traitée par ces médicaments principalement les femmes (sex ratio de l'ordre de 2 à 3/1). L'hyponatrémie sous antidépresseurs est un effet indésirable connu de ces médicaments avec une première publication en 1989 à propos d'un cas concernant la fluoxétine (Prozac®...). Le mécanisme en reste mal connu même si l'hyponatrémie a les caractéristiques d'un syndrome de sécrétion inapproprié d'hormone anti-diurétique (SIADH) : augmentation de la sécrétion d'ADH par la sérotonine mais aussi majoration de l'effet de l'ADH au niveau de la médullaire rénale, diminution du seuil de sécrétion d'ADH... Des facteurs de risque ont été suggérés : âge supérieur à 60 ans, sexe féminin, indice de masse corporelle bas, natrémie basse avant introduction, caractère récent de l'introduction du traitement (moins de 14 semaines), association à la prise de diurétiques thiazidiques. Le risque d'hyponatrémie est signalé dans le RCP de tous les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) à l'exception du milnacipran (Ixel®) et de la miansérine, antagonistes présynaptiques de la libération de noradrénaline et de la sérotonine. Ce risque est également signalé avec certains imipraminiques.

La première étude (1) basée sur une méthodologie cas-non cas porte sur les données de la base nationale de pharmacovigilance entre le 01/01/2004 et le 31/12/2013.

La méthode cas – non cas est basée sur la recherche d'une association entre l'exposition ou non à un médicament et la survenue d'un effet indésirable. 3 397 cas d'hyponatrémie potentiel-

lement imputables à un médicament ont été enregistrés pendant cette période dont 42 % associés à la prise d'un médicament antidépresseur (27 % d'un ISRS, 7 % d'un IRSNA et 5,5 % d'un autre type d'antidépresseur). Le risque bien confirmé pour les ISRS et les IRSNA ne ressortait pas clairement pour tous les imipraminiques et pour les IMAO. Il est à noter que le risque ressort significativement avec l'agomélatine (Valdoxan®), la miansérine, la tianeptine (Stablon®) et la maprotiline (Ludomil®) alors qu'il n'est pas décrit dans la littérature avec ces médicaments.

Au total, savoir évoquer le rôle de l'instauration d'un traitement antidépresseur pas seulement IRS lors de la survenue d'une hyponatrémie.

La seconde étude (2) utilisait à la fois des données provenant de la base nationale de pharmacovigilance (sur la période 01/01/2011 – 31/12/2013) et celle de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) de façon à évaluer la fréquence relative des signalements d'hyponatrémie sous antidépresseurs par rapport à la consommation de ces médicaments en France.

Sur la période étudiée, 169 cas d'hyponatrémie ont été notifiés en pharmacovigilance pour 3 749 000 initiations de traitement (1,64 cas enregistrés en pharmacovigilance pour 100 000 patients-années PA). Il ressort tout d'abord le rôle de l'âge : 0,58/100 000 PA avant 75 ans et 7,27 après 75 ans ainsi qu'une différence selon le sexe (2,4 fois plus chez les femmes que chez les hommes).

L'évaluation du taux d'incidence par molécule ne retrouve pas de différence entre les molécules sauf la duloxétine avec un taux 2 fois plus important qu'avec le citalopram, l'escitalopram, la paroxétine, la fluoxétine, la venlafaxine et la sertraline. Cette constatation reste à confirmer. Il est par ailleurs noté que dans 39 % des cas, un traitement diurétique était pris de façon concomitante.

(1) Rochoy M et coll. Antidépresseurs et hyponatrémie : revue de la littérature et analyse cas/non cas dans la base nationale de pharmacovigilance française. Therapie 2018 ; 73 : 389-98.

(2) Revol R et coll. Les hyponatrémies sous ISRS/IRSNA : étude épidémiologique et comparative des taux d'incidence de cas notifiés à partir des données de la Banque Nationale de Pharmacovigilance et de l'Assurance Maladie. L'Encéphale 2018 ; 44 : 291-6.

4- MEDICAMENTS ANTI-ACIDES ET ANTIBIOTIQUES AVANT L'ÂGE DE 6 MOIS : RISQUE ACCRU D'ALLERGIES ?

Une étude de cohorte menée par des pédiatres de Bethesda aux USA arrive à cette conclusion d'une association entre prise de médicaments anti-acides et d'antibiotiques pendant les 6 premiers mois de la vie et apparition ultérieure d'allergies en particulier d'allergies alimentaires.

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective concernant 792 130 enfants bénéficiaires du système américain de santé des armées TRICARE entre octobre 2001 et septembre 2013. Les enfants ayant fait l'objet de cette évaluation, étaient recrutés entre le 35^{ème} jour après leur naissance et jusqu'à l'âge de 1 an.

Les enfants dont le séjour hospitalier à la naissance avait été supérieur à 7 jours ou qui avaient reçu un diagnostic d'allergie au cours des 6 premiers mois n'étaient pas retenus pour l'analyse.

Les enfants retenus pour l'évaluation ont été suivis pendant une durée médiane de 4 à 6 ans.

Les pathologies allergiques les plus fréquemment retrouvées étaient les rhinites allergiques, les dermatites de contact, les dermatites atopiques, l'asthme puis les allergies alimentaires essentiellement des allergies à l'arachide, au lait de vache ou aux œufs.

La prévalence de toutes les maladies allergiques a été retrouvée plus importante chez les enfants qui avaient reçu des anti-H2 ou des IPP. Le risque d'allergie alimentaire a été le plus fortement majoré et ceci de façon comparable après la prise d'anti-H2 (2,18 [IC95% : 2,04-2,33]), comme avec celle d'IPP (2,59 [IC95% : 2,25-3,00]), concernant en premier lieu celle au lait de vache : 2,42 [IC95% : 2,22-2,64] pour les anti-H2 et 4,43 [IC95% : 3,43-5,65] pour les IPP.

Le risque d'allergie alimentaire a été trouvé d'autant plus important que la durée d'exposition était plus longue.

Il existe également une majoration sous anti-H2 et sous IPP, des allergies non alimentaires (en particulier aux antibiotiques) : asthme, rhinite allergique, conjonctivite allergique, urticaire...

L'utilisation des antibiotiques chez le nourrisson a été trouvée également associée à une augmentation du risque d'allergie alimentaire

chez le jeune enfant (+14% globalement), et en particulier d'allergies au lait de vache et à l'œuf, mais sans effet dose.

Le risque d'asthme après prise d'antibiotiques lors des 6 premiers mois, apparaît quant à lui multiplié par deux, et le risque de réactions anaphylactiques augmenté de 51 %, de conjonctivite allergique de 42 %.

Mitre E et al- Association Between Use of Acid-Suppressive Medications and Antibiotics. During Infancy and Allergic Diseases in Early Childhood. JAMA Ped 2018 ;172 : e 180315

5- ULCÉRATIONS MUQUEUSES MAIS AUSSI CUTANÉES SOUS NICORANDIL (ADANCOR®, IKOREL® ET GÉNÉRIQUES)

Deux publications récentes évaluent le risque d'ulcérations cutanées (et muqueuses) avec le nicorandil (Adancor®, Ikorel®), risque qui parfois est encore méconnu. Ces conséquences en sont possiblement néfastes pour les patients en fonction du stade d'évolution de ces ulcérations lorsque le rôle du nicorandil est évoqué et du moment où ce traitement est interrompu.

Le nicorandil est un agoniste des canaux potassiques responsable d'une vasodilatation à la fois artérielle et veineuse, cette dernière résultant également d'un effet de type dérivé nitré (avec augmentation de GMP cyclique), indiqué comme médicament de l'insuffisance coronarienne. Ce médicament disponible depuis 1994 a été reconnu de longue date comme pouvant être à l'origine d'ulcérations muqueuses (les premières publications concernaient des ulcères buccaux et de la langue) comme cutanées. Celles-ci ont été à l'origine de plusieurs communications de l'ANSM. La première en mars 2012 visait à faire état de la gravité potentielle de certaines localisations de ces ulcérations buccales, anales, cornéennes avec le risque en cas de retard de diagnostic d'évolutions vers la formation d'abcès, de perforations, d'hémorragies, de fistules... la seconde en novembre 2015, faisait état de la décision prise au niveau européen de restreindre du fait de ce risque les **indications du nicorandil** au traitement de l'angor stable **uniquement chez les patients insuffisamment contrôlés** ou présentant une **contre-indication** ou une **intolérance aux traitements anti-angineux de première intention** tel que les bêtabloquants et/ou les antagonistes calciques. Elle insistait sur la nécessité d'un

arrêt immédiat du traitement en cas d'apparition d'ulcération quelle que soit leur localisation.

Une publication récente (1) fait état de la notification d'une série de 5 cas d'ulcérations cutanées sous nicorandil ayant justifié une hospitalisation. Ces cas ont été diagnostiqués (sur plusieurs années) par le service de dermatologie d'un hôpital : ulcérations au niveau des membres inférieurs de 4 à 9 cm avec desquamation en bordure (sans ulcérations muqueuses associées) chez 4 hommes et 1 femme (69-81 ans) et à l'occasion d'un traitement par nicorandil instauré depuis plus d'un an. Dans ces cas, le rôle du nicorandil n'avait été retenu qu'à distance de la prise en charge des patients (en moyenne 2 mois plus tard). L'évolution à l'arrêt a alors été rapidement favorable avec amélioration dans les 15 premiers jours et guérison complète en 4 à 12 semaines. Une évaluation de la base nationale de pharmacovigilance a porté sur 28 autres cas d'ulcérations uniquement cutanées (traitement de durée médiane de 42 mois). Le délai entre l'apparition de l'ulcère et l'arrêt du nicorandil variait entre 15 jours et 12 ans (après traitements successifs par bandage, antibiotiques, dermocorticoïdes ou greffe cutanée).

Une autre publication récente a utilisé les données de la base nationale de pharmacovigilance (2). Pendant 10 ans (2005-2014), 148 notifications spontanées ont été enregistrées avec une très large prédominance d'ulcérations muqueuses (oculaires, nasales, digestives, peristomiales, génitales et vésicales). Le délai moyen de survenue des ulcérations était de 41 mois (63 pour les ulcérations seulement cutanées mais la différence était non significative). Le délai entre l'apparition de l'ulcération et la mise en cause du rôle du nicorandil était en moyenne de 7,8 mois avec une différence significative entre ulcères muqueux et cutanés (5 mois pour les ulcères muqueux et près de 15 mois pour les ulcères cutanés).

Ces données soulignent la **méconnaissance encore bien trop fréquente du rôle potentiel du nicorandil dans l'apparition d'un ulcère cutané** pour lequel il est d'abord évoqué une origine vasculaire.

Il faut cependant noter que la fréquence a diminué après l'alerte de l'ANSM de 2012 mais que des cas ultérieurs où le diagnostic n'a pas été réalisé initialement indique bien la nécessité de bien connaître ce risque même s'il s'agit d'effets pouvant être considérés comme plus banals que les ulcérations muqueuses et oculaires évoquées plus haut.

Donc, savoir évoquer le rôle du nicorandil non seulement en cas d'ulcère muqueux mais aussi cutané.

(1) Babic V, Petitpain N, Guy C et coll. Nicorandil-induced ulcerations : a 10-year observational study of all cases spontaneously reported to the French pharmacovigilance network. *Int Wound J* 2018 ; 15 : 508-18.

(2) Bene J, Carpentier O, Sabanowski S, Laroche ML et coll. Nicorandil and cutaneous ulcerations, their misdiagnosis and consequences : illustration by five cases reports and a review of the French pharmacovigilance database. *Thérapie* 2018 ; 73 : 409-17.

ADALIMUMAB (Humira*)

Tuberculose laryngée et pulmonaire - Pneumologie
Chez un patient de 48 ans chez qui un traitement par azathioprine pour colite ulcéreuse avait été remplacé par cet anti-TNF α . Un test de type quantiféron avait été réalisé, négatif. Un mois plus tard, dysphagie, dysphonie. Traitement par amoxicilline-acide clavulanique et corticoïde sans effet. A l'endoscopie et au scanner, oedème circonferentiel au niveau du larynx. Le scanner retrouvait également une image d'abcès au niveau du ventricule gauche et des aspects de condensation pulmonaire. Mise en évidence de *Mycobacterium tuberculosis* au niveau du liquide alvéolaire. Positivité du test quantiféron. Evolution favorable sous traitement antituberculeux. Cas illustrant le fait que la réactivation de tuberculose sous anti-TNF α peut être plus précoce que le délai habituellement rapporté d'au moins 90 jours et qu'elle peut survenir malgré un test quantiféron négatif initialement. Bosch A et al. *Severe laryngeal and pulmonary tuberculosis under anti-TNF- α therapy*. *International Journal of Infectious Diseases*. juin 2018;71:65-66. DOI :10.1016/j.ijid.2018.04.797

ALLOPURINOL (Zyloric*)

Lithiase rénale - Néphrologie
Chez un enfant de 12 ans recevant ce traitement pour un syndrome de Lesh-Nyhan (maladie génétique responsable d'un déficit enzymatique en hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transférase HGPRT aboutissant à la surproduction et à l'accumulation d'acide urique associé à des troubles neurologiques sévères). Lithiase révélée par hématurie, dysurie puis coliques néphrétiques avec mise en évidence de calculs de xanthine et néphrocalcinose. Notion d'une

dose a priori excessive dans ce cas.

Shields LBE et al. *Xanthine calculi in a patient with Lesh-Nyhan syndrome and factor V Leiden treated with allopurinol : case report*. *BMC Pediatrics*. juill 2018;18(1):231. DOI :10.1186/s12887-018-1197-5

AMLODIPINE (Amlor*...)

Oedème aigu du poumon - Cardiovasculaire

Rapporté chez une patiente âgée de 53 ans traitée depuis 1 mois pour HTA avec angor. Cette patiente avait une dysfonction diastolique du VG sans trouble de l'éjection VG (pas de dysfonction systolique) sur une échocardiographie alors réalisée. OAP associé à des oedèmes périphériques. Effet indésirable rapporté avec des dihydropyridines essentiellement lors de leur utilisation chez la femme enceinte comme tocolytique. Damm E et al. *Non cardiogenic pulmonary oedema secondary to a therapeutic dose of amlodipine requiring intensive care unit admission*. *Journal of the Intensive Care Society*. mai 2018;19(2 (suppl 1)):82 abstr EP 132. DOI :10.1177/1751143718772957

CEFTRIAXONE (Rocéphine*)

Anémie hémolytique - Hématologie

Rapporté chez un enfant de 5 ans traité pour infection des voies aériennes supérieures. Administration i.v. Dans les 2 minutes suivant le début de la perfusion, frissons, marbrures, difficultés respiratoires, puis oligurie avec urines « porto », coma. Signes qui se sont avérés être liés à une crise aiguë d'hémolyse avec test de Coombs direct positif. Mise en évidence d'anticorps anti-C3d. Evolution rapidement fatale. Cas tout à fait exceptionnel

tout en notant que les céphalosporines constituent la classe médicamenteuse la plus fréquemment impliquée dans la survenue d'anémies hémolytiques immunes médicamenteuses (a priori toujours chez des patients déjà préalablement exposés).

Lu J et al. *A Fatal Case Report of Ceftriaxone-induced Hemolytic Anemia and Literature Review in Pediatrics*. *International Journal of Pharmacology*. 15 juill 2018;14(6):896-900. DOI :10.3923/ijp.2018.896.900

COTRIMOXAZOLE (Bactrim*...)

Cristallurie - Urologie

Cas d'un patient ayant présenté une telle complication de son traitement par cotrimoxazole (sulfaméthoxazole-triméthoprime). Découverte à l'occasion d'un examen systématique chez un patient sur les sept chez qui cette recherche était réalisée (il s'agit de cristaux du principal métabolite du sulfaméthoxazole, l'acétylsulfaméthoxazole). Castiglione V et al. *Case report: Uncommon Sulfamethoxazole crystalluria*. *Clinical Biochemistry*. août 2018;58:116-117. DOI :10.1016/j.clinbiochem.2018.05.009

DICLOFENAC (Voltarène*)

Hépatite à cellules géantes - Hépto-gastro-entérologie

Chez une patiente âgée de 48 ans traitée au long cours pour une polyarthrite rhumatoïde (50 mg x 2/j) et présentant un diabète sucré. Nausées depuis un mois, apparition de douleurs épigastriques puis d'un subictère d'aggravation progressive. Hyperbilirubinémie, élévation des transaminases, baisse du TP, anticorps anti-muscles lisses. Aspect de nécrose hépatocellulaire à la biopsie avec aspect d'hépatite à cellules multinu-

clées. Evolution lentement favorable après arrêt et sous corticothérapie.

Venkataraman SS et al. Diclofenac-induced post infantile giant cell hepatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018;7(4):2676 -2680.

HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquénil*)

Hypoglycémie - Métabolisme
Chez une patiente âgée de 53 ans recevant ce traitement (avec une corticothérapie) depuis 16 ans pour un lupus. Plusieurs épisodes d'hypoglycémies sévères et symptomatiques. Bilan biologique en faveur d'un hyperinsulinisme. Explorations éliminant un insulinome. Ce n'est qu'après l'arrêt de l'hydroxychloroquine que les épisodes d'hypoglycémie ont pu disparaître.

Narwani V et al. Hydroxychloroquine-associated hyperinsulinemic hypoglycemia after 16 years of hydroxychloroquine use. *Endocrine Reviews*. avr 2018;39(2 (suppl 1)):no pagination.

LAUROMACROGOL (Aetoxiscélrol*)

Accident ischémique transitoire -

Après sclérothérapie de varices avec la forme mousse par injection de moins de 10 cc de la forme à 0,5 % de laurumacrogol (aussi appelé polidocanol) chez un patient de 56 ans. Sensation de tête vide et de faiblesse musculaire (dans les 10 minutes suivant la dernière administration). A l'examen, hémiparésie gauche. Disparition de la symptomatologie dans les 30 minutes. Pas de problème neurologique dans l'année qui a suivi.

Malvey MA et al. Transient neurologic event following administration of foam sclerotherapy. *Phlebology : The Journal of Venous Disease*. févr 2017;32(1):66 -68.

DOI :10.1177/0268355516628721

LIDOCAINE/ADRENALINE (Xylocaïne Adrénaline*)

Réaction d'hypersensibilité retardée - Dermatologie

Chez une patiente âgée de 48 ans dans les 24 h suivant une anesthésie locale, érythème et œdème près de la zone où la xylocaïne avait été injectée pour l'excision d'un « grain de beauté ». Eruption eczématiforme généralisée dans les jours qui ont suivi. Evolution favorable ensuite sous anti-histaminiques. Rôle d'une sensibilisation liée à la profession (coiffeuse esthéticienne) ? Patch-tests positifs pour le métabisulfite de sodium, excipient à effet notoire présent dans la xylocaïne adrénaline. Guha-Niyogi B et al. An unusual case of a systemic delayed hypersensitivity reaction to sodium metabisulfite. *Contact Dermatitis*. oct 2018;79(4):246 -247. DOI :10.1111/cod.13037

LISINOPRIL (Prinivil*, Zestril*...)

Diarrhée - Hépatogastroentérologie

Patiente de 68 ans prise en charge depuis un mois pour diarrhée liquidienne avec hypotension, insuffisance rénale aiguë et perte de poids. Inefficacité des différents traitements instaurés pour cette diarrhée avec coprocultures négatives. Au scanner abdominal, distension diffuse de l'intestin grêle sans obstruction. Coloscopie non contributive. Il est alors évoqué le rôle possible du lisinopril que la patiente prend depuis près de 2 ans. Disparition totale des troubles digestifs dans les 3 semaines qui suivent l'arrêt du médicament. Trois ans plus tard, reprise d'un traitement par lisinopril avec réapparition de diarrhée qui va cesser lorsque l'IEC est remplacé par du losartan. Savoir évoquer le rôle d'un IEC devant une diarrhée liquidienne (angioedème intestinal).

Gabriel J et al. Recognizing a Rare Phenomenon of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors : Visceral Angioedema Pre-

senting with Chronic Diarrhea—A Case Report. *The Permanente Journal* [Internet]. 2017 [cité 21 août 2018];22. Disponible sur: <http://www.thepermanentejournal.org/issues/2018/winter/6607-chronic-diarrhea.html> DOI :10.7812/TPP/17-030

PARACETAMOL (Doliprane*, Efferalgan*...)

Fermeture prématurée du canal artériel - Gynécologie Obstétrique

Série de deux cas de fermeture prématurée du canal artériel chez des fœtus exposés in utero au paracétamol du fait de la prise par la mère dans un cas pour céphalée dans l'autre pour douleurs musculaires. A noter que le paracétamol ne fait l'objet d'aucune contre-indication au cours de la grossesse (mention du RCP : « le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse s'il est cliniquement nécessaire, cependant, il doit être utilisé à la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible au cours de la grossesse »). Rôle probable d'une inhibition (plus modérée qu'avec les AINS) de la synthèse de prostaglandines. A noter que plusieurs études cliniques récentes ont montré l'efficacité du paracétamol chez le nouveau-né prématuré avec persistance du canal artériel. Becquet O et al. Paracetamol/Acetaminophen During Pregnancy Induces Prenatal Ductus Arteriosus Closure. *Pediatrics*. juill 2018;142(1):e20174021. DOI :10.1542/peds.2017-4021



NOVEMBRE 2018

VigipharmAmiens



Centre régional de
pharmacovigilance
d'Amiens
Hauts-de-France

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

pharmacovigilance@chu-
amiens.fr

Rédacteur en chef

Pr. M. Andréjak

Ont également participé à ce numéro :

K. Masmoudi

B. Batteux

Y. Bennis

C. Gonzalez

V. Gras

A.S. Lemaire-Hurtel

H. Masson

J. Moragny

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

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>

SOMMAIRE

I – INFOS DE L'ANSM, DE L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

2

A - Effets indésirables des médicaments utilisés pour préparation colique avant exploration radiologique ou endoscopique digestive basse

B - Influvac Tétra et vaccination chez l'enfant

C - Augmentation de la mortalité dans un essai visant à évaluer le rivaroxaban dans la prophylaxie thromboembolique après remplacement valvulaire par voie percutanée.

D - Retard de croissance intra-utérin : le sildénafil (Viagra®, Revatio®) ne doit pas être utilisé

E - Les sels de potassium maintenant à prescription médicale obligatoire

F - Kétamine : risques d'effets indésirables associés à son utilisation prolongée et/ou à doses élevées

G - Les rétinoïdes topiques (utilisés par voie cutanée) contre indiqués chez la femme enceinte

H - AMM accordée au baclofène haute dose (limitée à 80 mg) dans le traitement de l'alcoolodépendance (Baclocur®)

II – ETUDES PHARMACO-EPIDEMIOLOGIQUES ET META- ANALYSES DES ESSAIS CONFIRMANT LE RISQUE D'EFFETS INDESIRABLES POTENTIELLEMENT SEVERES DES FLUOROQUINOLONES. DES RESTRICTIONS DANS LEURS UTILISATIONS

4

III- POINT SUR L'EVOLUTION DE LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES EN FRANCE

6

IV- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

7

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).

Portail commun de signalement : <http://signalement-sante.gouv.fr>

I – INFOS DE L'ANSM, DE L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A - Effets indésirables des médicaments utilisés pour préparation colique avant exploration radiologique ou endoscopique digestive basse

Les substances utilisées pour « préparation colique » peuvent être responsables de **troubles hydro-électrolytiques majeurs** (parfois dans le cadre d'un mésusage).

Celles-ci appartiennent à plusieurs classes pharmacocliniques :

- Macrogols (ou PEG polyéthylène glycols) (= effet osmotique) : Colopeg®, Fortrans®, Klean prep®, Moviprep®

- Laxatifs phosphatés (= effet osmotique) : Colokit®, Recholan®, Normacol® lavement, Prépacol®.

Laxatifs sulfatés (= effet osmotique + pour certains, effet stimulants) : Izinova®, Citrafleet®, Pricoprep®

- Préparation colique anthracénique à base de séné (= effet stimulant) : Xprep®

Une enquête de pharmacovigilance a identifié deux types d'effets indésirables potentiellement graves :

- Risque **allergique** : choc anaphylactique, angioedème, urticaire

- Risque surtout de **troubles hydro-électrolytiques** pouvant être responsables d'OAP, de troubles du rythme, de convulsions... ainsi que d'insuffisance rénale (cas irréversibles rapportés).

Il est rappelé **que ces préparations coliques n'ont pas d'indication dans le traitement de la constipation** (sauf Normacol lavement).

Les patients les plus à risque sont les patients : âgés, ayant des antécédents cardio-respiratoires, insuffisants rénaux et à risque de déshydratation (par exemple traités par diurétiques).

Ces préparations sont contre-indiquées en cas de déshydratation et d'insuffisance cardiaque modérée à sévère. De plus, les préparations phosphatées et sulfatées sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère.

Les RCP des spécialités concernées (maintenant toutes soumises à prescription médicale) sont en cours d'actualisation.

ANSM. Risques liés à l'utilisation des préparations coliques. Point d'information septembre 2018.

<https://www.ansm.sante.fr>

B - Influvac Tétra et vaccination chez l'enfant

Des erreurs de prescription, de délivrance et d'injection sont survenues selon des informations de l'ANSM. Ceci résulte de confusions entre Influvac Tétra®, destiné aux adultes et Influvac (vaccin trivalent, visant deux souches de virus de type A et une souche de type B, indiqué chez les enfants à partir de 6 mois et chez les adultes). Les deux autres vaccins antigrippaux qui sont tétravalents (Vaxigrip Tétra® et Fluarix Tétra®) sont indiqués chez les enfants de plus de 6 mois et les adultes. Les vaccins tétravalents visent 2 souches virales de type A et 2 de type B.

Il est bien précisé cependant que si par erreur le vaccin Influvac Tétra® est administré avant 18 ans, il n'y avait pas lieu de mettre en place une surveillance médicale particulière. Il est enfin à noter que Influvac Tétra® devrait avoir prochainement une indication chez l'enfant de plus de 3 ans.

Les effets indésirables pouvant être observés après vaccination antigrippale sont bénins : réactions au site d'injection à type d'érythème et douleur ainsi que des fièvres. La campagne 2018 contre la grippe saisonnière se poursuit jusqu'au 31 janvier 2019.

ANSM. Erreurs d'administration du vaccin Influvac Tétra à des enfants de moins de 18 ans. Point d'information octobre 2018.

<https://www.ansm.sante.fr>

C - Augmentation de la mortalité dans un essai visant à évaluer le rivaroxaban dans la prophylaxie thromboembolique après remplacement valvulaire par voie percutanée.

Dans une lettre transmise sous l'autorité de l'ANSM, les laboratoires Bayer font état du fait qu'un essai clinique visant à évaluer l'intérêt d'un anticoagulant oral direct (AOD), le rivaroxaban (Xarelto®) après remplacement valvulaire aortique percutané (TAVI) (essai GALILEO) a dû être interrompu prématurément en raison d'un excès de mortalité sous rivaroxaban + aspirine versus

clopidogrel + aspirine (6,8 % contre 3,3 %) essentiellement pour des événements hémorragiques.

Pour rappel, les AOD n'ont pas d'indication pour la prévention des complications thrombo-emboliques associées à des prothèses valvulaires qu'elles soient mises en place chirurgicalement ou par voie percutanée (TAVI).

Laboratoire Bayer et ANSM. Rivaroxaban (Xarelto). Augmentation de la mortalité toutes causes, des événements thrombo-embolique et hémorragique chez les patients ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire aortique percutané lors d'un essai clinique arrêté prématurément. Octobre 2018

<https://www.ansm.sante.fr>

D - Retard de croissance intra-utérin : le sildénafil (Viagra®, Revatio®) ne doit pas être utilisé

Dans les années 2013, il avait été proposé initialement en Australie et Nouvelle Zélande l'utilisation du sildénafil chez de futures mères dont les fœtus souffraient de retard de croissance intra-utérin. Des études avaient conclu à une amélioration de la perfusion utéro-placentaire comme une étude toute récente (Sleghata et Coll J Mat Fet Neonat Med 2018 published on-line 21 oct). En fait, on ne disposait jusqu'à maintenant d'aucune donnée sur la morbi-mortalité fœtale et néonatale. Une étude institutionnelle indépendante (étude STRIDER menée aux Pays Bas) vient d'être interrompue à l'occasion d'une analyse intermédiaire en raison de la mise en évidence, d'une augmentation marquée des cas d'hypertension pulmonaire (17 cas sur 64 contre 3/58 dans le groupe placebo). Il en est de même pour la mortalité néonatale avant sortie de l'hôpital (26,8 % versus 14,3 %).

Pour rappel, le sildénafil est utilisé dans les troubles de l'érection (Viagra®) ainsi que dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire de l'adulte et de l'enfant de 1 à 17 ans (Revatio®).

ANSM. Le sildénafil (Revatio®, Viagra® est ses génériques) ne doit pas être utilisé pour traiter le retard de croissance intra-utérin. Octobre 2018.

<https://www.ansm.sante.fr>

E - Les sels de potassium maintenant à prescription médicale obligatoire

Cette mesure concerne 7 spécialités orales indiquée dans le traitement des hypokaliémies.

Kaléorid® LP (600 mg et 1 000 mg) Diffu K®, Nati-K®, Potassium liberty Pharma® (sirop à 3 % et 440 mg/15 ml) anciennement Potassium Richard®, Potassium H2 Pharma®. Ces spécialités qui étaient jusque maintenant à prescription médicale facultative sont désormais de liste I.

Arrêté du 26 octobre 2018 portant classement sur les listes des substances vénéneuses (Journal Officiel du 3 novembre 2018- texte 10)

<https://www.ansm.sante.fr>

F - Kétamine : risques d'effets indésirables associés à son utilisation prolongée et/ou à doses élevées

Ces risques sont rappelés par l'ANSM : atteintes uro-néphrologiques (hématurie, insuffisance rénale aiguë, syndrome de vessie douloureuse, hydronéphrose), endocriniennes (majoration de cortisolémie et prolactinémie), et hépatites (surtout cholangites mais insuffisances hépatiques avec des cas ayant nécessité une transplantation hépatique).

La kétamine est utilisée dans le cadre de l'anesthésie générale mais aussi de manière encadrée dans les douleurs réfractaires et la réalisation de soins douloureux ainsi que hors AMM (mésusage et abus). Pour rappel, la kétamine a été inscrite début 2017 sur la liste des stupéfiants (voir VigipharmAmiens février 2017)

ANSM. Kétamine : risque d'atteintes uro-néphrologiques endocriniennes et hépatique graves lors d'utilisations prolongées et/ou à doses élevées. Rappel de l'importance du bon usage 7/11/2018

<https://www.ansm.sante.fr>

G - Les rétinoïdes topiques (utilisés par voie cutanée) contre indiqués chez la femme enceinte

La contre indication de ces substances dont le risque tératogène est bien connu pour les formes orales est étendue aux formes topiques (pour lesquelles l'utilisation au cours de la grossesse était pour certaines d'entre elles seulement déconseillées).

Pour ces formes topiques le passage dans la circulation sanguine est jugé négligeable dans les

conditions habituelles de traitement sans cependant pouvoir totalement être exclu.

Les spécialités concernées sont les suivantes :

- trétinoïne (Zanea® gel, Erylik® gel, Rectanyl® crème, Efferderm®, Ketrel® crème),
- isotrétinoïne (RoAccutane® gel),
- adapalène (Diférine® crème et gel, Epiduro gel),
- tazarotène (Zorac® gel)

Elles sont utilisées pour le traitement de l'acné et pour le Zorac® dans le psoriasis en plaques.

ANSM. Nouvelle contre-indication pendant la grossesse pour le rétinoïdes utilisés par voie cutanée dans le traitement de l'acné. Point d'information 25/10/2018.

<https://www.ansm.sante.fr>

H - AMM accordée au baclofène haute dose (limitée à 80 mg) dans le traitement de l'alcoolodépendance (Baclocur®)

Cette AMM (strictement nationale) a été accordée au vu des données qui ont pu être accumulées depuis l'utilisation de cette molécule dans le cadre d'une RTU (Recommandation Temporaire d'Utilisation) établie en 2014. Celle-ci sera en pratique poursuivie jusqu'à la commercialisation effective de la spécialité Baclocur® des laboratoires Ethypharm (comprimés sécables à 10, 20 et 40 mg).

L'indication est la **réduction de la consommation d'alcool après échec des autres traitements médicamenteux chez des patients adultes ayant une dépendance à l'alcool et une consommation à risque élevé** (> 60 g/j pour les hommes et > 40 g/j pour les femmes). Le traitement doit commencer par une posologie de 15 à 20 mg/j en 2 à 4 prises pendant 3 jours, puis pourra être majoré de 10 mg, tous les 3 à 4 jours. L'efficacité et la tolérance devront être évaluées régulièrement de façon à déterminer la dose optimale pour le patient (dose qui est la plus faible nécessaire pour obtenir une bonne réponse thérapeutique et une tolérance acceptable qui ne devra pas dépasser 80 mg/j). Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, le traitement devra être interrompu de manière progressive (sinon risque de syndrome de sevrage).

Un suivi renforcé de cette spécialité doit être mis en place. La prescription de cette spécialité (liste I) pourra être effectuée par tout médecin même s'il est précisé qu'elle devrait se faire préférentiellement par un médecin ayant une expérience en

addictologie. Un suivi particulier s'impose chez les patients présentant ou ayant présenté des troubles psychiatriques (avec une consultation psychiatrique préalable à la mise en route du traitement).

ANSM. L'ANSM octroie une autorisation de mise sur le marché pour une utilisation du baclofène dans l'alcoolodépendance. Communiqué 23/10/2018.

ANSM RCP du Baclocur

<https://www.ansm.sante.fr>

II – ETUDES PHARMACO-EPIDEMIOLOGIQUES ET META-ANALYSES DES ESSAIS CONFIRMANT LE RISQUE D'EFFETS INDESIRABLES POTENTIELLEMENT SEVERES DES FLUOROQUINOLONES. DES RESTRICTIONS DANS LEURS UTILISATIONS

Nous avons évoqué dans le VigipharmaMiens de mars 2016 certains aspects particuliers des effets indésirables des fluoroquinolones. Il s'agissait de conséquences d'altérations par ces médicaments de la synthèse du collagène et de l'élastine par majoration de l'activité de métalloprotéases et d'un rôle également possible d'une augmentation de radicaux libres au niveau mitochondrial. Une des conséquences des altérations de synthèse du collagène est le risque (bien connu avec ces médicaments) d'atteinte des tendons pouvant aller jusqu'à des ruptures tendineuses. Deux autres conséquences concernaient la rétine et la paroi de l'aorte ascendante.

Au niveau ophtalmologique, le rôle des fluoroquinolones dans la survenue de décollement rétinien reste discuté. Dans les données les plus récentes, on retrouve une publication de 2016 réalisée sur la base du SNIRAM (Système National d'Information InterRégimes de l'Assurance Maladie) concluant à une majoration significative de ce risque, même si en valeur absolue il reste faible (1). Très récemment, ce risque n'apparaissait pas confirmé par une évaluation de bases de données populationnelles coréennes (2).

En ce qui concerne la paroi de l'aorte ascendante, nous avons fait état de deux études publiées en 2015, l'une réalisée au Canada, l'autre à Taïwan qui concluaient à un risque majoré de développement sous fluoroquinolones d'anévrisme à ce ni-

veau. Deux nouvelles études publiées en 2018 concluent également à une majoration de ce risque. La première (3) réalisée sur la base de données de l'assurance-maladie de Taïwan conclut à un risque multiplié par 2,5 de survenue d'anévrisme ou de dissection aortique sous fluoroquinolone, risque d'autant plus grand que l'administration est plus prolongée. La seconde étude (4) a été menée sur la base de données qui enregistre de manière systématique la totalité des prescriptions médicales faisant l'objet d'une délivrance dans les pharmacies suédoises. Ces données ont été croisées avec les hospitalisations et les décès liés à un anévrisme ou une dissection de l'aorte, dans les 60 jours suivant le début du traitement par fluoroquinolone ou par amoxicilline. L'analyse a retrouvé 1,2 cas pour 1 000 patients-années sous fluoroquinolone contre 0,7 sous amoxicilline (risque significativement majoré de 66 %), le risque étant de + 90 % pour les anévrismes et non significatif pour les dissections.

Par ailleurs, une étude expérimentale réalisée sur un modèle de souris conclut à une augmentation de la susceptibilité pour la ciprofloxacine à provoquer une dissection ou une rupture aortique (5).

L'ANSM a, du fait de ces données, diffusé une lettre d'information aux professionnels de santé concernant ce risque (6). Il y est particulièrement indiqué que l'utilisation des fluoroquinolones par voie systémique ou inhalée ne peut se faire qu'après une **analyse attentive du rapport bénéfice/risque** et après **prise en compte des alternatives thérapeutiques chez les patients à risque d'anévrisme et de dissection aortique**. Les facteurs favorisant un tel risque sont rappelés. Il s'agit des antécédents familiaux d'anévrisme, de la préexistence d'un anévrisme ou d'une dissection aortique, du syndrome de Marfan, du syndrome d'Ehlers-Danlos, de l'artérite de Takayasu, de l'artérite à cellules géantes (ou maladie de Horton), de la maladie de Behcet, de l'hypertension artérielle et de l'athérosclérose.

Il est par ailleurs précisé que les patients doivent être **informés de ce risque** et avertis qu'en cas de signes évocateurs (apparition brutale d'une douleur intense abdominale, thoracique ou dorsale), une prise en charge s'impose de façon immédiate par un médecin au sein d'un service d'urgence.

Parmi les effets indésirables cardiovasculaires potentiels des fluoroquinolones, il faut également rappeler le risque arythmogène de ces médicaments avec des cas de **torsades de pointes** et **d'allongement de l'espace QT**. Des cas ont été rapportés avec différentes fluoroquinolones mais le risque ne ressort significatif dans une méta-

analyse très récente (publiée on-line le 27/10/2018) que pour la moxifloxacine (Izilox® et génériques) (7).

Ces différentes alertes de pharmacovigilance interviennent après qu'ait été finalisée une évaluation par le PRAC (Comité Européen d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance) du rapport bénéfice-risque de ces médicaments après une démarche similaire de la FDA et de Santé Canada. Le PRAC avait conclu en l'existence d'effets indésirables durables, handicapants et potentiellement irréversibles touchant principalement les muscles, les articulations et le système nerveux(8).

Il est recommandé de ne pas utiliser les quinolones et les fluoroquinolones :

- **pour traiter des infections qui pourraient s'améliorer sans traitement ou qui ne sont pas graves** (telles que les infections de la gorge)
- **en prophylaxie de la diarrhée du voyageur** ou des **infections récurrentes des voies urinaires basses**
- **pour traiter des patients ayant déjà présenté des effets indésirables graves** avec un antibiotique de ces classes
- **pour traiter les infections légères ou moyennement graves, à moins que d'autres** médicaments antibactériens couramment recommandés pour ces infections **ne puissent pas être utilisés**.

Par ailleurs, ces médicaments doivent être « utilisés avec prudence » chez les personnes âgées, les patients souffrant de troubles rénaux, les patients ayant subi une transplantation d'organe ou ceux traités par un corticostéroïde systémique en particulier.

Au total, les fluoroquinolones pour lesquelles existe une surconsommation doivent être utilisées à bon escient pour ces risques d'effets indésirables comme pour le risque de faciliter de développement d'antibiorésistances comme avec l'ensemble des antibiotiques (voir plus loin).

1 Raguideau F et Coll Association between oral fluororquinolone use and retinal detachment JAMA Ophthalmol 2016 ; 134 : 415-21

2 Choi SY et Coll Administration of oral fluoroquinolone and the risk of rhegmatogenous retinal detachment. A nationwide population-based study in korea Plos One 2018 ; 13 : e0195563

3 Lee CC et Coll.Oral fluoroquinolone and risk of aortic dissection I Am Coll Cardiol 2018 ; 72 : 1369-78

4 Pasternak B et Coll. Fluoroquinolone and risk of aortic aneurysm and dissection : nationwide cohort study BMJ 2018

5 LeMaire SA et Coll. Effect of Ciprofloxacin on Susceptibility to Aortic Dissection and Rupture in Mice. JAMA Surg. 2018 Jul 25 :e181804

6 ANSM. Fluoroquinolones par voie systémique ou inhalée : risque de survenue d'anévrisme et de dissection aortique – Lettre aux professionnels de santé (ANSM, 6 novembre 2018).

7 Gorelik E et Coll. Fluoroquinolones and cardiovascular risk : a systematic review meta-analysis and network analysis Drug Safety 2018 (<https://doi.org/10.1007/s40264-018-0751-2>)

8 ANSM. Antibiotiques quinolones et fluoroquinolones, contraceptifs hormonaux : retour d'information sur le PRAC d'octobre 2018. Point d'information 16/10/2018.

III- POINT SUR L'EVOLUTION DE LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES EN FRANCE

A l'occasion de la journée européenne du 18/11/2018 et de la semaine mondiale sur le bon usage des antibiotiques, Santé Publique France a publié un état actuel des lieux concernant la consommation des antibiotiques en France. Ce suivi s'inscrit dans une campagne menée de longue date avec des slogans qui sont restés dans les mémoires « les antibiotiques, c'est pas automatique » en 2002, puis « Antibiotiques si on les utilise à tort, ils seront moins forts » en 2010. Le slogan qui vient d'être retenu est « Antibiotiques, ils sont précieux utilisons les mieux » et pour la médecine vétérinaire « les antibiotiques comme il faut, quand il faut ».

L'évaluation du suivi des consommations d'antibiotiques a été menée sous l'égide à côté de Santé Publique France, de l'ANSM, de l'ANSES et de l'Assurance Maladie.

En 2017, 759 tonnes d'antibiotiques destinés à l'homme ont été vendues en France (+ 459 en santé animale dont 95 % pour les animaux destinés à la consommation humaine). Les antibiotiques destinés à la consommation humaine sont utilisés à 93 % en médecine de ville et 7 % en établissement

de santé publics et privés. La consommation d'antibiotiques est restée stable entre 2007 et 2017 dans les établissements de santé (de 2,2 en 2007 et 2,1 doses/1 000 habitants en 2017), légèrement augmenté en ville (de 28,6 à 29,2). Au total, **stabilité de la consommation des antibiotiques qui avait diminué significativement après la 1^{ère} campagne de sensibilisation de 2002.**

En 2017, les molécules les plus consommées en ville sont les pénicillines, d'abord l'amoxicilline (41,4 %) et l'association amoxicilline-acide clavulanique (23,8 %), puis les macrolides (10,4 %), les tétracyclines (10,3 %), les fluoroquinolones (4,7 %) et les céphalosporines de 3^{ème} et de 4^{ème} génération (C3G et C4G) (4,2 %).

En établissement de santé, ce sont également l'association amoxicilline-acide clavulanique (30,9 %) et l'amoxicilline (20 %) qui sont les antibiotiques les plus consommés. Viennent ensuite les fluoroquinolones (11 %) et les C3G et C4G (8,9 %).

Il est noté que la France est le 3^{ème} pays le plus consommateur au niveau européen mais néanmoins qu'en termes de résistances son rang se situe le plus bas.

Pour la résistance aux antibiotiques, on note des améliorations (moins de SARM, *Staphylococcus aureus* Résistants à la Mécilline) mais à l'opposé, une majoration des entérobactéries résistantes aux C3G de 2 à 10 % entre 2007 et 2017 et des *Klebsella pneumoniae* (de 10 à 28 %).

De nouvelles missions nationales de surveillance et préventions seront mises en place en 2019 avec généralisation d'un objectif de référents en antibiothérapie destinés à améliorer la qualité des prescriptions ainsi qu'une sensibilisation du grand public à cette problématique, le but étant de **lutter contre le développement (préoccupant) de l'antibio-résistance.**

Consommations d'antibiotiques et antibiorésistance en France en 2017 (13/11/2017) – Site Santé Publique France.

<https://www.santepublique.fr/actualites/antibiotiques-et-antibioresistance-en-france-en-2017>.

IV- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ADALIMUMAB (Humira*)

Névrite optique rétrobul-

baire - Ophtalmologie

Chez un homme de 48 ans traité depuis un an par cet anti-TNF alpha pour maladie de Crohn. Au bout d'un an, il présente une baisse d'acuité visuelle avec mise en évidence d'un scotome au niveau d'un oeil avec baisse de l'acuité visuelle du même côté. Puis, mise en évidence d'une hémianopsie de ce côté. IRM et potentiels évoqués visuels confirmant le diagnostic de névrite optique. Arrêt de l'adalimumab et instauration d'une corticothérapie. Un mois plus tard, normalisation du champ visuel et amélioration des potentiels évoqués visuels. Disparition de toute anomalie au contrôle réalisé au bout d'un an.

Bruè C et al. Demyelinating Neurological Disease after Treatment with Tumor Necrosis Factor-α Antagonists. Case Reports in Ophthalmology. 11 juill

2016;7(2):345 -353.

DOI :10.1159/000447086

AMLODIPINE (Amlor*....)

Angio-oedème -

Chez une patiente hypertendue âgée de 67 ans dans les suites proches de l'introduction de cet antagoniste calcique du fait d'un contrôle insuffisant de la pression artérielle. Au bout d'une quinzaine de jours de ce traitement, oedème des lèvres et des paupières. Réduction partielle sous antihistaminique puis disparition complète le

jour suivant de l'arrêt de l'amlodipine. Un mois plus tard, ce traitement est repris du fait d'un contrôle insuffisant de la PA. Dans les minutes suivant la première prise, oedèmes des lèvres s'étendant ensuite à la totalité du visage. Evolution progressivement favorable avec disparition totale dans les 2 jours. Pas d'épisode dans les mois suivants sous antagoniste des récepteurs à l'angiotensine. *Kuruvilla ME et al. Amlodipine-induced angioedema: An unusual complication of a common medication. Allergy & Rhinology. janv 2018;9:215265671876413. DOI:10.1177/2152656718764139*

ATORVASTATINE (Tahor*...)

Dermatomyosite - Dermatologie

Cas rapporté chez une patiente de 55 ans, insuffisante coronarienne et diabétique. Traitement introduit (80 mg/j) lors d'une prise en charge pour pontage coronarien. Deux à trois mois après l'instauration de ce traitement, éruption sèche et érythémateuse des bras d'extension progressive en particulier au niveau des zones photo-exposées avec sensation de faiblesse musculaire des membres supérieurs puis gagnant les membres inférieurs. Aggravation progressive avec formation de papules au niveau des mains, érythème de la face. A la biopsie et en imagerie, myosite diffuse et dermatite vacuolaire. Apparition ensuite de plaques érythémateuses au niveau des articulations interphalangiennes et métacarpo-phalangiennes des mains (papules dites de Gottron). Erythème orbitaire et de la face.

Introduction d'une corticothérapie et arrêt du traitement par atorvastatine, remplacé par simvastatine. Trois semaines plus tard, amélioration nette de la sensation de faiblesse musculaire et des lésions cutanées. Aspects de myosite en IRM nettement améliorés sur contrôle à 5 mois. Disparition ensuite totale de la symptomatologie.

Spiro J et al. Atorvastatin-Induced Dermatomyositis: Resolution With Change in Statin? JCR: Journal of Clinical Rheumatology. oct 2018;24(7):406 -409. DOI:10.1097/RHU.0000000000000709

CEFTRIAXONE (Rocéphine*)

Pseudo-lithiase biliaire -

Hépatogastro-entérologie

Deux cas (patientes âgées de 91 et 82 ans traitées respectivement pour pneumonie et colite infectieuse). Traitement i.v. (2 g/24 h) suivi dans un cas au bout de 3 jours, dans l'autre juste après arrêt d'un traitement de 8 jours, de douleurs du quart supérieur droit abdominal. Diagnostic posé en imagerie de micro-lithiases dans la vésicule biliaire et le canal biliaire principal. Bilan complété par une cholangiographie retrograde endoscopique montrant l'absence d'excrétion biliaire par l'ampoule de Vater. Mise en place provisoire d'un stent biliaire dans un cas, sphinctérectomie dans l'autre. Evolution favorable dans le premier cas, décompensation d'une insuffisance cardiaque et décès dans l'autre cas.

Doi Y et al. Usefulness of Endoscopic Managements in Patients with Ceftriaxone-Induced Pseudolithiasis Causing Biliary Obstruction. Case

Reports in Medicine.
2017;2017:1 -5.
DOI :10.1155/2017/3835825

COTRIMOXAZOLE (Bac-trim*...)

Cristallurie - Urologie
Rapportée chez un homme de 76 ans traité en i.v. pour pneumopathie aiguë sévère. Au 5ème jour, oligurie et dégradation de la fonction rénale. Au niveau des urines, mise en évidence de protéinurie, hématurie et à l'examen microscopique en lumière polarisée des urines, mise en évidence de cristaux de N-acetyl-sulfaméthoxazole, ce qui a été confirmé par un examen spectrophotométrique en infrarouge. Arrêt du traitement et alcalinisation des urines. Récupération de la fonction rénale antérieure au bout de 4 jours.

de Montmollin N et al. Acute sulfamethoxazole-induced crystal nephropathy. Intensive Care Medicine. sept 2018;44(9):1575 -1576.
DOI :10.1007/s00134-018-5294-6

DESOGESTREL (Cérazette*, Désobel*, Mercilon*, Varnoline*...)

Troubles psychiatriques - Psychiatrie
Information venant de la base de pharmacovigilance de l'OMS à Uppsala à propos de notifications de troubles psychiatriques sévères imputables au désogestrel (associé à l'éthinylestradiol pour contraception orale) : attaques de panique (23 cas dont 21 où il s'agit du seul médicament suspect avec dans 14 cas notion d'une évolution favorable), idées suicidaires, comportements d'auto-mutilation (34 cas dont 22 où il s'agit du seul médicament suspect avec

dans 20 cas notion d'une évolution favorable). Dans le RCP de ces spécialités, ne figure généralement au niveau des effets indésirables psychiatriques que la notion d'humeur dépressive, changement d'humeur. Il est proposé dans ce rapport une mise à jour de l'information dans les RCP.

Watson S. Desogestrel and severe psychiatric disorders : panic attack, suicidal ideation and self-injurious behaviour. WHO Pharmaceuticals Newsletter. 2018;(5):13 -16.

LAMOTRIGINE (Lamictal*)

Myocardite nécrosante à éosinophiles - Cardiovasculaire

Survenue dans le cadre d'un DRESS syndrome secondaire à un traitement par lamotrigine, d'une douleur thoracique avec sensation de malaise, dyspnée d'effort. A l'auscultation, frottement péricardique. A l'ECG, tachycardie sinusale avec BAV du 1er degré et aspects d'ondes Q dans les dérivations septales. Elévations très importantes de la troponine. A l'échographie, dysfonction systolique ventriculaire gauche avec fraction d'éjection VG à 30 %. Diagnostic de myocardite à éosinophiles confirmé histologiquement avec infiltrat à éosinophiles et avec quelques cellules géantes (biopsie myocardique VD). Evolution favorable sous corticothérapie à fortes doses avec cependant réapparition de signes d'insuffisance cardiaque lors de la réduction des doses des corticoïdes. Réaugmentation de celles-ci initialement nécessaire, puis, à distance, possibilité d'interrompre la corticothérapie.

Kowtoniuk R et al. DRESS syndrome-associated acute necrotizing eosinophilic myocarditis with giant cells. BMJ Case Reports. 8 oct 2018;bcr-2018-226461.
DOI :10.1136/bcr-2018-226461

LEVETIRACETAM (Keppra*...)

Troubles obsessionnels compulsifs - Neurologie - Psychiatrie

Chez une patiente de 55 ans ayant une épilepsie évoluant depuis de très nombreuses années chez qui un traitement antérieur par carbamazépine avait dû être associé depuis un mois à la prise de lévétiracétam lequel avait permis la disparition des crises d'épilepsie. Au bout du premier mois de traitement, apparition de troubles obsessionnels compulsifs que la patiente n'avait jamais présentés auparavant en particulier, obsessions de propreté avec lavages répétitifs de vêtements déjà propres, lavages de ses mains pendant plus de 2 heures/jour. Aggravation progressive des troubles malgré l'introduction d'un traitement par citalopram ensuite associé à l'olanzapine. La patiente était sous la douche environ 8 heures/jour (craintes de contaminations infectieuses). Altération marquée de la qualité de vie, lésions cutanées des mains, anxiété. Amélioration après réduction progressive de posologie du lévétiracétam puis arrêt et traitement par carbamazépine seule.

Çökmüş F et al. Relationship of levetiracetam and obsessive-compulsive disorder: a case report. Psychiatry and Clinical Psychopharmacology. 3 juill 2017;27(3):319 -321.

LEVOFLOXACINE (Tavanic*...)

Pigmentation cutanée -

Dermatologie

Chez un homme de 58 ans traité pour une infection pulmonaire pendant 10 jours. Le lendemain du dernier jour de traitement, apparition de plaques hyperpigmentées de couleur brun gris des extrémités des membres supérieurs, du cou, des jambes. Mise en évidence à la biopsie au niveau d'une plaque de pigmentation de nombreux macrophages remplis de pigments dans le derme (testés positifs pour le fer et négatifs pour la mélanine). Disparition progressive des plaques pigmentées. Des cas similaires ont été décrits (considérés comme des réactions de photosensibilité). *Connors TM et al. Brown-gray hyperpigmentation in a photosensitive distribution after levofloxacin exposure. Dermatology Online Journal. juill 2018;24(7):10.*

MINOCYCLINE

Pigmentation de la langue -

Dermatologie

Rapportée chez une femme de 55 ans traitée pour une infection de plaie après accident de la route. Après une semaine de traitement, nausées, mauvais goût dans la bouche et pigmentation noirâtre de la langue devenue villeuse.

Changement

d'antibiothérapie, retour à une langue normale 4 semaines plus tard.

Hamad Y et al. Black Hairy Tongue. New England Journal of Medicine. 6 sept 2018;379(10):e16.

DOI :10.1056/NEJMicm1800351

MINOCYCLINE (Mynocine*...)

Pneumopathie à éosinophiles -

Pneumologie

Chez un adolescent de 17 ans traité au long cours pour acné. Marquée par la survenue de toux, fièvre, altération de l'état général, dyspnée, perte de poids. Aspect de pneumonie diffuse à la radio. Utilisation des différents traitements antibiotiques. Aggravation progressive des aspects radiologiques, opacités de plus en plus diffuses avec altérations de la fonction respiratoire. Mise en évidence au lavage broncho-alvéolaire de nombreux éosinophiles, les cultures étant négatives. Après arrêt du traitement dont la responsabilité avait alors été évoquée et sous corticothérapie évolution lentement favorable. Au bout de 14 semaines, disparition des opacités et amélioration fonctionnelle respiratoire.

Chan M et al. Minocycline-Induced Eosinophilic Pneumonia in a Pediatric Patient. Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology. sept 2018;31(3):194 -198.

DOI :10.1089/ped.2017.0832

NIVOLUMAB (Opdivo*)

Tubulopathie -

Néphrologie

Dans le cadre d'un traitement pour mélanome pris en charge depuis six ans et 10 mois après mise en route d'un traitement par nivolumab suite au développement de polyadénopathies médiastinales et hilaires et de nodules pulmonaires. Quadriplégie

d'aggravation rapide amenant à découvrir l'existence d'une hypokaliémie sévère (1,7 mEq/l) avec acidose et détérioration de la fonction rénale. Bilan mettant en évidence une atteinte tubulaire. Arrêt du

nivolumab, correction des anomalies ioniques et corticothérapie permettant l'amélioration rapide des anomalies rénales.

Balakrishna P et al. Hypokalemic Paralysis Secondary to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. Case Reports in Oncological Medicine.

2017;2017:1 -4.

DOI :10.1155/2017/5063405

NIVOLUMAB (Opdivo*)

Pemphigoïde bulleuse -

Dermatologie

Rapportée chez un patient de 67 ans traité pour un mélanome. Hospitalisation au bout de 16 cures (sur 32 semaines) pour l'apparition d'une éruption bulleuse sévère couvrant 90 % de la surface corporelle précédée de prurit. Diagnostic confirmé par la biopsie avec fixation linéaire d'IgG, C3 au niveau de la jonction dermo épidermique. Traitement par corticoïdes permettant initialement une amélioration des lésions puis nécessité de majoration des doses de corticoïdes. Evolution favorable après séances d'échange plasmatique et deux cures à base de rituximab. Possibilité de ne poursuivre qu'un traitement dermocorticoïde.

Ridpath AV et al. Novel use of combination therapeutic plasma exchange and rituximab in the treatment of nivolumab-induced bullous pemphigoid. International Journal of Dermatology. nov 2018;57(11):1372 -1374.

DOI :10.1111/ijd.13970

OXALIPLATINE (Eloxatine*)

Neuropathie périphérique -

Neurologie

Série rétrospective de cas chez 30 patients (18 hommes et 12 femmes) chez qui a été rap-

porté (20 fois) l'apparition d'une neuropathie périphérique et (10 fois) l'aggravation d'une telle atteinte sous traitement par oxaliplatine pour cancer colorectal. Les patients avaient systématiquement bénéficié d'une évaluation neurologique et d'un EMG avant l'instauration du traitement. L'atteinte neurologique s'est manifestée le plus souvent après la 4ème cure.

Banach M et al. Oxaliplatin treatment and peripheral nerve damage in cancer patients: A Polish cohort study. Journal of Cancer Research and Therapeutics.

2018;14(5):1010 -1013.

DOI :10.4103/jcrt.JCRT_971_16

PEMBROLIZUMAB (Keytruda*)

Syndrome de Stevens-

Johnson - Dermatologie

Patient de 69 ans traité par cet anti-PD1 pour récurrence après chirurgie d'un adénocarcinome pulmonaire. Une douzaine de jours après la première administration de pembrolizumab, fièvre, altération de l'état général, érosions douloureuses de la muqueuse buccale, lésions cutanées de type varicelle, conjonctivites douloureuses. Au niveau des lésions cutanées, mise en évidence de bulles. Diagnostic confirmé histologiquement avec nécrose des kératinocytes et infiltration par lymphocytes et éosinophiles. Evolution lentement favorable en une trentaine de jours sous dermocorticoïdes et corticothérapie générale.

Haratake N et al. Stevens-Johnson Syndrome Induced by Pembrolizumab in a Lung Cancer Patient. Journal of Thoracic Oncology. nov 2018;13(11):1798 -1799.

DOI :10.1016/j.jtho.2018.05.031

SILDENAFIL (Viagra*)

Choriorétinite séreuse centrale - Ophtalmologie

Série de 2 cas, l'un avec le Viagra*, l'autre avec le Cialis* (tadalafil) utilisés pour dysfonction érectile des hommes de 47 et 52 ans. Pas de traitement corticoïde récent (cause médicamenteuse connue de type de pathologie rétinienne). Dans le premier cas, s'est manifestée sous la forme d'un halo grisâtre central au niveau d'un oeil, dans le second, baisse de l'acuité visuelle. Diagnostic posé par OCT (tomographie optique de cohérence) mettant en évidence le décollement rétinien et confirmant des aspects en faveur de celui-ci au fond d'oeil. Evolution favorable dans les 2 mois suivant l'arrêt. De tels cas ont déjà été rapportés avec des inhibiteurs de phosphodiesterase 5 dans la littérature mais avec une imputabilité discutée (les poussées aiguës de choriorétinite séreuse centrale se résolvant spontanément dans la majorité des cas).

Smal C et al. Central serous chorioretinopathy following the use of phosphodiesterase 5 inhibitors. Revue Médicale de Liege. 2017;72(11):475 -477.

TRAMADOL (Contramal*, Topalgic*....)

Hyponatrémie - métabolisme

Deux cas d'hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) dans les suites proches de l'instauration d'un traitement par tramadol (3 et 7 j). Dans le 1er cas, patiente de 86 ans, traitée pour douleurs sur fractures du bassin après une chute. Natrémie à 138

avant le traitement. Mise en évidence 3 jours plus tard d'une natrémie à 121 (bilan demandé en raison de troubles confusionnels) avec osmolarité plasmatique à 251 mOsm/kg et urinaire à 520. Dans le 2ème cas, patiente de 70 ans traitée par tramadol depuis une semaine pour lombalgies intenses suite à une fracture vertébrale. Hospitalisée pour délire et nausées. Natrémie à 120 mmol/l et bilan également en faveur d'un SIADH. Dans le premier cas, administration initiale de sérum salé hypertonique puis simple restriction hydrique. Dans le 2ème cas, arrêt du tramadol, remplacé par oxycodone et simple surveillance. Dans les 2 cas, évolution rapidement favorable et contrôles ultérieurs de natrémie normaux.

Yong TY et al. Hyponatraemia Associated with Tramadol Use: A Case Report. Current Drug Safety. 17 sept 2018;13(3):217 -220.

DOI :10.2174/1574886313666180508123232